KAYAALP
RASYONEL TEDAVİ YÖNÜNDEN

TIBBİ FARMAKOLOJİ

Prof. Dr. S. OĞUZ KAYAALP
Editör

10. BASKI

KAYAALP
RASYONEL TEDAVİ YÖNÜNDEN

TIBBİ FARMAKOLOJİ

Prof. Dr. S. OĞUZ KAYAALP
Editör

10. BASKI

2002
HACETTEPE-TAŞ

KATILIMCILAR

of. Dr. Murat Akova
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

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

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

of. Dr. Gül Dülger
Marmara Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ab. D. Başkanı, İstanbul

of. Dr. Esat Eşkazan
İstanbul Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji Ab. D. Başkanı, İstanbul

of. Dr. Hülya Güven
Dokuzeylül Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Ab. D. Başkanı, İzmir

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

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., İstanbul

Prof. Dr. İsmail H. Ulus
Uludağ Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Ab. D. Başkanı, Bursa

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

Prof. Dr. Kazım Türker
Türkiye Bilimler Akademisi Şeref Üyesi, Ankara

Doç. Dr. İ. Alev Türker
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Onkoloji Ab. D., Ankara

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

İÇİNDEKİLER

1. BÖLÜM: GENEL FARMAKOLOJİ, FARMAKOKİNETİK VE TOKSİKOLOJİ

KONU	SAYFA
1. Farmakolojiye Giriş	1-7
2. İlaçların Biyolojik Membranlardan Geçişi ve Absorpsiyon Olayı	8-14
3. İlaç Uygulama Yerleri (Yolları) **Şule Oktay ve S. Oğuz Kayaalp**	15-33
4. İlaçların Dağılımı	34-42
5. İlaçların Biyotransformasyonu	43-57
İlaçların Hepatik Klerensi ve Karaciğer Hastalıklarında Değişimi	56
6. İlaçların İtrahı ve Eliminasyon Kinetiği	58-69
İlaçların Eliminasyonunun Kinetiği	64
Doza-bağımlı kinetik (Non-lineer Kinetik)	66
Böbrek Yetmezliği Durumunda Doz Ayarlanması	67
7. Doz-Konsantrasyon-Etki İlişkisi	69-80
I. Doz-Konsantrasyon İlişkisi	69
II. Doz-Etki ve Konsantrasyon-Etki İlişkisi	76
8. İlaçların Etki Mekanizmaları	81-83
9. Reseptörler ve İlaç-Reseptör İlişkisi	84-95
10. İlaçların Etkisini Değiştiren Faktörler	96-110
11. İlaçların Arasında Etkileşmeler	111-128
I. Farmakodinamik Etkileşmeler	112
Antagonizma	112
Sinerjizma	119
II. Farmakokinetik Etkileşmeler **Gül Dülger**	121
12*. İlaçların Toksik Tesirleri ve Toksikolojinin Temel Kavramları	129-151
I. Yalın Toksik Tesirler	129
II. Özel Toksik Etkiler	132
İlaçların Teratojenik Etkisi	133
III. İlaç Alerjisi	141
IV. Dayanıksızlık (Aşırı-duyarlık) Reaksiyonları	150
V. İdiyosenkrazi ve Genetik Farklılığa Bağlı Reaksiyonlar	150
İlaç Toksisitesinin Deneysel Olarak Ölçümü ve Tedavi İndeksi	150
13. Farmakogenetik: Genetik Farklılığa Göre İlaçların Eliminasyon ve Etkilerinin Bireyler Arasında Değişmesi **Atilla Bozkurt**	152-160
14*. Akut İlaç Zehirlenmesi Tedavisinde Genel İlkeler	161-166
15. Reçete Yazma Kuralları ve Rasyonel İlaç Kullanımı **Şule Oktay ve S. Oğuz Kayaalp**	167-181

II. BÖLÜM: ANTİBİYOTİKLER VE DİĞER KEMOTERAPÖTİKLER

16. Kemoterapötiklere Giriş. İnfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik ve Farmakokinetik Esasları	185-209
17. Beta-Laktam Antibiyotikler I: Penisilinler **Murat Akova ve S. Oğuz Kayaalp**	210-233
18. Beta-Laktam Antibiyotikler II: Sefalosporinler ve Diğerleri **Murat Akova ve S. Oğuz Kayaalp**	234-248
Sefalosporinler	234
Diğer Beta-Laktam Antibiyotikler	245
19. Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin Antibiyotikler ve Linezolid	249-258
I. Makrolidler	249
II. Linkozamidler	254
III. Streptograminler	256
IV. Linezolid	256
20. Tetrasiklinler	257-264
21. Amfenikoller	265-269
22. Aminoglikozidler	270-279
23. Dar Spektrumlu Antistafilokokal ve Antianaerobik İlaçlar ve Polipeptid Yapılı Antibiyotikler	280-287
24. Fluorokinolonlar	288-293
25. Sulfonamidler, Ko-trimoksazol ve Trimetoprim	294-300
26. Antifungal Antibiyotikler ve Diğer Antifungal İlaçlar	301-309
27. Antimikrobik İlaçlar Arasındaki Etkileşmeler ve Kombinasyonlar	310-312

* Konu numarası asterikle işaretlenmiş yardımcı bilgi veren 8 Konu elektronik ortama aktarılmıştır. www.turgak.com.tr web sitesinden ücretsiz erişilebilir.

28. Tüberküloz ve Diğer Mikobakteri İnfeksiyonlarında Kullanılan İlaçlar ... 313-324
29. Üriner İnfeksiyonların Tedavisine Özgü İlaçlar ... 325-327
30. Antiamibik İlaçlar ve Diğer Antiprotozoal İlaçlar ... 328-335
31. Antimalaryal İlaçlar ... 336-344
32. Antihelmintik İlaçlar ... 345-351
33. Ektoparazitlere Karşı Kullanılan İlaçlar ... 352-356
34. Antiviral İlaçlar ... 357-369
35. Antiseptikler ve Dezenfektanlar ... 370-379
36. Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar **F. Alev Türker ve S. Oğuz Kayaalp** ... 380-415
    Kanser Kemoterapisi ile İlgili Temel Bilgi ve Kavramlar ... 380
    Antineoplastik İlaçlar ... 392
    Antineoplastik İlaçların Uygulamalı Farmakolojisi ... 408
37. İmmün Sistem Bozuklukları ve İmmünomodülatör İlaçlar ... 416-426
    I. İmmünosüpresif İlaçlar ... 418
    II. İmmünostimülan İlaçlar ... 424

III. BÖLÜM: KALP-DAMAR SİSTEMİ İLAÇLARI

38. Antihipertansif İlaçlar ... 429-464
39. Periferik Vazodilatörler ... 465-472
40. Antianginal İlaçlar ... 473-496
41. Antiaritmik İlaçlar ... 497-520
    Taşiaritmilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ... 507
    Bradiaritmilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ... 518
42. Kalp Glikozidleri ve Kalp Yetmezliğine Karşı Kullanılan Diğer İlaçlar ... 521-546
    Kalp Glikozidleri (Dijitaller) ... 526
    Diüretikler ... 540
    Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Reseptör Blokörleri ... 540
    Konjestif Kalp Yetmezliğinin Vazodilatörlerle Tedavisi ... 541
    Dijital-dışı İnotropik İlaçlar ... 545
    Beta-adrenerjik Reseptör Blokörleri ... 545
43. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokörleri ... 547-562
44. Hipolipidemik İlaçlar ... 563-582
45. Antitrombotik İlaçlar: Antikoagülan İlaçlar, Antitrombositik İlaçlar ve Trombolitik İlaçlar ... 583-614
    I. Antikoagülan İlaçlar ... 586
    II. Antitrombositik İlaçlar ... 600
    Antitrombositik İlaçların Klinik Farmakolojisi ... 603
    III. Trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar ... 608
46. Hemostatik İlaçlar ve Replasman İçin Kullanılan Hemostatik Kan Ürünleri ... 615-625
47. Plazma Hacmini Genişleten Solüsyonlar, Kan ve Plazma Ürünleri ... 626-633

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

48. Diüretik İlaçlar ... 637-663
49*. Su ve Elektrolit Dengesi Bozukluklarında Kullanılan Diğer İlaçlar ... 664-678
50*. Asid-Baz Dengesi Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar ... 679-685

V. BÖLÜM: SOLUNUM SİSTEMİ İLE İLGİLİ BAZI İLAÇLAR

51. Antitusif İlaçlar, Ekspektoran ve Mukolitik İlaçlar ve Surfaktanlar ... 689-698
    Antitusif İlaçlar ... 690
    Ekspektoran İlaçlar ... 693
    Mukolitikler ... 695
    Surfaktanlar ... 696
52. Bronkodilatör İlaçlar ve Diğer Anti-astmatik İlaçlar ... 699-719
53*. Oksijen ve Diğer Tedavi Gazları ... 720-727

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

54*. Santral Sinir Sistemi Farmakolojisinin Temelleri ... 731-769
    Nöromediyatörler, İlaçlar ve Sinaptik Aşırım Hakkında Genel Bilgiler ... 731
    Amin Yapılı Nöromediyatörler ... 736
    Amino Asid Nöromediyatörler ... 753
    Peptid Yapılı Nöromediyatörler ... 760
    Adenozinerjik, Nitrerjik ve Nörosteroid Nöromodülatör Sistemleri ... 768
55. Genel Anestezinin Farmakolojik Yönü ve Genel Anestezikler ... 770-791
    İnhalasyon Anestezikleri ... 774
    Katı (İntravenöz) Genel Anestezikler ... 784
    Özel Kombinasyon Anestezileri ... 788
    Genel Anesteziye Yardımcı Medikasyon ... 789
56. Lokal Anestezikler ... 792-806
    Lokal Anestezi Şekilleri ... 799
    Sınıflandırma ve İlaç Grupları ... 802
57. Nöromüsküler Bloke Edici İlaçlar ... 807-817
    Depolarizasyonsuz (Kompetitif) Blok Yapan İlaçlar ... 811
    Depolarizasyonlu Blok Yapan İlaçlar ve Botulinum Toksini ... 812
58. Santral Etkili Kas Gevşeticiler ... 818-823
59. Hipnosedatif İlaçlar I: Genel Özellikleri ve Benzodiazepinler ... 824-845
    Anksiyolitik İlaçlar Klinik Farmakolojisi ... 841
60. Hipnosedatif İlaçlar II: Barbitüratlar ve Diğerleri ... 846-855
    Barbitüratlar ... 846
    Aldehidler ve Diğerleri ... 849
    Hipnotik İlaçların Klinik Farmakolojisi ... 851
61*. Alkoller **İ. Tayfun Uzbay ve S. Oğuz Kayaalp** ... 856-868
    Etil Alkol ... 856
    Alkol Bağımlılığı ve Kronik Alkol Zehirlenmesi ... 863
    Disulfiram ... 867
    Metil Alkol ... 867
62. Nöroleptik İlaçlar ... 869-889
    Nöroleptik İlaçların Klinik Farmakolojisi ... 882
63. Duygudurum Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar (Antidepresanlar) **Esat Eşkazan ve S. Oğuz Kayaalp** ... 890-915
    Antidepresan ve Antimanik İlaçların Klinik Farmakolojisi ... 911
64. Opioid Analjezikler ... 916-937
    Opioid Antagonistleri ... 932
    Narkotik Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi ile İlgili Açıklamalar ... 933
65*. İlaç Suistimali ve İlaç Bağımlılığı ... 938-959
    Bağımlılık Tipleri ve Başlıca Nitelikleri ... 948
66. Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar **Mehmet Melli ve S. Oğuz Kayaalp** ... 960-994
    Romatoid Artrite Karşı Kullanılan Özel Antiinflamatuvar İlaçlar ... 984
    Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ... 986
    Antiinflamatuvar Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi ... 988
67. Santral Sinir Sistemi Stimülanları ve Kilo Kaybettiren İlaçlar ... 995-1007
68. Antiepileptik İlaçlar **S. Oğuz Kayaalp ve Turgay Dalkara** ... 1008-1025
    Antiepileptik İlaçların Klinik Farmakolojisinin Temel Kavramları ... 1021
69. Parkinson Hastalığının ve Diğer Hareket Bozukluklarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar **S. Oğuz Kayaalp ve Turgay Dalkara** ... 1026-1041
    İlaçların Sınıflandırılması ve İlaç Grupları ... 1029
    Diğer Hareket Bozuklukları ve Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ... 1037

VII. BÖLÜM: OTONOM SİNİR SİSTEMİ İLE İLİŞKİLİ İLAÇLAR

70. Otonom Sinir Sistemi, Nörotransmiterleri ve İlaçları Hakkında Temel Bilgiler **S. Oğuz Kayaalp ve İsmail H. Ulus** ... 1044-1074
    Otonom Sinir Sisteminin Anatomofizyolojik Bölümleri ... 1046
    Otonom Sinir Sisteminin Nörokimyasal Bölümleri ... 1051
    Otonomik Sistemini Etkileyen İlaçların ve Diğer Kimyasal Etkenlerin Genel Etki Kalıpları ... 1069
    Otonom Sinir Sistemi İlaçlarının Sınıflandırılması ve Genel Özellikleri ... 1069
71. Kolinomimetik İlaçlar: Parasempatomimetik İlaçlar ve Antikolinesterazlar ... 1075-1092
    Parasempatomimetik İlaçlar ... 1075
    Mantar Zehirlenmeleri (Misetizmus) ... 1079
    Antikolinesteraz İlaç Tipleri ... 1081
    Parasempatomimetik ve Antikolinesteraz İlaçların Klinik Farmakolojisi ... 1085
    Organofosfat ve Karbamatlı İnsektisidlerle Zehirlenmeler ... 1088
72. Parasempatolitik İlaçlar (Antimuskarinik İlaçlar) ... 1093-1104
    Belladon Alkaloidleri ... 1094
    Belladon Alkaloidlerinin Sentetik Analogları ... 1099
    Kuvaternez Amin Türevleri ... 1099
    Papaverin - Benzeri Antispazmodik İlaçlar ... 1102
    Parasempatolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi ... 1102

73. Sempatomimetik İlaçlar ... 1105–1129
Katekolaminler ... 1108
Sempatomimetik Aminler (Katekolamin–olmayanlar) ... 1118
Sempatomimetik İlaçların Klinik Farmakolojisi ... 1123
74. Sempatolitik İlaçlar: I. Adrenerjik Reseptör Blokörleri, II. Adrenerjik Nöron Blokörleri ... 1130–1140
Alfa–Adrenerjik Reseptör Blokörleri ... 1131
Beta–Adrenerjik Reseptör Blokörleri ... 1139
Adrenerjik Nöron Blokörleri ... 1139
75. Nikotin ve Gangliyonları Stimüle Eden Diğer İlaçlar, Gangliyon Bloke Edici İlaçlar **Hülya Güven ve S. O. Kayaalp** ... 1141–1150
Gangliyonları Stimüle Eden İlaçlar ... 1141
Nikotin ... 1141
Sigara Tiryakiliğinin Toksikolojik Yönü ... 1147
Gangliyon Bloke Ediciler ... 1148

VIII. BÖLÜM: ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

76. Endokrin Sistem Farmakolojisinin Esasları ... 1154–1176
Hormonların Fizikokimyasal Özellikleri ve Sınıflandırılması ... 1156
Endokrin Bezlerin Hormon Salgılamasının Genel Özellikleri ve Salgılamanın Düzenlenmesi ... 1157
SSS ile Endokrin Sistem Arasındaki Etkileşme ... 1160
Hormonların Biyosentez, Taşınma ve Eliminasyonları ... 1161
Hormon Reseptörleri ... 1164
Hormon: Hormon Etkileşmeleri ... 1175
Endokrin Bozukluklar ... 1175
Hormonların Kullanılışı, Hormonomimetik Maddeler ve Endokrin Bezleri Etkileyen Diğer Maddeler ... 1176
77. İnsülin, Oral Antidiyabetik İlaçlar ve Glukagon **Alper Gürlek ve S. Oğuz Kayaalp** ... 1177–1220
İnsülin ... 1178
Oral Antidiyabetik İlaçlar ... 1198
İnsüline Duyarlaştırıcılar (Glitazonlar) ... 1205
Diğer Antidiyabetik İlaçlar ... 1206
İnsülin ve Oral Antidiyabetik İlaçların Klinik Farmakolojisi ... 1207
Glukagon ... 1217
Diğer Antihipoglisemik İlaçlar ... 1219
78. Kortikosteroidler, Kortikosteroid Antagonistleri ve ACTH ... 1221–1251
Glukokortikoidler ... 1227
Mineralokortikoidler ... 1245
Aldosteron Antagonistleri ... 1247
Adrenal Kortekste Steroid Sentezini veya Kortikosteroidlerin Etkinliğini Azaltan İlaçlar ... 1247
Kortikotropin (ACTH) ... 1248
79. Tiroid İlaçları: Tiroid Hormonları, Antitiroid İlaçlar, Tirotropin ve Tirotropin Salıverici Hormon **S. Oğuz Kayaalp ve Alper Gürlek** ... 1252–1271
Tiroid Hormonları ... 1252
Antitiroid İlaçlar ... 1264
Tirotropin (TSH) ... 1269
Tirotropin Salıverici Hormon (TRH) ... 1270
80. Kalsiyotropik İlaçlar: Paratiroid Hormonu, D Vitamini, Kalsitonin, Bifosfonatlar ve Diğerleri ... 1272–1298
Paratiroid Hormonu ... 1273
D Vitamini ... 1276
Kalsitonin ... 1284
Bifosfonatlar ... 1287
Diğerleri ... 1289
Kalsiyum Metabolizması Bozukluklarında Kullanılan İlaçların Klinik Farmakolojisi ... 1291
81. Androjenler, Anabolik Steroidler ve Antiandrojenik İlaçlar ... 1299–1313
Testosteron ve Diğer Androjenler ... 1299
Androjenik İlaçlar ... 1304
Anabolik Steroidler ... 1309
Antiandrojenik İlaçlar ... 1311
82. Estrojenler, Projestinler ve Antagonistleri ... 1314–1340
Dişi Seks Hormonlarının (Estrojenlerin ve Projesteronun) Vücuttaki Kaynakları ... 1314
Estrojenler ... 1316
Projestinler (Projestojenler) ... 1329
Antiestrojenik İlaçlar ... 1336
Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler) ... 1337
Antiprojesteronlar ... 1338

83. Oral Kontraseptifler ve Diğer Gebelik Önleme Yöntemleri ... 1341–1355
Oral Kontraseptifler ve Diğer Hormonal Kontraseptifler ... 1341
Hormonal–olmayan Kontrasepsiyon Yöntemleri ... 1353
84. Hipofiz ve Hipotalamus Hormonları ... 1356–1382
Önhipofiz ve Hipotalamus Hormonları ... 1357
Arka Hipofiz Hormonları ... 1372

IX. BÖLÜM: OKSİTOSİK İLAÇLAR

85. Oksitosik İlaçlar ... 1386–1392
Oksitosin ... 1386
Ergot Alkaloidleri ... 1390
Prostaglandinler ... 1391
Hipertonik Solüsyonlar ... 1392

X. BÖLÜM: OTAKOİDLER

Otakoidler (Genel Bilgi) ... 1396
86. Histamin ve Antihistaminikler **S. Oğuz Kayaalp ve Meral Tuncer** ... 1398–1416
Histamin ... 1398
H_1 Reseptör Blokörleri (Klasik Antihistaminikler) ... 1405
H_2 Reseptör Blokörleri ... 1410
Mast Hücresi Stabilizatörleri ... 1415
87. Serotonin, Agonistleri ve Antagonistleri **M. Tuncer** ... 1417–1426
Serotonin ... 1417
Terapötik Amaçla Kullanılan Serotonin Agonistleri ve Antagonistleri ... 1423
88. Peptid Yapılı Otakoidler ... 1427–1438
Anjiotensinler ... 1427
Anjiotensin Antagonistleri ... 1432
Endotelinler ... 1433
Kininler ... 1435
Kinin Antagonistleri ... 1438
89. Eikozanoidler (Araşidonik Asid Metabolitleri) ve Diğer Otakoidler **R.K. Türker, M. Melli ve S.O. Kayaalp** ... 1439–1463
Sikloksijenaz Ürünleri: Prostaglandinler, Prostasiklinler ve Tromboksanlar ... 1439
Lökotrienler ve Diğer Lipoksijenaz Ürünleri ... 1455
Eikozanoid Sentezini ve Reseptörlerini Bloke Eden İlaçlar ... 1457
Epoksijenaz Ürünleri ... 1459
Nitrik Oksid ... 1459
Diğer Otakoidler ... 1462

XI. BÖLÜM: VİTAMİNLER

90. Vitaminlerle İlgili Genel Bilgiler ... 1466–1472
91. Yağda Çözünen Vitaminler ... 1473–1488
A Vitamini ve Retinoidler ... 1473
D Vitamini ... 1480
K Vitamini ... 1480
E Vitamini ... 1484
92. Suda Çözünen Vitaminler ... 1489–1500
Askorbik Asid (C Vitamini) ... 1489
Tiamin ... 1492
Riboflavin ... 1494
Piridoksin ... 1495
Niasin ve Niasinamid ... 1497
Pantotenik Asid ... 1498
Biotin ... 1499
Karnitin ... 1499

XII. BÖLÜM: ANTİANEMİK İLAÇLAR

93. Antianemik İlaçlar I: Demir ... 1503–1516
Beslensel Faktörlerin Eksikliğine Bağlı Anemilere Ait Temel Bilgiler ... 1503
Demirin Farmakolojik Yönü ... 1506
94. Antianemik İlaçlar II: Megaloblastik Anemilere Karşı Kullanılan İlaçlar ve Eritropoietin ... 1517–1526
B_{12} Vitamini (kobalaminler) ... 1517
Folik Asid ... 1522
Eritropoietin (epoetin) ... 1526

XIII. BÖLÜM: SİNDİRİM SİSTEMİ İLAÇLARI

95. Peptik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 1529-1545
Peptik Ülser ve Tedavisi İçin Kullanılan İlaçlar Hakkında Genel Bilgi 1529
Asid Salgılanmasını Azaltan İlaçlar, ... 1533
Antasid İlaçlar 1535
Diğer İlaçlar 1542
Helicobacter'i Eradike Eden Antibakteriyel İlaçlar 1544
96. Laksatif ve Purgatif İlaçlar 1546-1557
Laksatif ve Purgatiflerin Kullanılışı 1554
97. Antidiyareik İlaçlar 1558-1564
Antidiyareik İlaçların Kullanılışı 1561
Oral Rehidratasyon Tuzları 1561
98. Emetik, Prokinetik ve Antiemetik İlaçlar 1565-1576
Emetik İlaçlar 1567
Antiemetik ve Prokinetik İlaçlar 1568
Antiemetik İlaçların Kullanılışı 1575
99. Sindirim Sistemini Etkiliyen Diğer İlaçlar 1577-1582
Dijestanlar 1577
Koleretik İlaçlar 1578
Kolagog İlaçlar 1599
Safra Taşını Eritebilen İlaçlar 1579
Diğer İlaçlar 1581

KAYNAKLAR 1583-1709
İNDEKS 1710-1726

I. BÖLÜM

GENEL FARMAKOLOJİ, FARMAKOKİNETİK VE TOKSİKOLOJİ

1. KONU FARMAKOLOJİYE GİRİŞ, 1
2. KONU İLAÇLARIN BİYOLOJİK MEMBRANLARDAN GEÇİŞİ VE ABSORPSİYON OLAYI, 8
3. KONU İLAÇ UYGULAMA YERLERİ VE UYGULAMA YERİNDEN ABSORPSİYON, 15
4. KONU İLAÇLARIN DAĞILIMI, 34
5. KONU İLAÇLARIN BİYOTRANSFORMASYONU , 43
6. KONU İLAÇLARIN İTRAHI VE ELİMİNASYON KİNETİĞİ 58
7. KONU DOZ-KONSANTRASYON- ETKİ İLİŞKİSİ, 69
8. KONU İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARİ, 81
9. KONU RESEPTÖRLER VE İLAÇ-RESEPTÖR İLİŞKİSİ, 84
10. KONU İLAÇLARIN ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER, 96
11. KONU İLAÇLARIN ARASINDA ETKİLEŞMELER, 111
12. KONU İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ VE TOKSİKOLOJİNİN TEMEL KAVRAMLARI, 129
13. KONU FARMAKOGENETİK: GENETİK FARKLILIĞA GÖRE İLAÇLARIN ELİMİNASYON VE ETKİLERİNİN BİREYLER ARASINDA DEĞİŞMESI, 152
14. KONU AKUT İLAÇ ZEHİRLENMESİ TEDAVİSİNDE GENEL İLKELER, 161
15. KONU REÇETE YAZMA KURALLARI VE RASYONEL İLAÇ KULLANIMI, 167

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 benzeşen müstahzarlar·

Tanım ve Temel Kavramlar: Farmakoloji, sözcük olarak ilaç (farmakon) bilimi demektir. İlaç ile biyolojik sistemlerin etkileşmesinin incelenmesi, farmakolojinin uğraşı alanını 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 insanlar üzerinde **in vivo** olarak yapılır. İncelemelerin son amacı, esas olarak, hastalıkların tedavisi, tanısı, profilaksisi ve diğer tıbbi amaçlar için hekimin yararlanacağı en uygun kimyasal maddenin saptanması ve ilaç olarak geliştirilmesidir. Farmakolojik incelemelerin yapıldığı başlıca yerler üniversitelerin ve özellikle ilaç endüstrisinin farmakoloji laboratuvarları ile üniversite ve diğer kuruluşların hastaneleridir. Klinik deneme dönemine erişmiş ilaçların gönüllü hastalar ve sağlıklı insanlar üzerinde incelenmesi, klinik farmakolojinin konusuna girer; bu dönemde inceleme yükünün büyük kısmı uzman hekimlerin çabasını gerektirir. Klinik-öncesi incelemeler ve geliştirme çalışmaları genellikle deney hayvanları, onların 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 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 karışımı ifade eder. Bitkisel veya hayvansal 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 dozlanmaları güçtür, hasta tarafından alınmaları zordur ve bazen olanaksızdır. Bazen de ilaç, olduğu gibi kullanılırsa, etkinliği az olur. Bu nedenlerle biyoaktif madde yani o anlamdaki ilaç, etkin olmayan belirli yardımcı maddelerle (eksipiyan'larla) karıştırılarak insana kolayca uygulanabilen özel sunum şekilleri olan **farmasötik şekillere** ya da diğer adıyla dozlam şekillerine sokulur. Aktif maddenin uygun eksipiyanlarla karıştırılması belirli formüllere göre yapılır; bu formüllerin düzenlenmesine **ilaç formülasyonu** denilir. Bu işlemler esas olarak eczacılık (farmasötik) bilimlerinin uğraşım alanına girer. Endüstriyel kuruluşlarda veya günümüzde 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. Yaklaşık yarım yüzyıl öncesine kadar, daha ziyade, hekimin reçetesine yazdığı formüllere göre ufak çapta eczanelerde yapılan bu işlemler, modern teknolojinin gelişmesi ile ilaç yapımevlerinde 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 etkinliklerle ilgili durumları veya fonksiyonları 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 zararlı maddelerin yokedilmelerini veya dışarı atılmalarını sağlarlar.

Tıpta ilaç, hastalıkların tedavisi, önlenilmesi (profilaksisi), tanısı ve daha kısıtlı ölçüde olmak üzere diğer tıbbi amaçlar (gebeliğin önlenmesi gibi) için kullanılır. Hastalıkların tedavisi, ilaçların kullanılma amaçlarının en önemlisini oluşturur. Hastalık tedavisinde iki durumu ayırdetmek gerekir. Bazı ilaçlar hastalığın nedenini tamamiyle ortadan kaldırırlar; bu şekildeki tedaviye **radikal tedavi** adı verilir. Diğer bazı ilaçlar ise hastalığın nedenini ortadan kaldıramazlar. Hastalığın nedenini oluşturan patolojik olayı veya etkeni kısmen baskılarlar; böylece hastalığın gelişmesini yavaşlatırlar veya hafif geçmesini sağlarlar. Aynı şekilde, ilaçlarla 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-kısıtlar** (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 altmış yıl öncesine kadar mümkün değildi. Bugün ise radikal tedavisi mümkün olmayan pek az infeksiyon türü kalmıştır. Ölüm nedenlerinin başında yer alan neoplastik hastalıkların çoğuna, yaşlanmaya bağlı kalp-damar hastalıklarına, demansa ve önemli yetiyitimi nedeni olan şizofreni ve benzeri bazı psikozlara karşı radikal tedaviye olanak veren bir ilaç henüz yoktur.

İlaç Etkisinin Temel Özellikleri: İlacın etki bakımından en önemli özelliği **seçicilik** (selektivite)'dir. Bundan, ilacın sadece kullanılış amacı ile ilgili hücre veya yapılara ve oralardaki belirli biyolojik olaylara etki yapması, fakat bu yerlerdeki diğer olaylara ve vücuttaki diğer yapılara hiç dokunmaması anlaşılır. Bu özellik ilaçlarda genellikle tam olarak değil, göreceli 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,** 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 **dozlanmı**nı 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 **farmakodinamidir** (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 etkileri ile uğraşan farmakoloji dalıdır. İlaçların çeşitli organ ve yapılardaki etkilerinin tümü anlamına gelen etki kalıbının (diğer bir deyişle **etki profili**nin) aydınlatılması, etki yerlerinin ve etki mekanizmalarının saptanması ve kimyasal yapı değişiklikleri sonucu etki kalıbında meydana gelen değişmelerin (yapı-etki ilişkisinin) belirlenmesi farmakodinaminin çalışma alanına giren ana konuları oluşturur.

Farmakolojinin dallarından bir diğeri **farmakokinetik**'tir. 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 ve itrah 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 etkisi 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. Sözü edilen ilişki 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 (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, kemoterapide kullanılan kemoterapötik ilaçlarda istenmiyen bir etki sayılır. O halde kemoterapötik ilaçlarda 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 arasındaki fark izafidir. Bütün ilaçların olağan olarak kullanılan miktardan (dozlardan) daha yukarı miktarda kullanılmaları ile zehirlenmeye neden oldukları söylenebilir. Ayrıca, ilaçlar olağan dozlarda kullanıldıkları zaman bile, istenilen tesirlerine ilave olarak istenmiyen tesirler de yapabilirler. Bu sonuncu tesirlere **yan tesirler** veya **ters** (adverse) **reaksiyon** denilir ki onlar da geniş anlamda toksik tesir olarak kabul edilebilirler. Toksik tesir hasta için hoş olmayan, rahatsızlık ve huzursuzluk yaratan, onu işinden alıkoyan veya hastanın yaşamını tehlikeye sokan ve hatta ölümüne yol açan bir tesirdir. İlaçlar 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 oranının)** saptanmasıdır. Bu noktadan hareketle, kanser gibi, radikal tedavisi için genellikle ilacı olmayan 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 etkinin şiddetlenmesinin bir sonucudur. Örneğin, bir uyku ilacı ufak dozda alındığında insanda bir sakinleşme 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. 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 zehir olarak kullanıldıkları görülmüş ve daha sonra bunların aktif maddeleri izole edilerek ilaç olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Dar anlamında zehir deyimi, ilaç olarak kullanılamayacak derecede 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, injeksiyonluk solüsyon içeren ampul gibi) sokulmaları gerekir. İlacın, uygun farmasötik şekillere sokulması ile **eczacılık bilim dalları**ndan farmasötik teknoloji 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 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 ve değerlendirilmesi 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) ve farmakoekonomik değerlendirmeler de bu dalın çalışma alanına girer.

ABD'de 1990'larda başlatılan ve insandaki tüm genlerin özelliklerini aydınlatmaya yönelik İnsan Genom Projesi sona yaklaşırken 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 üzerinde yeni ilaçlar için hedef noktalar bulunması ile uğraşır. Genombilim (genomics) ile yakından ilişkilidir.

İlaçların Kaynakları: İlaçlar sentez suretiyle veya doğal kaynaklardan elde edilirler. İlaç sentezinde kullanılan ön maddeleri 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. 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 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, bazı hormonlar ve enzimlerdir.

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

İlaç yapımı için son zamanlarda geliştirilen ilginç bir teknoloji, **DNA rekombinasyonu** (recombinant DNA) teknolojisidir. Bu yaklaşımın esası: (i) insan veya deney hayvanında 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 DNA zinciri üzerine "monte" etmek ve sonra (iii) vektörü E. coli gibi çabuk üreyen bir bakterinin veya başka tür mikroorganizma içine sokmaktan ibarettir; buna **gen klonlama** denilir. Bu şekilde klonlanmış bir mikroorganizmadan üreyen yeni suş sözkonusu maddeyi görece ucuz bir şekilde sentez etmeye başlar. DNA rekombinasyonu teknolojisinin başlangıç maddesi olan özel geni, tersinden giderek elde etmek mümkündür. Şöyle ki insan hücresinden o genin ekspresyon (transkripsiyon) ürünü olan mRNA izole edilir, mRNA'yı kalıp olarak kullanıp ters (reverse) transkriptaz enzimi ile tamamlayıcı DNA (cDNA) yapılır; onu prob olarak kullanıp 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, faktör veya diğer tür endojen etkin maddeler üretilmiştir. Bu şekilde elde edilen **rekombinant ilaçlar**dan 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.

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 yapısı**dır. Genellikle kimyasal yapı ile farmakolojik etki arasında yakın bir ilişki vardır. Bu bakımdan belirli bir yapıdan türeyen ilaçlar genellikle aynı etki profilini gösterirler. Bundan dolayı da ilaçlar ortak kimyasal yapıya göre gruplandırılabilirler (kolin esterleri, organik fosfatlar, fenotiazin türevleri ve sübstitüe benzamid türevleri 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 durumlar ve kullanılma amaçları**dır. Uygulamada yararlı olmasından 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-kusmaya (emezise) karşı kullanılan ilaçlar antiemetik ilaçlar, öksürüğe karşı kullanılan ilaçlar antitusif 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 yapmak için kullanılan 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.

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 müstahzarları vardır. Reçete yazarken, pratik nedenlerle çoğu zaman müstahzar adı kullanılır.

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 müstahzar adı): İlacı ilk kez bulan 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 çıkartırlar. Çeşitli ülkelerin, mevcut müstahzarlarını sınıflandırılmış halde gösteren ilaç formülerleri ve rehberleri vardır. İlacın genel adını bilen bir öğrenci veya sağlık mesleği mensubu onu içeren müstahzarların adını bu yayınlardan kolayca bulabilir. Bu Kitapta ilaçlar jenerik 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 ve ambalajları içindeki farmasötik şekillerin sayısı (ambalajın kaçlığı) ya da ilaç hacmi, o müstahzar reçetelenirken dikkate alınması için belirtilmiştir. Bu bakımdan kapsamlı ve eğitici bir kaynak iki yılda bir yinelenen BNF/TİK Türkiye İlaç Kılavuzu Formüleridir (Kayaalp, 2001).

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 İlaç 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 moleküler yapının (enzim, reseptör ve benzeri fonksiyonel makromoleküller gibi) veya biyolojik mekanizmanın moleküler özelliklerine göre "biçilmiş" 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 testleri**nden 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 öngörülen etki bakımından etraflı şekilde incelenir. Aynı zamanda maddenin toksisitesi, terapötik indeksi ve farmakokinetik özellikleri deney hayvanlarında incelenir.

Bu **klinik-öncesi incelemeler**de etkili ve geliştirme amacına uygun bulunan ve toksisitesinin düşük oluşu nedeniyle güvenli gözüken maddelerin insanda **klinik deneme**sinin yapılması için protokol hazırlanır; protokol insanda denemeye başlayabilmek için etik kurulların ve genellikle resmi düzenleme makamının (Türkiye'de Sağlık Bakanlığı) inceleme ve onayına sunulur. Bu aşamaya

gelmiş olan madde "yeni araştırma ilacı" ("new investigational drug") adını alır. Onay 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.

Faz I incelemeleri ilacın türüne göre değişmek üzere 20-80 kadar, genellikle sağlıklı gönüllü **özneler**de ("subject", denek) yapılır. Bu fazda ilaç artan dozlarda verilerek insanın dayanabilirliği (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 150-200 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 plasebo karşısında değerlendirmek ve yarar/zarar oranını saptamak ve onu bu iki kriter açısından yerleşmiş ilaçlarla karşılaştırmak amacıyla yapılır. Bu faz çalışmaları için gereken çok sayıda (genellikle binlerce) hasta, öngörülen süre (genellikle 2-3 yıl) içinde bir hastanede hatta bir ülkede bulunamayacağından aynı protokola göre birçok tıp merkezinde -"çok-merkezli", genellikle birçok ülkeyi kapsayan çok-uluslu eşgüdümlü denemeler yapılır.

Faz III denemelerde uygun bulunan yeni araştırma ilacının düzenleme makamı tarafından **ruhsatlandırılması** (lisans verilmesi) için başvuru dosyası hazırlanarak istekte bulunulur. Bu dosyaya yeni araştırma ilacının klinik-öncesi inceleme döneminde ve klinik deneme dönemlerinde elde edilen bütün verileri konulur. Ruhsat başvurusu yapıldıktan sonra faz III denemeler devam eder. 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. Ruhsat alan ilaç müstahzar şeklinde eczaneler aracılığı ile tıbbî kullanıma sunulur (pazarlanır); bunun için **pazarlama izni** gerekir.

Faz II ve III denemeler sırasında yeni araştırma ilacının terapötik etkililiği ve güvenliliği (yan tesirleri) genellikle plaseboyla ve/veya yerleşmiş bir ilaçla karşılaştırmak suretiyle **kontrollu** olarak saptanır. Kontrollu çalışmalarda bir hasta grubuna yeni araştırma ilacı ve diğer gruba plasebo veya yerleşmiş ilaç verilir. Bu çalışmalarda **paralel inceleme, çapraz-geçişli inceleme** ve diğer inceleme teknikleri kullanılır. Hastaların gruplara **rastgelleme** (randomizasyon) suretiyle yerleştirilmesi **seçme yanlılığını** ("bias") ve hastadaki etkilerin **çift-kör** (double-blind) **yöntemi** ile değerlendirilmesi **değerlendirme yanlılığını** önlemek bakımından önemlidir.

Ruhsatlandırılıp pazarlanmış ve hekimler tarafından reçetelenmeye başlanmış ilaçların, daha önceki fazlarda olduğu gibi seçilmiş ve görece kısıtlı hastalarda değil de rutin tıbbi kullanım ("gerçek yaşam") koşulları altında yan tesirleri (ters ilaç reaksiyonları) bakımından izlenmesi (pazarlama-sonrası gözetim/sürveyans) gerekir. Ayrıca ilacın klinik etkililik (efikasite), yan tesir profili ve farmakoekonomi (maliyet etkililiği gibi) açılarından aynı indikasyonlarda kullanılan diğer ilaçlarla karşılaştırılmasına yönelik denemeler ve epidemiyolojik çalışmalar yapılır. Bütün bu tür deneme ve diğer çalışmalara **faz IV çalışmaları** denilir.

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

Yeni geliştirilen (innovatif) bir ilacın faz III ile sona eren denemeleri, genellikle 6-10 yıl alır ve yaklaşık 250-500 milyon dolarlık bir masraf gerektirir. İnnovatif 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 ilacı içeren ürünler başka firmalar tarafından yapılıp 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 farmakoloji ile ilgili bir kitaptan (Kayaalp, 2002) bulunabilir.

İlaç Müstahzarları ve Eşdeğerlikleri

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 **ilaç müstahzarı** (ilaç ürünü) denilir. Eczanelerde pazarlanmış olan ilaçlar genellikle müstahzar (başka bir adıyla **preparat**) halindedir.

Müstahzarlar her ne kadar tek bir ad taşırlarsa da onların yarıya yakın bir kısmı birden fazla ilaç içerir:

bunlara **kombine müstahzar** denilir. Hekimin bu noktayı hatırda tutması ve reçeteleyeceği her bir kombine müstahzarda kaç ilaç olduğunu ve bunların neler olduğunu bilmesi gerekir. Bunlara sabit doz-oranlı müstahzarlar da denilir.

Serbest piyasa ekonomisi uygulayan Türkiye gibi ülkelerde belirli bir ilacı veya ilaç kombinasyonunu içeren, farklı üretici firmalar tarafından yapılmış. adı farklı genellikle bir çok müstahzar vardır. Sık kullanılan, üreticisi bakımından cirosu yüksek ve patent süresi bitmiş ilaçları içeren müstahzarların sayısı (ağrı kesici asetaminofen, antihistaminik ve bazı antibiyotik müstahzarları gibi) Türkiye'de 10'u, hatta yirmiyi geçer. 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 farmasötik şekiller (örneğin tablet ve kapsül ya da ampul ve viyal gibi) 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** (efikasite), hem de **güvenlilik** bakımından aynı olmasını sağlayacak derecede **benzer olmasıdır**. Biyoeşdeğerliğin klinik bakımdan önemi fazladır; bunun nedeni, hekimin üzerinde özellikle durduğu aynı ilacın farklı müstahzarlarının terapötik eşdeğerliğinin, aşağıda açıklandığı gibi, temel koşulu olmasıdır. **iii) Terapötik eşdeğerlik:** Bir müstahzarın, etkililiği ve güvenliliği daha önce saptanmış olan başka bir müstahzar ile aynı etkin maddeyi (ilacı veya terapötik molekül kısmını) içermesi ve 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 etraflı klinik deneme yapılmasını ve görece çok fazla masraf ve emeği gerektirir. Aslında pratik bakımdan gereği de pek yoktur. Bu nedenle **terapötik eşdeğerliğin göstergesi olarak** çoğu zaman biyoeşdeğerlik esas alınır. Bu, aynı zamanda, terapötik eşdeğerlik için biyoeşdeğerliğin kanıtlanmasının şart olması demektir.

İlaçların biyoyararlanımlarının incelenmesi ve ilaç müstahzarlarının (ilaç ürünlerinin) biyoeşdeğerliğinin değerlendirilmesi ile ilgili ayrıntılı bilgi, önceki sayfada belirtilen kitabın 21. ve 22. Konularında bulunabilir.

Yukarıdaki tanımlarda ilaçların **molar miktarları** üzerinde durulmuştur. Bunun nedeni farklı müstahzarlarında ilacın 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 ağırlığa 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 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.

Esas olarak benzeşen müstahzarlar: Farmasötik bakımdan eşdeğer olan iki veya daha fazla sayıda müstahzar arasından hangisinin reçeteleneceği bunların biyoeşdeğerliğinin kanıtlanmış olması koşuluyla hekimin tercihine bağlıdır. Bu bağlamda dikkate alınması gereken bir kavram, **esas olarak benzeşen müstahzarlar** veya başka bir deyişle **birbirinin yerini tutan** müstahzarlar kavramıdır. Avrupa Birliğinin bu konu ile ilgili bir kılavuzuna göre esas olarak benzeşen müstahzarlar (essentially similar products) kavramı, şu şekilde tanımlanmaktadır: "Eğer bir müstahzar, diğer müstahzar ile aynı nitel ve nicel bileşime etkin madde bağlamında sahipse, farmasötik şekilleri aynı ya da benzer (örneğin tablet ve kapsül) ise ve gereken durumlarda diğer müstahzarla **biyoeşdeğer olduğu** uygun in vivo biyoyararlanım çalışmaları (ve belirli durumlarda sadece in vitro dissolüsyon testleri) ile gösterilmişse bu müstahzarın diğer müstahzarla "esas olarak benzeşen müstahzar" olduğu kabul edilir. Farmasötik eşdeğer olan müstahzarların biyoeşdeğerliğini kanıtlama için sağlam gönüllülerde yapılan çalışmalarda **karşılaştırma tabanı** olarak genellikle o müstahzarlardan bir ülkede ilk pazarlanmış olanı kullanılır. Bu, aslında o müstahzarı dünyada ilk geliştiren ve pazarlama hakkını alan firmanın, özel deyimiyle innovatör firmanın, müstahzarıdır; buna **"innovatör müstahzar"** adı da verilir. Türkiye'de esas olarak benzeşen müstahzarlar veya birbirinin yerini tutan müstahzarlar kavramının yaşama geçirilmesinde sorun yaratan bir durum, hâlen: (i) biyoeşdeğerlik kanıtlama çalışmalarına tabi tutulmamış çok sayıda müstahzar bulunması ve (ii) bunların bazı resmi makamlar tarafından birbirinin yerini tuttuğunun kanıtsız olarak kabul edilmesidir.

2. Konu
İLAÇLARIN BİYOLOJİK MEMBRANLARDAN GEÇİŞİ VE ABSORPSİYON OLAYI

Giriş • Absorpsiyonun Hızı • Membranlardan Geçişle İlgili Olaylar • İlaçların İyonizasyonu • Absorpsiyonun Kinetiği • Birinci derece kinetiği • Sıfır derece kinetiği • Michaelis-Menten kinetiği •

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 **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 ve bunlarla ilgili biyolojik membranları geçmesi olayıdır.

Doku içine verilişte absorpsiyon için aşılması gereken engel, kapilerlerin endotelyum tabakasıdır. Vücut boşluklarına (gastrointestinal kanal, ağız ve burun boşluğu, trakeobronşial kanal ve periton gibi) ilaç verilişi halinde, damarların endotelyumundan önce müköz veya seröz membranın epitelyum 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 (bak.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 verilen** ilacın etki süresini uzatmak için yapılır (bazı 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) **Lipofiliklik:** Lipofilik oluşun yani ilacın hücre membranının lipid ortamında çözünme eğiliminin ölçüsü **lipid/su partisyon katsayısı**dır. 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 solüsyonlardan ilacın absorpsiyonu, süspansiyon veya emülsiyonlardan 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 hormon 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 solüsyonlarda 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 ve parçalar içinden ilacın çözünmesi gerekir. 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 miktardaki ilaç ağızdan uygulandığında, ilaç mide ve barsak suyu içinde dilüe edilir 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 uygulandıkları yerden geçen kan akımını azaltarak kendi absorpsiyonlarını 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 verildiği 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 yerinde akımı azaltabilir.

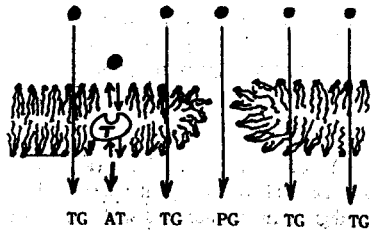
ii) **Absorbe eden yüzeyin genişliği ve geçirgenliği.** İlaç ne kadar geniş bir yüzeye uygulanmışsa ve bu yüzeyin **geçirgenliği** (permeabilitesi) ne kadar fazla ise absorpsiyon o kadar hızlı olur. Cilt, mukozalara göre daha az geçirgendir. İnce barsak mukozası; ağız mukozası, mide ve rektum mukozasına 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 ve 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 diğer bazı faktörler 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 tabakalarından geçişini gerektirir. İlaçların hücre tabakalarından geçmesi ilaç moleküllerinin, esas olarak o tabakaları oluşturan hücrelerin içinden **(transselüler)** geçmesi suretiyle olur; hücreler arasından (**paraselüler** veya interselüler) geçme daha az olur. Hücre içine ve oradan dışarıya geçişte aşılınası gereken yapı, hücrenin sitoplazma membranıdır.

Sitoplazma membranı, yan yana sıkı şekilde iki sıra (tabaka) halinde dizilmiş ve uzun zincirli yağ asidi esteri veya kolesterol esteri olan amfipatik lipid moleküllerinden oluşur. Lipid moleküllerinin yağ asidi zincirlerinden ibaret olan hidrofobik kuyruk kısmı ve onların bağlandığı kısmen iyonize olabilen hidrofilik kafa kısımları vardır. Molekül çift-tabakasında kuyruklar membranın içine yönelmiştir ve kafalar hücre-içi ve hücre-dışı sıvıya temas eden membranın iç ve dış yüzünü oluştururlar. Lipid çift-tabakası 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). Lipid molekülleri yanlara doğru hareket edebilirler; bu, membranın akışkan ve esnek olması sayesinde mümkün olur.

Hücre içine girişte ve hücre içinden geçişte ilaç ve diğer madde moleküllerinin aşması, gereken yapı, hücre



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 molekülü aracılığı ile aktif transportla (AT) geçişinin şematik gösterilişi.

sitoplazma membranıdır. Membranı veya hücre tabakasını aşmada rol oynayan olaylar: (i) pasif (basit) difüzyon, (li) taşıyıcı-aracılı ("carrier-mediated") transport ve (iii) diğer olaylardır.

Pasif difüzyon: Bu olayda ilaç moleküllerinin **transselüler** ve **paraselüler** şekilde hücre tabakalarını fizik kurallarına göre geçmesi söz konusudur. Olay, **Fick'in difüzyon kanunu**na (bak. s. 12) 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 tabakalarından 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 tabakasının 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.

Taşıyıcı-aracılı transport olayları: Bunlar **aktif transport** ve **kolaylaştırılmış difüzyon** (transport) olaylarıdır. Taşınacak maddeye özgül bir taşıyıcı molekülün, 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) 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.

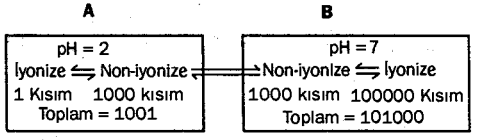
Aktif transportun **diğer özellikleri** şunlardır: (i) Taşıyıcı, belirli yapı ve konformasyondaki maddeleri selektif şekilde bağlar; bu nedenle benzer maddeler arasında, taşınma için yarışma (kompetisyon) vardır. (ii) Enerji gerektiren bir olaydır; iskemi gibi enerji metabolizmasını bozan durumlar veya 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 difüzyon, 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, kollo-



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.

idal 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 itrahlarında da rol oynadığını belirtmek gerekir.**

İlaçların İyonizasyonu

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

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

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

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:

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

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

pKa, belirli bir ilaç için sabit olan bir sayıdır. Asidler için **asidik iyonizasyon** (disosiyasyon) **sabitesi**nin (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 sabitesi 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. O halde, vücut sıvılarının çoğunun pH değeri 7.4 dolayında olduğuna göre, pKa sa-

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

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

bitesi 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 yukarıdaki 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 asid) 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"** 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.

ABSORPSIYONUN KİNETİĞİ

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

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

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

Burada D, **difüzyon katsayısı** (koefisient'i) dir. Bu değer, membranın geometrisine (yüzey alanı ve kalınlığına) ve ilacın fizikokimyasal özelliklerine (ilacın membran içindeki difüzyon sabitesine 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 gradiyenti**dir.

$C_{dış} > C_{iç}$ 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 = $D \times C_{dış}$ 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 süretiyle absorpsiyonlarında absorpsiyon hızı yukarıda belirtildiği şekilde uygulanma yerindeki konsantrasyon (C) ile doğru orantılıdır ve aşağıdaki denkleme uyar:

Absorpsiyon hızı = $k_a \times C$

Burada k_a absorpsiyon hız sabitesidir; 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_o'da), ilacın uygulanma yerindeki konsantrasyonu C_o ise difüzyon başladıktan t süre sonraki konsantrasyon (C):

$C = C_o \times e^{-ka.t}$'dir (yeni simgelemeyle= $C_o \times \exp(k_a.t)$

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

$$\log C = \log C_0 - \frac{k_a}{2.3} \times t \quad \text{bulunur.}$$

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: ($V \times C = A$ ve $V \times C_o = A_o$'dır):

$$\log A = \log A_O - \frac{k_a}{2.3} \times t$$

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:

$\ln (C/C_o) = \ln (1/2) = 0.693 = k_a \times t_{1/2a}$

Buna göre:

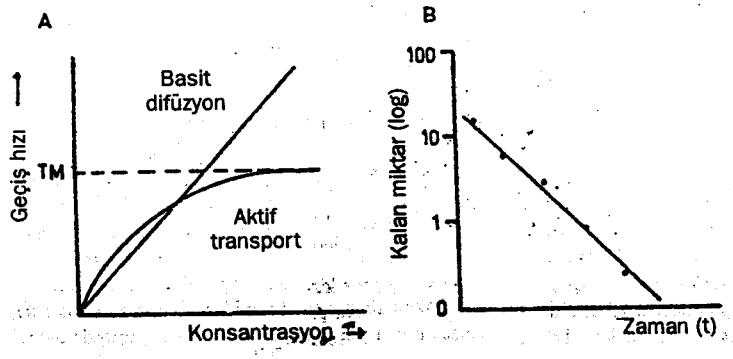
$t_{1/2a} = 0.693/k_a$'dır.

Absorpsiyonun yarılanma ömrüne eşit bir süre içinde ilacın %50'si absorbe edilir. Yarılanma ömrünün iki katına eşit bir süre içinde ise ilacın yaklaşık %75'i ve üç katına eşit bir süre içinde yaklaşık %90'ı absorbe edilir.

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 ($C^o = 1$) yukarıdaki ifade: Hız = $k \cdot C^o$ şeklin-



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

de 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 özel farmasötik şekiller halinde uygulanmışsa. Bu ikinci durumda absorpsiyon yapan yüzeye ilaç sunulması sıfır derece kinetiğine göre olduğundan, absorpsiyon olayı 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:

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

Burada V_{maks} aktif transportun maksimum hızını, K_m Michaelis-Menten sabitesini ve C absorbe eden yüzeye sunulan ilaç konsantrasyonunu gösterir.

Eğer C, K_m'ye oranla çok düşükse, yukarıdaki formül şu duruma gelir:

$$V = \frac{V_{maks}}{K_m} xC$$

Bu, düşük ilaç konsantrasyonunda aktif transport suretiyle absorpsiyonun **birinci derece kinetiğine** uyduğunu gösterir; çünkü denklemin sağ tarafındaki oran sabittir.

C'nin K_m'ye oranla çok yüksek olması halinde (doygunluk halinde) ise $V=V_{maks}$ olur ki bu, doygunluk halinde absorpsiyonun **sıfır derece kinetiğine** göre meydana geldiğini gösterir.

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 alınışının 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 Biyoyararlanımın 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 belirli bir hücre, doku veya yapıda etki yapabilmeleri için orada belirli bir eşik konsantrasyonun üstünde bulunmaları gerekir. İlacın etkisi için kritik olan bu konsantrasyona **minimum etkin konsantrasyon (MEK)** adı verilir. İlaçların etki yerlerinde MEK'in üzerindeki konsantrasyonlarda bulunmalarını sağlamak ve bunu sürdürmek için, onların belirli miktarlarda (dozlarda) verilmeleri gerekir. Sistemik etki sağlamak için gereken **minimum ilaç dozu**, lokal ilaç uygulanması halinde ise ilacın farmasötik şeklin taşıyıcısı (su ve merhem sıvağları gibi) içindeki **yüzde oranı** o şekilde saptanmalıdır ki, aktif madde (ilaç) etki yerine **MEK'in üzerindeki konsantrasyonda** erişebilsin ve yeterli bir süre öyle kalsın.

İlaçların uygulanma yolları (yerleri) ilaç verilmekle 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 lokal ilaç uygulaması mümkün değilse, bu takdirde ilaç uygun bir yerde doku içine (örneğin kas veya ciltaltı) injekte edilir ya da mukozal boşluklara uygulanır ve buradan 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.

I. LOKAL İLAÇ UYGULAMA YOLLARI

Yukarıda da belirtildiği gibi eğer ilacın etki yeri vücut yüzeyinde ya da injektör iğnesi ile erişilmesi mümkün bir derinlikte ise ilaç lokal olarak uygulanır. Ancak lokal uygulama yollarının bazıları (örneğin intranazal, bukal, 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 uygulama bazı durumlarda (örneğin antasid ilaçlarla laksatif ve purgatif ilaçlarla ya da ince barsakta fosfat bağlayan 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), solüsyon, süspansiyon, losyon, krem, pudra

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
İntravajinal	Ovül (vajinal süpozituvar), vajinal tablet, vajinal krem, jel ve köpük
Bukal (ağız içine)	Pastil, solüsyon
Rektal	Merhem, süpozituvar, enema
Kolon	Lavman
Dış kulak yolu	Kulak damlası (otik solüsyon veya süspansiyon)
Sistemik:	
Oral (ağızdan)	**Katı şekiller:** tablet, drajе, kapsül, film kaplı tablet, barsakta açılan kaplamalı (enterik) tablet, çiğneme tableti, efervesan tablet, granül, kaşe, pilül (hap), modifiye salıveren tablet veya kapsüller, toz (poşetçik yani saşe veya paket içinde tek dozluk ya da şişe içinde multipl dozluk) **Sıvı şekiller:** Şurup, eliksir, oral solüsyon veya süspansiyon, damla (konsantre solüsyon), posyon, emülsiyon (bazıları şişe içinde sulandırılacak toz halinde bulunur)
Parenteral (subkütan, intramüsküler, intravenöz)	İnjeksiyonluk solüsyon veya süspansiyon ya da emülsiyon (ampul, viyal veya şişe içinde ve bazıları sulandırılacak toz halinde), implantasyon peleti
İnhalasyon	Gaz, buhar, aerosol, inhalatör, nebülizör, disk
Transdermal	Flaster (TTS), merhem
Diğerleri	Nazal sprey (sistemik uygulamaya özgü), intratrakeal

(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, ciltteki 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 dermatofitozların tedavisi için cilt üzerine antibakteriyel veya antifungal ilaç uygulanması etkisiz ve gereksizdir. Öte yandan, ileride sistemik uygulama şekilleri arasında sözü edilen transdermal uygulamada da ilaç cilt üzerine uygulanır, ancak burada sistemik dolaşıma absorbe edilmesi için uygun bir formda hazırlanmıştır ve bu tür uygulama epidermal uygulama ile karıştırmamalıdır. 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 kalınlığı bölgeye göre değişir. Bu tabaka genellikle 10–20 kat halinde üst-üste dizilmiş, yassılaşmış, keratinize olmuş ve birbirlerine desmozom denilen özel lifler ile sıkı bir şekilde bağlanmış ölü hücre kalıntılarından oluşur. Keratin, lifler halinde organize olmuş bir proteindir; hücre kalıntıları disülfür bağlarından zengin keratohyalinden oluşan bir matriks içinde yer alırlar. Hücre kalıntılarının membran lipidlerinden ve hücreler arası mesafede oluşan lipid lamellerinden dolayı *s. korneum* lipidden de zengindir ve bu nedenle hidrofilik (suda çözünen) maddelerin ve suyun difüzyonunu engeller. Hücreler içinde, canlı epidermis hücresi döneminden artakalan suda çözünen maddeler de bulunduğu için su ile uzun temas, sabunla yıkama ve oklüzif pansuman yapılması gibi hallerde, *s. korneum* su atarak şişer ve hidrofilik maddelere karşı geçirgenliği artar. Bu durumda hidrofilik ilaçların ciltten absorpsiyonu kolaylaşır.

Cilt içine ilaç moleküllerinin nüfuz etmesinde kıl folikülleri ve yağ bezlerinin delikleri de elverişli giriş yerlerini oluştururlar. Bölgelere göre cildin geçirgenliğinin değişmesinde *s. korneum*'un kalınlığı, kılların ve kıl foliküllerine 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. Ciltten geçerek zehirlenme yapabilen maddeler arasında insektisid olarak kullanılan organik fosfatlar ve nikotin, karbon tetraklorür gibi organik solventler, anilin ve bir organik arsenik bileşiği olup harp zehiri olarak kullanılmış bulunan "lewisite" bulunur. Cıva ve iyod gibi maddeler de ciltten geçebilirler.

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 "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. Bukkal (ağız-içi) uygulama: Ağız mukozasının ve dişetinin (gingiva) bazı yüzeyel iltihaplarında ve diğer lezyonlarında ilaçlar bukal tablet, pastil, gargara, ağız suyu ve atışman şeklinde lokal uygulanabilirler. Tonsilit, diş absesi ve retrofarengeal abse gibi derin yapıların infeksiyonunda bu tür uygulamanın yararı yoktur. Bazı ilaçlar sistemik etki için de bukkal uygulanabilir.

6. 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 (lomber ponksiyon, "spinal puncture"). 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.

7. İntravajinal uygulama: Vajina ve uterus serviksinin iltihaplarında ilaçlar ovül (vajinal süpozituvar), vajinal tablet, vajinal krem ve 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 atışman şeklinde ya da toz şeklindeki ilaçlar püskürtülerek (insüflasyonla) vajinaya uygulanabilirler.

8. 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. Plevraya injeksiyon (torasentez) genellikle 7. interkostal aralıkta ve arka aksiler çizgi üzerinde skapula köşesi hizasında bir noktadan yapılır.

9. 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.

10. 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.

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

12. Rektum içine (rektal) ve kolon içine uygulama: Anuş 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 kabızlığın giderilmesinde kullanılabilirler. Rektal uygulama sistemik etki elde edilmesinde de (örneğin bebeklerde antipiretik ilaç uygulaması) kullanılabilir.

13. 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.

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 bukal ve (iii) rektal. Sublingual, bukal ve rektal ilaç uygulanması kısıtlı sayıda ilaç için geçerlidir ve bu tür uygulamalara özel durumlarda başvurulur.

1. Oral Yoldan İlaç Uygulama, İlaçların 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-medikasyon'a) 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) 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.

Bazı ilaçlar gastrointestinal kanaldan absorbe edilip sistemik etki yapsın diye değil, orada lokal etki yapsın diye oral uygulanırlar. Bu amaçla uygulanan ilaç örneklerinden bazıları, peptik ülser tedavisinde kullanılan antasid ilaçlar, sukralfat, kolloidal bizmut bileşikleri ile bazı laksatif ve pürgatif ilaçlardır.

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-salıveren*** **("immediate-release")** tablet ve benzeri adlar verilir. Tablet ve kapsüllerin mide-barsak kanalında salıverme hızını yavaşlatmak suretiyle, absorpsiyon süresini uzatmak için **modifiye-salıveren*** **("modified release") şekilleri** yapılmıştır. Bunların iki türü **kontrollu salıveren (uzatılmış etkili)** ve **hız kontrollu farmasötik şekillerdir** (bak. s. 25). Katı farmasötik şekillerin daha az kullanılan türleri barsakta açılan kaplamalı tablet, çiğneme tableti, jelül, pilül, granül, yığın toz (çok dozlu), tek dozlu toz (poşet, diğer adıyla saşe, veya paket içinde), efervesan (köpüren) toz veya efervesan granüldür. **Sıvı farmasötik şekiller,** şurup, eliksir, oral solüsyon veya oral süspansiyon, damla (konsantre 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 yücudun 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**

* Salıveren sözcüğü yerine salım sözcüğü de kullanılabilir.

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 veya 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 absorpsiyon 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. Presistemik eliminasyonu (bak. s.25) yüksek olan ilaçlar, mide-barsak kanalından % 100 veya buna yakın yüksek bir oranda absorbe edilseler bile sistemik biyoyararlanımları düşüktür: örneğin propranolol'un sistemik biyoyararlanımı %10 (F=0.1)'dir). 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 üzerindeki tek katlı silindirik epitel hücrelerinin lümene bakan yüzünde mikrovillus adı verilen çıkıntılar vardır. Bu durum, nisbeten ufak bir boşluğun çevresinde geometrik yüzey ile kıyaslanamayacak kadar fazla 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 m^2'ye, villuslarla mikrovilluslar sayesinde yaklaşık 200 m^2'ye çıkar. **İkinci neden,** ilacın ince barsakta kalış (transit) süresinin görece uzun oluşudur. Ağızdan alınan ilaç veya besinin ince barsağın sonuna (ileoçekal valf'e) erişmesi için ortalama 5 saat geçer. Bunun ortalama 1/2-1 saati midede, kalan kısmı ince barsakta geçer.

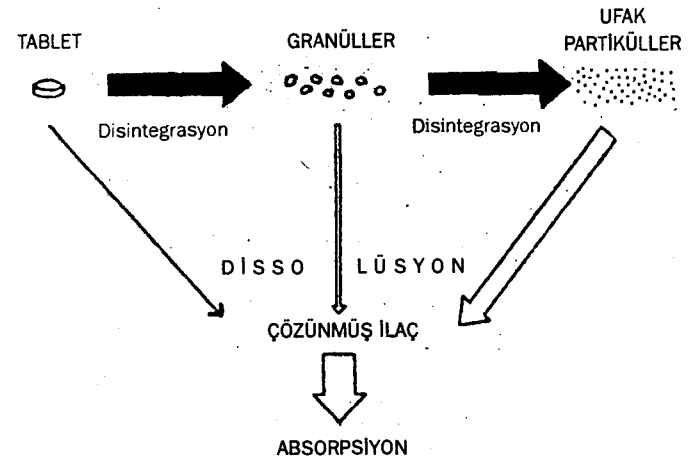
İlacın kalış süresinin kısa ve mide mukoza yüzeyinin küçük oluşu nedeniyle **mide,** absorpsiyona genellikle çok daha az elverişlidir. Ancak midenin bazik ilaçların absorpsiyonuna dolaylı bir katkısı vardır. Katı farmasötik şekil halinde alınan bu tür ilaçlar (örneğin tablet şeklinde tetrasiklin hidroklorür), 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 lümeninde mikroorganizmalar hiç bulunmaz veya çok seyrektir, fakat ileumun alt kısmından itibaren lümendeki 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 ileum ve kolonda absorbe edilebilir hale getirip absorpsiyona yardım edebilir.

İlaçların Mide-barsak Kanalından Absorpsiyonu Etkileyen Fizikokimyasal Özellikleri

1. Farmasötik şeklin katı veya sıvı oluşu: Katı farmasötik şekil halindeki ilaçların absorpsiyonundan önce mide ve barsak lümeninde iki önemli fiziksel olayın meydana gelmesi gerekir: (i) Farmasötik şeklin (örneğin tabletin) ufak taneciklere parçalanması (**çözünme veya disintegrasyon**), (ii) Tanecikler içindeki ilacın moleküllerinin mide ve/veya barsak suyunda çözünmesi (**disolüsyon**). 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 farma-



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 verilir.

sötik 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 geçerli**dir.

Farklı katı farmasötik şekillerin disintegrasyon ve dissolüsyon hızları farklı olabileceği gibi, sıvı farmasötik şekiller içindeki ilaçlar, süspansiyon veya mikrokristaller halinde değillerse, yukardaki 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, 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) sağlama 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. 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 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 kompanse 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 çözünecekleri için orada yıkılma şansları 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.) ve-

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.

ya makromoleküllerle ya da bazı çok değerlikli metal iyonları 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 (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, 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 yukarda 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 akımı**nın 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 olan **P-glikoprotein** hücre içine giren bazı ilaç moleküllerini barsak lümenine atmak (**efluks**) suretiyle onların absorpsiyonunu önler (örneğin siklosporin ile olduğu gibi).

Malabsorpsiyon Durumlarında İlaç Absorpsiyonu: İnce barsaktan besin öğelerinin absorpsiyonunun bozulmasına bağlı bir semptom kompleksi diye tanımlanan malabsorpsiyon sendromunda ilaçlardan bazılarının absorpsiyonu 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 azaltabilir.

Besinlerin İlaç 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 ilaçlar 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 biyoyararlanımını 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 (bak. 7. Konu) oluşturmasından sonra, bireysel dozların absorpsiyonunun yavaşlaması veya hızlanması olayı, absorpsiyon oranı değişmediği sürece ortalama plato konsantrasyonunu ve ilacın etki şiddetini değiştirmez. O nedenle böyle bir durumda ilacın aç karna veya tok karna alınmasının genellikle önemi yoktur.

Absorpsiyon gecikmesinin, **ilacın etki şiddetine yansıma**sının 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 I. Cildinde gösterilmiştir (bak. 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, suda az çözünen bazı ilaçların ince barsakta dissolüsyon ve absorpsiyonunu artırabilirler.

(iii) İlaçla birlikte alınan sıvı miktarı: Pasif difüzyon suretiyle olan absorpsiyonun itici gücünü, absorbe eden yüzeyin iki tarafında bulunan ortamlar arasında (gastrointestinal kanaldan absorpsiyonda lumen ile mukozadan geçen kapiler kanı arasında) varolan konsantrasyon gradiyenti oluşturur. Bu açıdan bakıldığında ilaçların az miktarda sıvı ile alınıp mide-barsak kanalına konsantre solüsyon oluşturacak şekilde girmesinin absorpsiyonu hızlandırması teorik olarak beklenir. Gerçekte sodyum pentobarbital ve salisilatlarla yapılan incelemelerde bunun aksinin geçerli olduğu görülmüştür. **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 hızlanır. (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 dayanıksız ilaçların (örneğin penisilin G, kloksasilin, ampisilin, eritromisin ve eritromisin stearat 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 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 oranı 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, drajе 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 drajе şeklinde hazırlanırlar. Bunlar, barsakta pH'nin 5'ten yukarı olduğu bölgede parçalanarak içlerindeki ilacı salıverirler. Bu tür farmasötik şekiller barsakta açılan-kaplamalı (enteric-coated) tablet, drajе veya kapsül olarak anılırlar. Ancak her film kaplamalı tablet, barsakta açılan kaplamalı değildir. **Film kaplama, şeker kaplama (drajе)** 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-salıveren* (uzatılmış etkili) farmasötik şekiller: Ağızdan alınan kısa etki süreli ilaçların etki süresini uzatmak, onların daha uzun aralıklarla, tercihen günde bir kez alınmasını sağlamak ve hemen salıveren 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 salıveren, (sustained release), yavaş salıveren (slow release; SR) ve gecikmeli (retard)*** tablet, kapsül veya drajе gibi adlar verildiği gibi, "extentab", "spansule" vb. gibi patentli adlar da kullanılır.

* Salıveren sözcüğü yerine salan sözcüğü de kullanılabilir.

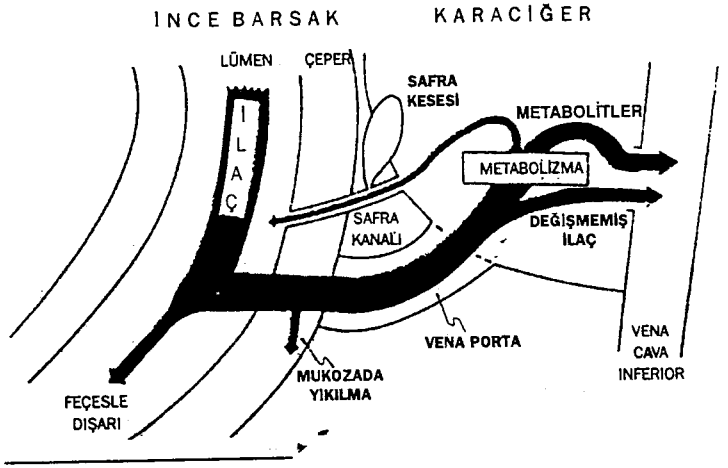
Yukarıda değinildiği gibi ilaçların mide-barsak kanalından absorpsiyon hızı, kısmen onların farmasötik şekillerinin disintegrasyon ve dissolüsyon hızına bağlıdır. Modifiye salıveren şekillerin yapılmasında bu ilkeden yararlanılır ve çeşitli farmasötik teknoloji yöntemleri ile **disintegrasyon ve dissolüsyon 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 salıveren 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-salıveren 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 yarıgeçirgen bir membran gibi hareket eden 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.

İlacın Mide-Barsak Kanalından Absorpsiyonu ile Sistemik Dolaşıma Girişi Arasında MeydanaGelen 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 metabolizma-



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

* Rötar diye okunur.

sına katkıda bulunan CYP3A4 enzimi) karaciğer hücresindekine yakın düzeyde bulunur. 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 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. Örneğin tama yakın absorbe edilen, fakat sözkonusu olay nedeniyle biyoyararlanımı % 10 dolayında olan propranolol'un ortalama parenteral dozu 1-3 mg olduğu halde, oral dozu (20-40 mg) bunun yaklaşık 10-20 katıdır. İlk geçişte fazla eliminasyona uğrayan diğer ilaçlar arasında atenolol, metoprolol, alprenolol ve labetolol gibi beta-blokör ilaçlar, imipramin ve diğer trisiklik antidepresanlar, bazı narkotik analjezikler ve antagonistleri (morfin, meperidin, pentazosin ve nalokson gibi), lidokain, nitrogliserin ve diğer nitritler, verapamil, diltiazem ve nikardipin gibi kalsiyum antagonistleri, seks hormonu ilaçlar (testosteron, estradiol ve projesteron), hidralazin ve klorpromazin bulunur. Bunlardan lidokain, nitrogliserin ve nalokson karaciğerde ilk geçiş sırasında o kadar fazla yıkılırlar ki oral yoldan verilemezler. Diğerleri oral verilebilirler; fakat parenteral olarak da kullanılabilenlerin oral dozları parenteral dozlarına göre oldukça yüksektir. Oral dozun yüksekliği, ilk geçiş sırasında karaciğerde kaybolan ilacı telafi eder ve bu sayede sistemik dolaşıma erişen ilaç miktarı her iki yol için de yaklaşık aynı olur.

İlk geçişte fazla eliminasyon olayına uğrayan ilaçların **diğer üç önemli özelliği** şunlardır: (i) İlk geçişte eliminasyon oranları **bireyler arasında geniş bir değişkenlik** gösterebilir ve bu durum, bu ilaçların oral dozlamlarının ayarlanmasını zorlaştırabilir. (ii) Bu ilaçlar **sürekli (kronik) olarak** verilirlerse onları metabolize eden enzimler kısmen doyurulur ve ilaçların plazma konsantrasyonu yükselir, etkinlikleri artar. (iii) Aynı enzim sistemi tarafından inaktive edilen iki ilacın birlikte verilmesi halinde **bir ilaç diğerinin** presistemik eliminasyonunu azaltıp onun biyoyararlanımını artırabilir. Örneğin birlikte ağızdan verildiklerinde hidralazin, propranolol'un konjügasyon suretiyle karaciğerde inaktivasyonunu azaltır ve biyoyararlanımını artırır.

Enterohepatik döngü: Karaciğer lobülleri içindeki sinusoidlerden geçerken, karaciğer hücreleri tarafından kısmen yakalanan ilaçlardan bazıları, metabolize edildikten sonra, **safra içinde itrah edilirler.** ile olur. 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.

Esas olarak konjügasyon suretiyle inaktive edilen ve diğer şekillerde inaktivasyonu görece az olan ilaçların (klorpromazin ve dijitoksin gibi) vücuttan tamamiyle uzaklaştırılmaları enterohepatik döngü nedeniyle uzun zaman alabilir. Bu durum ilacın **etki süresinin çok uzamas**ına yol açabilir (dijitoksin ile olduğu gibi). Belirtilmesi gereken diğer bir nokta, sadece ağızdan alınan ilacın değil, parenteral veya diğer yollardan vücuda giren ilacın da enterohepatik döngüye uğrayabilmesidir. İlacın safra içinde barsağa gelen 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 Göreceli* Biyoyararlanım

Oral yoldan verilen bir ilacın biyoyararlanımının ölçülmesi için 1960'lardan önce, görece zahmetli olan doğrudan yaklaşım kullanılırdı. Bunun için, ilaç alındıktan sonra birkaç gün feçesin ve idrarın toplanması ve içlerindeki ilaç miktarının (idrarda ilave olarak metabolit miktarının) ölçülmesi gerekiyordu. 1963'de Dost adlı bir araştırıcı ilacın plazma konsantrasyonu - zaman eğrisinin çizilmesine dayanan daha 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 konsantrasyonu -zaman eğrisi altında kalan alan**ın (bak. 6. Konu) (EAA'nın) 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:

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

Burada K, orantı sabitesidir (ileride 6. Konu'da açıklandığı gibi bu sabite ilacın total klerensine 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. Burada EAA_{po} ilacın D dozunda ağızdan alınmasından sonra çizilen plazma düzeyi-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, bir denekte ilacı belirli bir dozda bir seferinde i.v. ve diğer seferinde oral vermek suretiyle toplam iki kez plazma düzeyi-zaman 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 aynı dozda ilaç verilmesi ile sistemik dolaşıma giren ilaç miktarına oranlanması ile bulunan biyoyararlanıma **mutlak 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 **göreceli 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 (bak. s.7) 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 (2002)'ye bakılması tavsiye edilir.

2. Sublingual ve Bukkal İlaç Uygulama

Ağız boşluğu mukozası, kan kapilerlerinden ve lenf damarlarından zengin bir yapıdır. Ağız içi 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 cm^2) 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 yüksek,** ayrıca **fazla lipofilik** veya daha iyi bir deyişle **geçirilgenliği yüksek** ve böylece çok kısa sürede absorbe edilebilen ilaçlardır. Sublingual (dil altına) veya bukal (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 barsak çeperinde veya karaciğerde önemli ölçüde presistemik eliminasyona uğraması nedeniyle oral verilemeyen **kısıtlı sayıda ilaç** bu yoldan verilir. Böyle bir ilaç olan nitrogliserin'in 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 bukal uygulamaya özgü ilaçlar, genellikle çabuk çözünen küçük **tablet** şeklinde hazırlanırlar. Tablet dil altına veya diş eti ile yanak mukozası ara-

* Göreceli yerine bağıl da denilmektedir.

sına konulur. 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 İlaç 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 olanaksız 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, aspirin ve benzerleri gibi) ilaçların verilmesi için başvurulabilir.

İlaçlar rektuma genellikle **süpozituvar** 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 başlamasını 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 daha ziyade 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 mikrovillus'lar bulunmadığı için absorbe eden yüzey yaklaşık 0.05 m^2'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 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 ilacın 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 **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 içi yerine 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 genellikle sudur. Sayılan fiziksel şekillerde hazırlanan ilaçlar camdan yapılmış özel kaplarda bulunurlar. Bunlardan en sık kullanılanı **ampul**'dür ve **tek dozluk** ilaç içerir. **Viyal*** ağzı kauçuk bir tıpa ile kapatılmış ufak şişedir, içinde tek dozda veya çok (mültipl) dozda ilaç bulunur. **Büyük hacimdeki ilaç solüsyonları** (100 ml veya daha fazla), ağzı kauçuk tıpa ile kapatılmış **büyük şişeler,** bazen de poşetler içinde bulunur. Sulu ortamda çabuk bozunan bazı ilaçlar ampul veya viyal 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, vücut pH'sine eşit (7.4) veya buna yakın pH'de,** tercihen **izotonik** ve **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.**

1. Damar içine injeksiyon

İntravenöz injeksiyon ve 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** ve ikincisi **intravenöz infüzyon** veya **venokliz** adını alır. Bolus injeksiyon 5 dakikaya kadar sürecek şekilde yavaş da yapılabilir.

İntravenöz injeksiyon, **injektör** ile yapılır; bu tür uygulamanın mümkün olduğu kadar yavaş (bir veya bir kaç dakikada) ve hastanın reaksiyonu gözeltilerek yapılması gerekir. Bazı ilaçların hızlı injeksiyonu, dolaşımı ve solunumu deprese edip tehlikeli durumlara yolaçabilir. 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 bir yerde bulunan kauçuk segmenti içine injeksiyon yapılır. İnfüzyon için, solüsyonu yerçekimi ile sevketme yerine **özel infüzyon pompası veya motorize (iticili) injektör** kullanılabilir.

İntraarteriyel injeksiyon: Sistemik ilaç uygulama yolu değildir. İlacın belirli bir organı etkilemesi veya görüntülemesi istenilen hallerde kullanılır. Örneğin anji-

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

yografi 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.

Kemik iliği içine 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. Çok nadir başvurulan bir yöntemdir. Genellikle sternum içine injeksiyon yapılır.

2. Ciltaltına 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.

Yatan hastalarda bazı ilaçların küçük hacimli standart injeksiyonluk solüsyonu, saatte 0.1-0.3 ml hızında **sürekli ciltaltı infüzyon** ile verilir; bunun için **injektör sürücüsü** (syringe driver) adı verilen özel bir pompa 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 **(pelet)** şeklinde, cilde ufak bir insizyon yapmak suretiyle cilt altına yerleştirilir; buna **"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 cilt yüzeyine solüsyon halinde uygulanması ve cilt üzerine yerleştirilen elektrodlarla akım uygulanarak iyonize ilaç moleküllerinin cilt içinden 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

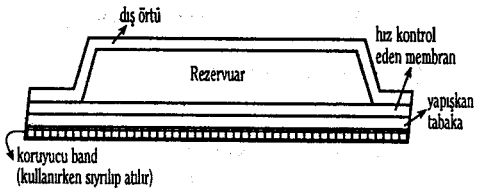
Genellikle **gluteal kasın** veya gerektiğinde deltoid kasın ya da *vastus lateralis* (uyluk dış yüzü) kasının içine injeksiyon yapılır. Doku (ciltaltı veya kas) içine verilen ilaç molekülleri lokal olarak oradaki **interstisyel sıvıya dağılırlar.** Küçük moleküllü ilaçlar (molekül ağırlığı 3000'den 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 intramüsküler) ilaç injekte edildiğinde absorpsiyonun hızını kısıtlayan en önemli faktör ilaç molekülünün fizikokimyasal özelliğinden ziyade, **ilaç verilen bölgedeki kan akımı**dır. 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



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

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 şekli kullanılabilir.

Transdermal terapötik sistem (TTS): Transdermal uygulamaya özgü ve önceden saptanmış **sabit hızda ve sabit süre boyunca ilaç salıveren** farmasötik şekillere, transdermal terapötik sistem (yama, flaster) adı verilir. Bu sistemler 5-30 cm^2 kare yüzey alanı olan **flaster** şeklindedir. Flasterin yaklaşık 1-2 mm tutan enine kesitinde başlıca **4 tabakası vardır;** (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 band bulunur ve flaster uygulanacağı zaman çıkartılıp atılır.

TTS, merhemin estetik ve pratik (sıklıkla dozlam hatası, 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 flaster 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 (bak. 7. Konu). Halen nitrogliserin, skopolamin, klonidin, fentanil, testosteron ve estradiol gibi görece ufak miktarlarda kullanılan fazla lipolifik ilaçlar bu şekilde uygulanmaktadır. Bunlardan nitrogliserin, skopolamin, estradiol ve fentanil TTS (flaster) şekli Türkiye'de ruhsatlandırılmış ve pazarlanmıştır.

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 m^2'yi bulur; aynı şekilde akciğerler kapilerlerden de zengindir ve bunların çeperinin toplam yüzeyi 90 m^2'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 (bak. 55. Konu).

Astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde bronkodilatör ilaçlar ve antiinflamatuvar amaçla kullanılan kortikosteroidler aerosol şeklinde inhalasyonla lokal etki elde etmek üzere uygulanırlar. Bu tipte ilaç vermenin bir avantajı çok ufak miktarda ilacın

doğrudan etki yerine uygulanmasıdır. Böylece, istenmeyen sistemik etkiler en aza indirilmiş olur. Atropinin kuvaterner amonyum türevi olan ipratropium bromür örneğinde olduğu gibi, bazen ilacın polaritesi artırılarak lipidde çözünürlüğü azaltılır. Böyle bir ilacın inhalasyon yoluyla uygulanması halinde alveol membranından sistemik dolaşıma emilimi yok denecek kadar azdır. Ancak bu avantajlarına karşın, ilacın etkin biçimde uygulanması güç olduğundan hastaların özellikle eğitilmeleri gereklidir.

Yukarıda söz edilen genel anestezikler hastalara genellikle maske aracılığıyla uygulanırlar. Akciğer hastalıklarının tedavisinde solunum yollarının mukozası ve düz kas tabakası üzerinde **lokal etki oluşturmak için** kullanılan ilaçlar ise inhalasyona özel bazı farmasötik şekiller halinde hazırlanırlar.

Aerosoller, katı maddelerin veya ilaç solüsyonlarının havada veya gaz ya da buhar ortamında asılı çok ufak taneciklerinden oluşurlar. Taneciklerin çapı 10 mikrondan daha aşağı olmalıdır. Aksi takdirde üst solunum yollarında tutulurlar ve daha öteye geçemezler. Tutulma taneciklerin, içinden geçtikleri hava yolu segmentinin çeperine çarpması (impaction) sonucu oraya çökmesi şeklinde olur. Eğer aerosollerin en ufak bronşiyollere ve alveoler duktuslara erişmesi isteniliyorsa taneciklerin çapının 1 mikrondan az olması gerekir. 1-3.5 mikron çapındaki tanecikler genellikle büyük bronşlardan öteye erişemezler.

Aerosoller genellikle ufak silindirik alüminyum kaplar (inhalatör) içinde basınç altında tutulan, özel bir solvent içindeki solüsyonlar halinde hazırlanırlar. Kabın bir valfı ve bir de ağıza sokulan ağızlık kısmı vardır ve valfa her basışta belirli bir miktarda ilaç, ağıza yerleştirilen ağızlık içinden ağız boşluğuna püskürtülür ve bu esnada nefes alınarak hava yoluna çekilir. Bunlara **basınçlı ölçülü aerosollar** denir. İlaç solüsyonu, **nebülizör** adı verilen aygıtlar içine konularak kaba aerosol haline getirilip inhale edilebilir. Çok ufak çaplı kuru toz halinde **disk** adı verilen özel farmasötik şekil içine konulmuş ilaç da inhalatörler (diskhaler) içine yerleştirilerek inhale edilebilir. Aerosol şeklindeki ilaçların uygulanmasına 52. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

İnhalasyondan farklı, ancak onun gibi solunum yoluna ilaç uygulamaya yarayan **intranazal** ve **endotrakeal** uygulamaya bu kısımda kısaca değinilmiştir: Bazı ilaçların solüsyonu (nazal sprey), burun boşluğuna püskürtülerek oradan absorpsiyona bırakılabilir; nazal sprey şeklinde sistemik etki için verilebilen ilaç örneklerine s.17'de değinilmiştir. Bu yoldan ilaç toz halinde püskürtülerek de verilebilir (nazal insüflasyon). Bağımlılık yapıcı ilaç suistimal edenler 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 köşelerine 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 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 (bak. 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 etkileri gibi istenmeyen etkileri de oral ve lokal uygulamaya göre daha çabuk ortaya çıkar ve penisilinlere bağlı anafilaktik şok gibi acil durumlar 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, çoğu kere gereksiz derecede tehlikeli ve uygunsuz injeksiyonlar reçete edilmektedir. 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 bazan diğer sağlık personeline (örneğin hemşire) veya hastanın kendisine eğitim vermek gerekebileceğinden, hekim enjeksiyon yapmayı iyi biliyor olmalıdır. İnjeksiyon görece sokumlu (invazif) bir girişim olduğundan özellikle çocuklarda hastanın korku duyması injeksiyon işlemini zorlaştırır.

Enjeksiyon 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 edilmelidir.

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. Bu kaynağa İngilizce'si için: <http://www.med.rug.nl/pharma/ggp.html> ve Türkçe çevirisi için: <http://www.spgk.saglik.gov.tr> sitesinden ulaşılabilmektedir.

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 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 membrandır. 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 (bak. 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 iskelet kasları gibi yapıların **kanlanması 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 su 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. Ancak, ilaç 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 dekstran ve heparin'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 İçindeki Dağılım

Kandaki ilaç molekülleri genellikle, her ilaç için değişen bir oranda **plazma proteinlerine bağlanırlar.** İlaçları bağlayan protein fraksiyonu, ilaçların çoğu için **albümin molekülleri**dir; **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 noktalar** 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 **nonselektif**tir; 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, seruloplazmin 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 **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 kanununa göre** oluşur. Eğer her bir albümin molekülü üzerinde bir bağlanma yeri varsa denge hali aşağıdaki formülle gösterilebilir:

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

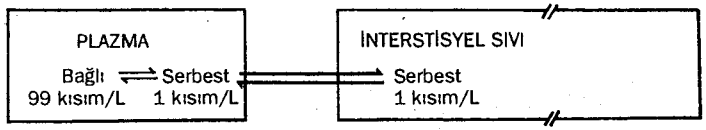
k_1 ve k_2 sırasıyla ileri ve geri reaksiyonun hız sabiteleridir.

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

Bağlanma ile ilgili önemli bir parametre, **bağlanma oranı**dır. 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. Eğer her bir albümin molekülü üzerinde ilaç molekülünü bağlayan 2 yer varsa, plazma albümini'nin ilaç bağlama kapasitesi 1.2 mM kadardır yani bu yerlerin hepsi ilaçla kapatılırsa (doyurulursa) bağlı ilacın plazma konsantrasyonu o kadar olur. Oysaki ilaçların çoğu terapötik dozlarda verildikleri zaman, plazmadaki total konsantrasyonları bu değerin çok altında olur. O halde ilaç bağlanması , terapötik konsantrasyonlardaki ilaç varlığında **doygunluktan hayli uzak**tır; genellikle doygunluk düzeyinin %1'inin bile altındadır. Bu durumda ilacın bağlanma oranı **konsantrasyondan bağımsız**dır. Plazmadaki ilaç konsantrasyonu, proteine bağlanma ile ilgili disosiyasyon sabitesinin üstüne çıkarsa, bağlanma oranı ilaç konsantrasyonu arttıkça, belirgin derecede artar. İlaçların bağlanma oranı, ilacın terapötik plazma düzeyi esas alınarak ifade edilir ve 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. **Etki yerinin çevresindeki yani biyofazdaki ilaç konsantrasyonu**nun 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 bazlardır. En fazla bağlanan ilaçlar arasında dikumarol, varfarin, fenilbutazon, uzun etkili sülfonamidler, tolbutamid, furosemid, fenitoin, dijitoksin, diazepam, imipramin ve vücutta aspirinden oluşan salisilik asid bulunur. Bunlardan ilki %99.6 oranında bağlıdır; başka bir deyişle plazmada mevcut her bin dikumarol molekülü-



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).

nün 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) tarafından kolayca etkilenmez ve kanda genellikle **ilaç deposu** veya **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 uğrayamaz; 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 orantılı**dır.

Öte yandan **böbrekte tubuluslardan salgılanma** suretiyle olan itrahta, 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.**

İlaçların karaciğerde, biyotransformasyon veya safraya itrah şeklindeki eliminasyonlarının hızı da böbrekten itrahta olduğu gibi, proteine bağlanma oranı 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.

TABLO 4.1.

Proteinlere fazla bağlanan bazı ilaçların terapötik konsantrasyon düzeylerinde insan serumunda serbest fraksiyonlarının yüzdesi

İlaç	Serbest (%)	İlaç	Serbest (%)
Antibiyotikler:		Kardiyovasküler ilaçlar:	
Dikloksasilin	2	Propranolol	6
Kloksasilin	3	Alprenolol	15
Klindamisin	7	Prazosin	7
Doksisiklin	7	Diazoksid	9
Amfoterisin	10>	Dijitoksin	10
Rifampisin	11	Digoksin	75
Antiinflamatuvar		Kinidin	11
analjezikler/ürikozürikler:		Oral antikoagülanlar:	
Fenilbutazon	1	Dikumarol	0.4
Probenesid	1	Varfarin	3
İndometasin	3	SSS ilaçları:	
Salisilik asid	16	Diazepam	1
Aspirin	51	Demetildiazepam	2
Diüretikler:		Klorpromazin	2
Furosemid	3	İmipramin	4
Klorotiazid	5	Amitriptilin	4
Hidroklorotiazid	3	Klordiazepoksid	4
Triklormetiazid	8	Nortriptilin	6
Etakrinik asid	10	Lorazepam	7
		Protriptilin	8
		Fenitoin	11
		Tiopental	13

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.

Örneğin epilepsi tedavisinde, fenitoin'in plazma düzeyinin 10-20 mg/L olması öngörülür. Bu ilaç normal durumda %90 oranında albümine bağlandığı için serbest (etkin) fraksiyonunun konsantrasyonu 1-2 mg/L'dir. Kronik böbrek yetmezliği halinde bağlanma oranı %80'e iner ve bu durumda, yukarıda belirtilen total konsantrasyon içindeki serbest ilaç konsantrasyonu 2-4 mg/L olur; böylece etkin konsantrasyonun doz değişmediği halde 2 katına çıkması tehlike yaratabilir. Anılan durumda ilacın dozu, 5-10 mg/L'lik bir total ilaç konsantrasyonu oluşturacak şekilde azaltılmalıdır.

Dağılım Hızı ve Dağılımla İlgili Özel Durumlar

Dağılım hızı: İlacın belirli bir organa veya 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 s. 40'ta değinilmiştir. (iii) **İlacın doku komponentlerine karşı afinitesi:** Bu parametre dokunun intrinsik bir özelliğidir ve onun, **içinden geçen kandan ilaç çekme (ekstraksiyon)** kapasitesini (ekstraksiyon oranını) ve hızını belirler. Ekstraksiyon oranına hepatik klerens vesilesiyle 5. Konuda değinilmiştir. (iv) **Plazma proteinlerine bağlanma:** Yukarıda belirtildiği gibi bağlanan ilaç molekülleri pasif difüzyona uğramadığından bu faktör kandan dokuya geçişi azaltır.

Az sayıdaki bazı ilaçların dağılım hızı çok yüksektir ve plazma ile kan akım hızı yüksek olan organlar arasında konsantrasyon hemen sanal bir dengeye erişir; örneğin intravenöz veya inhalasyonla uygulanan genel anestezik lerin verilmesinden sonra onların plazmadan beyine geçişi çok hızlıdır ve 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 değer beyaz cevherde 300 kadardır. Beyin vücut ağırlığının %2'sini oluşturduğu halde, kalp debisinin %16'sına eşit hacimde (0.65-1.3 L) kan bir dakikada beyinden geçer.

Bu duruma göre kana geçen ilaç moleküllerinin hızlı bir biçimde beyine girmesi ve onu etkilemesi gerekir. Ancak beyin kapilerlerinin permeabilitesinin diğer dokulardakilerden farklı olması, beyin dolaşımından beklenen bu öngörüsel durumun gerçekleşmesine **her ilaç için olanak vermez.** Böylece, beyin ilaç etkisine karşı diğer organlara göre daha fazla korunmuştur. Beyin ve omurilik dokusundaki kapilerler, vücudun diğer yerlerindekilerden farklı bir yapıya sahiptirler; bunların yapısal özellikleri nedeniyle **kan-beyin engeli** oluşturdukları kabul edilir.

SSS kapilerlerlerinin **yapısal özellikleri** şunlardır: (i) **Endotel hücreleri** arasında, diğer yerlerdeki kapilerlerden farklı olarak, aralık veya porus bulunmaz; bu hücre tabakası **sıkı kavşaklı** ("tight junction") tipte endoteldir. Bu nedenle ilaçların endotel hücrelerinin arasından

(sulu fazdan) geçmesine pek olanak yoktur; sadece 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) Endotelin altındaki **bazal membran** deliksizdir. (iii) Vücudun diğer yerlerindeki kapilerlerden farklı olarak beyin kapilerleri, tek sıra astrosit hücrelerinden oluşan bir **glia tabakası** ile sarılmışlardır ve bu hücreler birbirlerine sıkı bir şekilde kenetlenmişlerdir. 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 geri pompalayan** (efluks yapan) ve P-glikoproteinden oluşan bir pompanın 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 transporter** (taşıyıcı) sistemin 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 diğer yerlerdekilerden farklı olarak pinositoz etkinliğinin çok düşük olmasıdır; içlerinde pinositotik veziküllere pek rastlanmaz. Bu durum kapilerlerin pinositozla geçişe elverişli olmadığını gösterir.

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 ksenobiyotiklerin sataşmasından korumaktır. İyonize olmayan ufak moleküllü genel anestezikler (desfluran gibi) ve fazla iyonize olmayan ve/veya iyonize şekillerin görece lipofilik olan bazı ilaçlar (tiopental, diğer intravenöz genel anestezikler ve tütün dumanı içinde alınan nikotin gibi) SSS'ne çok hızlı bir şekilde girerler; intravenöz genel anesteziklerin bu sistemdeki etkileri genellikle bir dakika içinde başlar. SSS'ni etkileyen ilaçlar kural olarak fazla lipofilik bileşiklerdir; bunların bazıları klor ve fluor gibi halojenli türevler şeklindedir. Bu türevlerin lipofilikliği, halojensiz bezerlerininkinden 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 permeabilitesini artırırlar. Buna karşılık **glukokortikoid ilaçlar,** artmış olan permeabiliteyi 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 kusma suretiyle atılmasını sağlar.

İlaçların BOS'a geçişi: BOS (beyin-omurilik sıvısı, liquor cerebrospinalis) **beyin içindeki ventrikülleri, omurlikteki 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 veya kan-BOS engelinden** söz edilir. Lipofilik ilaçların plazmadaki serbest fraksiyonu pasif difüzyonla, bazı iyonize ilaçlar ise aktif transport suretiyle

koroid pleksusun çeperini aşarak BOS içine girerler. Koroid pleksus epitel hücrelerinde de efluks pompası (p-glikoprotein) bulunur ve belirli maddeleri BOS'tan kana 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) 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. Örneğin akridin türevleri, bu arada **mepakrin** adlı eski bir sıtma ilacı bazofilik hücre komponentlerine ve özellikle nükleoproteinlere karşı yüksek afinite gösterir. Adıgeçen ilaç **karaciğer** ve düz kas gibi çekirdekten zengin organ ve dokularda plazmadakinden çok daha yüksek (tek bir dozdan sonra karaciğerde 200–400 kez yüksek) konsantrasyonda bulunur. İlacın yinelenerek verilmesi halinde, sözü edilen oran daha da artar ve 20.000'e çıkabilir. Kısa ve çok kısa etkili barbitüratlar (örneğin tiopental) yağda fazla çözünen maddelerdir, vücutta SSS ve adipöz doku gibi lipidden zengin yapılarda toplanırlar. İmipramin ve hücre membranının serotonin 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. Kurşun gibi ağır metaller de kemikte birikir. Dışarıdan injekte edilen noradrenalin aktif transport ile adrenerjik sinir uçları veya adrenal medulladaki kromafin hücreler içine alınır (uptake) ve buralarda birikir. Sık kullanılan bir sıtma ilacı olan klorokin retina ve karaciğerde birikir. Klorokin'in ayrıca cilt ve iris gibi melanin içeren dokulara afinitesi vardır; melanine bağlanarak kompleks oluşturur. Kalp glikozidleri kalp, böbrek, çizgili kaslar, yağ dokusu ve karaciğerde depolanırlar; bir kalp glikozidi olan digoksin'in myokarddaki konsantrasyonu plazmadakinin 60 katı kadardır. İyod ve iyodürler tercihen tiroid bezi içinde birikip burada plazmadakinden çok daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar.

Redistribüsyon: Fazla lipidde-çözünür ilaçlar (örneğin genel anestezik uçucu sıvılar, gazlar ve tiopental), inhalasyon suretiyle veya i.v. olarak hızlı bir şekilde verildikleri 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 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 (zayıflarda vücut ağırlığının %10'unu, şişmanlarda çok daha fazla bir kısmını oluşturur) ilaç daha fazla toplanma olanağı bulur. Böy-

lece ilaç için başlangıçtakinden farklı yeni bir dağılım kalıbı ortaya çıkar. 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 etkiyi 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 (bak. Şekil 2.2). İlaç daha fazla iyonize olmasına elverişli kompartmanda daha fazla toplanır. Buna iyon tuzağı fenomeni denir. Söz konusu durum, pH partisyon olayına göre oluşur (bak.s.12). Böylece asidik ilaçlar pH'si daha yüksek olan tarafta konsantre olurlar. Bazik ilaçlar ise pH'si daha düşük olan tarafta toplanırlar.

İntraselüler 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.

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

Gebenin dolaşımına giren ilaçların plasenta ile uterus iç yüzü arasında yer alan **kan sinuslarından** fötus dolaşımına pasif difüzyonla geçebilmeleri için **iki membranı aşmaları** gerekir: (i) Gebe dolaşımına dahil olan plasenta sinusları içinde yüzen **villusları örten trofoblast tabakası** ve (ii) Villuslar içinde bulunan ve umbilikal arterlerden umbilikal vene giden fötus kanını taşıyan **kapillerin çeperi**.

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 villus kapillerlerine sokulmasını önleyen 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 kompartman olarak kabul eder.

V_d, gerçek bir sıvı kompartmanının hacmi değildir; yukardaki tanıma göre hesapla bulunan 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 çok sayıda plazma nümunesi almak suretiyle çizilen ve Şekil 4.3'te gösterilen **logaritmik plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi**nde, **lineer eliminasyon döneminin geriye (retrograd) ekstrapolasyonu** ile bulunan C'_o değeridir. Bu değer i.v. injeksiyonla verilen 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) eşit olduğu için böyle bir yöntemle hesaplanan sanal dağılım hacmi: $Doz_{i.v.}/C'_o$ 'dır. Sanal dağılım hacmi, intravenöz verilen ilacın "plazma konsantrasyon-zaman" **eğrisinin altında kalan alan (EAA)** üzerinden de hesaplanabilir (Şekil 4.3).

$$V_d = Doz/(EAA \times K_e).$$

Bu şekilde hesaplanan V_d'ye V_{alan} adı da verilir. Bu denklemde vücudun Şekil 4.3'te açıklandığı gibi iki kompartmandan ibaret olduğu kabul edilmiştir. K_e, ilacın eliminasyon hız sabitesidir. Doz/EAA=KL (klerens)

olduğundan (bak. 6. Konu), V_d=KL/Ke eşitliği de geçerlidir.

Farmakokinetik incelemelerde 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 klerensine dayanarak eliminasyon hızının veya onun göstergesi olan eliminasyon hız sabitesinin (K_e) kestirilmesini sağlar (K_e= Klerens/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 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:

Antipirin	0.48-0.70	Sulfizoksalol	0.15
Heparin	0.06	Sefaleksin	0.26
İndometasin	0.93	Gentamisin	0.25
Parasetamol	0.95	Ampisilin	0.28
Dijitoksin	0.51	Amoksisilin	0.41
Digoksin	7.2	Tetrasiklin	1.3
Propranolol	3.9	Teofilin	0.45
Furosemid	0.11	Diazepam	1.1
Klortalidon	3.4	İmipramin	15
Hidroklorotiazid	0.83	Desipramin	34

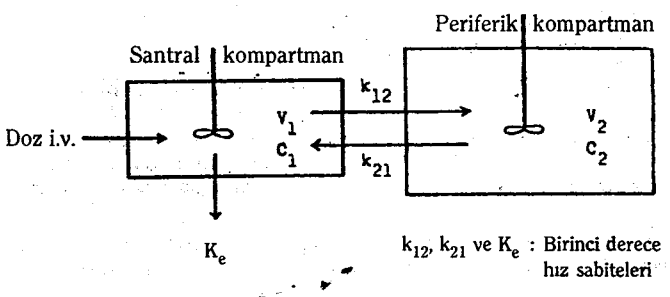
DAĞILIMIN KİNETİĞİ

Kan ve diğer kompartmanlarda **ilaç konsantrasyonunun zamana göre seyri (farmakokinetik profil)**, ilaç etkisinin zamana göre seyrini değerlendirmek için farmakokinetik çalışmalarda incelenen en önemli bir konuyu 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.

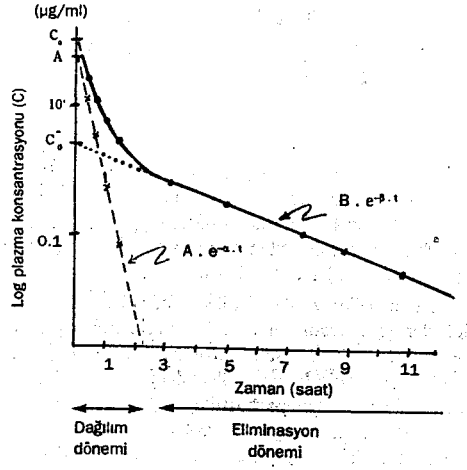
Bu modellerde matematiksel formüllerle bulunan değerler, eğer uygun bir model ortaya konulmuşsa, deney hayvanları veya insanlar üzerinde yapılan farmakokinetik deneylerde bulunan ölçümlere uyar. Modellerin esasını oluşturan **kompartmanlar,** ilaç veya metabolitlerinin üniform olarak dağıldığı varsayılan 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 geçerlidir.

İki kompartmanlı dışarıya açık model, 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 bü-



Şekil 4.2. İki kompartmanlı dışarıya açık modelin şematik olarak gösterilmesi (pervane işareti kompartmanlar içinde dağılımın hemen meydana geldiğini belirtmek için konulmuştur).
V_1: Santral kompartmanın sanal hacmi
V_2: Periferik kompartmanın sanal hacmi
C_1: Santral kompartmandaki ilaç konsantrasyonu
C_2: Periferik kompartmandaki ilaç konsantrasyonu



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.

yük 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 organların (kalp, akciğer, böbrekler ve karaciğer gibi) interstisyel sıvı hacminden ibarettir. Kan-beyin engelini aşabilen ilaçlar için beyin de bu kompartmana dahildir. **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 sabitesi K_e'ye 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 sabiteleri 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.

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:

$$C_p = A.e^{-\alpha.t} + B.e^{-\beta.t}$$

Bu **iki üsselli (eksponensiyelli, biexponential) bir 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_1**'yi ve yatay eksende dozun verilişinden sonra geçen **zamanı** göstermek suretiyle grafiği çizilirse **Şekil 4.3'teki eğri** elde edilir. Bu 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. Dağılım döneminin eğimi $\alpha/2.3$'e ve eliminasyon döneminin eğimi $\beta/2.3$'e eşittir. β, 6. Konuda değinilen. total eliminasyon hız sabitesinin (K_e'nin) aynıdır yani $\beta = K_e$'dir. Dağılım dönemine α **dönemi** ve eliminasyon dönemine β **dönemi** adı da verilir.

B değeri, eliminasyon dönemi çizgisinin dikey eksini kestiği noktadaki konsantrasyon değeri yani geriye (retrograd) ekstrapolasyonla bulunan **başlangıçtaki (t_0'daki) hipotetik ilaç konsantrasyonudur** (bu değer C'_0 simgesi ile gösterilir). Şöyle ki: eğer ilaç başlangıçta hemen nihai dağılım hacmi içinde dağılabilseydi, plazmadaki konsantrasyonu C'_0 veya B olacaktı (bu nedenle farmakokinetik incelemelerde dozdan sanal dağılım hacmini bulmak için C'_0 esas alınır). Bu eğride t_0 anında olması beklenen gerçek plazma ilaç konsantrasyonu, dağılım dönemine ait eğrinin geriye ekstrapolasyonu ile bulunan C_0 değeridir ve bu, A +B'ye eşittir.

Yukarıdaki denklemde $A.e^{-\alpha.t}$ kısmı, dağılım dönemine ait eğrideki gerçek konsantrasyonlardan, eliminasyon dönemi eğrisinin ekstrapolasyonu ile elde edilen ve Şekil 4.3'te **noktalı çizgi** ile gösterilen çizgi üzerindeki aynı zamana ait sanal konsantrasyonun çıkarılması ile bulunan (gerçek C_p - sanal C') **diferansiyel,** diğer adıyla **rezidüel sanal konsantrasyon-zaman eğrisini** (Şekil 4.3'te **kesikli çizgi**yi) gösterir. Bu çizginin geriye ekstrapolasyonu ile bulunan dikey ekseni kesme noktasına uyan konsantrasyon A'yı verir. Denklemin $B.e^{-\beta.t}$ kısmı ise, adıgeçen Şekildeki eliminasyon dönemine ait eğriyi (kesiksiz çizgiyi) temsil eder.

5. Konu
İLAÇLARIN BİYOTRANSFORMASYONU

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 Klerensi ve Klerensin Karaciğer Hastalıklarında Değişimi · İlaçların ekstraksiyon oranının biyoyararlanım bakımından önemi · Karaciğer hastalıklarının hepatik klerense etkisi·

İlaçlar vücutta, uygulandıkları andan itibaren çeşitli enzimlerin etkisine maruz kalırlar. İlaçların enzimlerin etkisi ile vücutta kimyasal değişiklere 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 morfine ve difenoksilat'ın difenoksin'e dönüşümünde olduğu gibi). Bu olay sonucu ilaçların fazla toksik bileşiklere dönüştürülmesinin örnekleri ise metil alkolün formaldehid ve formik aside, asetaminofen'in N-asetil-p-benzokinonimin'e, kloroform'un fosgen'e ve izoniazidin asetilhidrazine dönüşümüdür.

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

Bazı ilaçlar belirli fizikokimyasal ve farmakokinetik özeliklerini düzeltmek için maksatlı olarak ön-ilaç şekline sokulurlar. Bununla ilgili amaçlar ve örnekler şunlardır: i) Gastrointestinal absorpsiyonun artırılması : Bunun bir örneği anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü birçok ilacın daha lipofilik 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 **birkaç çeşit 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 ziyade hidroksilasyonla, aktif S(-) izomeri ise primer konjügasyonla inaktive edilir. Stereoizomerlerin metabolik inaktivasyon (klerens) 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 bazı metabolitleri inaktif değil, aktif maddelerdir. Bazen aktif metabolit ana bileşiğe göre daha güçlü ve/veya daha uzun süren bir etki gösterebilir.

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-ilaç	**Etkin metabolit**	**İlaç**	**Etkin metabolit**[1]	**İlaç**	**Etkin olmayan Metabolit**
Kloralhidrat	Trikloretanol	Aspirin	Salisilik asid (A)	İlaçların çoğu	Konjügasyon metabolitleri (örn. glükuronatları, N-asetil türevleri vb.)
Amitriptilin	Nortriptilin	Meperidin	Normeperidin (A)		
Kortizon, prednizon	Hidrokortizon, prednizolon	İmipramin	Desmetilimipramin (F)		
		Klorpromazin	7-Hidroksiklopromazin (A)	Ester yapısındaki ilaçların çoğu	Hidrolitik metabolitler
Bekampisilin	Ampisilin	Diazepam	Desmetildiazepam (E)	Fenitoin	Parahidroksifenitoin
Enalapril, ramipril, silazapril vb.	Enalaprilat, ramiprilat, silazaprilat vb.	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)		
		Propranolol	4-Hidroksipropranolol (E)		

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

İlaçların biyotransformasyon sonucu sadece etkinlikleri değil, fakat **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 atılırlar (itrah edilirler). Metabolitlerin kandaki **yarılanma ömrü** genellikle ana bileşiğinkinden daha kısadır. Bunun bazı istisnaları vardır (örneğin diazepamdan oluşan ve daha uzun ömürlü olan desmetidiazepam gibi). Polar metabolitlere dönüşme ayrıca ilacın sanal dağılım hacmini de azaltabilir; bu durum da ilacın eliminasyonunu hızlandırır.

Biyotransformasyon yapan **bazı enzimlerin polimorf türleri** vardır. Aynı enzimin polimorflarının etkinlikleri farklılık gösterir. Kişideki enzimin türü, miktarı veya etkinliği genetik olarak belirlenir (bak. 13. Konu). Bu durum nedeniyle biyotransformasyon yapan enzimlerin etkinliği ve dolayısı ile ilaçların inaktivasyon hızı ve oranı kişiler arasında belirgin farklar gösterebilir. Ancak, birçok enzim türü için genetik polimorfizm söz konusu değildir. Genetik faktörler yanında **belirli ilaçlar ve çevresel faktörler** de (sigara içme, 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 (besin kontaminantları), havayı ve suları kirleten atıklar ve 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 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.

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 tarafında çabuk parçalanır ($t_{1/2}$ = 18 dakika); parçalanma hızı alkaloz gelişirse daha da hızlanır.

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
İzoniazid	Monoasetilhidrazin	Hepatit
Glutetimid	4-Hidroksiglutetimid	Koma (aşırı dozda)
Lidokain	Glisilheksilidid	Mental depresyon, başağrısı
Kloroform	Fosgen	Hepatotoksisite, nefrotoksisite
Metoksifluran	Fluorür	Nefrotoksisite
Metilalkol	Formaldehid + formik asid	Körlük ve asidoz

Enzimatik Olay Türleri

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

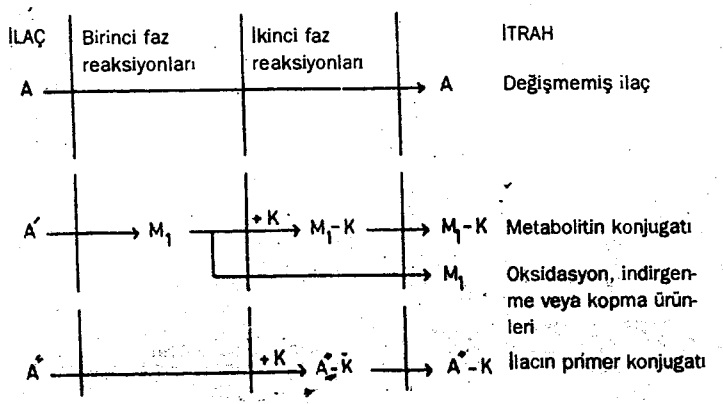
Bunlardan ilk üçüne **birinci faz reaksiyonları** denilir. İlk ikisinde, moleküldeki bir kimyasal grubun genellikle daha polar bir gruba dönüşmesi söz konusudur. Üçüncüsünde, esterleşme veya eterleşme sonucu maskelenmiş bir polar grup, vücutta kopma sonucu serbest hale gelir. Konjügasyon ise esas itibariyle 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 1.1); ancak, ilaçların çoğu peşpeşe birinci ve ikinci faz reaksiyonlarına maruz kalır. İkinci faz reaksiyonu, birincisi sonucu oluşan polar metaboliti daha da polar yapar.

Belirli bir ilaç yukarıda değinilen biyotransformasyon reaksiyonu türlerinin genellikle sadece birine maruz kalmaz. Bir ilaç vücutta aynı anda veya birbiri ardından birçok reaksiyon türüne maruz kalır. Bu nedenle belirli bir kimyasal maddenin biyotransformasyonu sonucu değişik tipte ve sayıda **birçok metabolit** oluşur.

1. Oksidasyon

Oksidasyon olaylarının büyük bir kısmı, karaciğer parenkima hücresinin 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 ok-



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

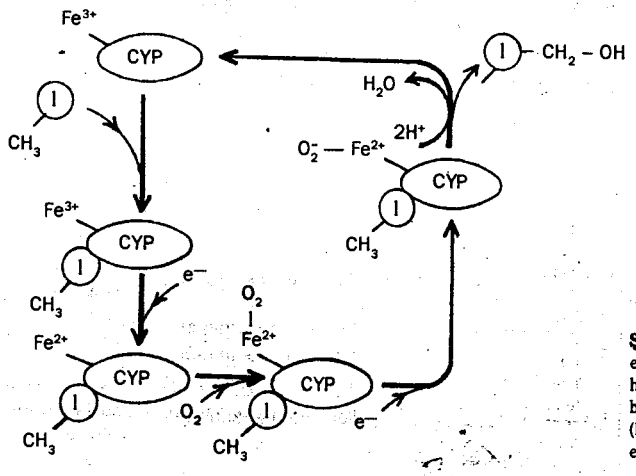
sidasyon yapan mikrozomal enzimleri, tamamiyle idantifiye edilmemiş bir grup enzimden oluşur. Bunlar sitokrom P450 enzimleri diye adlandırılırlar; **karma fonksiyonlu oksidazlar veya monooksijenazlar** adını da alırlar. Sözkonusu oksidaz sisteminin, P450 sitokrom enzimleri yanında onunla eşgüdümlü bir 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 içeren hem'li 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 büyük bir olasılıkla sitokrom b5 üzerinden NADH tarafından verilir ve bu olayı **NADH-sitokrom b5 redüktaz** enzimi katalize eder. 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** üretilmeye başlanılmıştır. Halen ökaryot veya prokaryot canlı türlerinde 150'den fazla P450 geninin varlığı gösterilmiştir. Bu genler, kodladıkları enzim proteinlerinin peptid ardışımındaki benzerliği esas alarak familyalara bölünmüşlerdir. Bu familyalardan 10'u memelilerde bulunur ve bunlar toplam 18 alt-familya veya gen kümeleri ("gene cluster") içerirler. 16 alt-familyanın üyeleri insan genomunda haritalanmıştır.

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



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

Sitokrom P450 enzimlerinin halen varolan ilaçların metabolizmasına katkıları bakımından **en önemlileri 5 enzim**dir. Bunlardan CYP3A4 ilaçların yaklaşık %55-60'ının, CYP2D6 %25'inin ve CYP2C grubu (CYP2C8, 9, 10, 18 ve 19) %15'inin, CYP1A2 ve CYP2E1 toplam %5'e yakın bir bölümünün oksidasyonuna katkıda bulunur. 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, **değişmesi**dir. 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. Daha açık bir ifade ile karaciğerinde en fazla enzim bulunandaki miktar en az enzim bulunandakinin 20 katıdır. CYP3A4 barsak epitel hücrelerinde de bulunur; burada bireyler arasındaki miktar değişkenliğinin boyutu 11 kattır. Ayrıca bireyler arasında enzim miktarı ve etkinliği bakımından **genetik polimorfizme bağlı değişkenlik** de vardır. CYP enzimlerinden bazılarının (CYP2D6, CYPC9, CYP2C19 ve CYP2E1 gibi) genetik polimorfları vardır; bunların karaciğerdeki miktar ve etkinliği çevresel faktörler yanında bu nedenle de farklılık gösterir (bk. 13. Konu).

Sitokrom P450 enzimleri, sadece karaciğerde değil, diğer birçok organ ve dokuda da bulunurlar. Memelilerde bulunduğu gösterilen 10 familyadan sekizindeki enzimler hücrelerin **pürüzsüz endoplazmik retikulumu** üzerinde yerleşmiştir. Karaciğer dokusu homojenize edilirken retikulum membranı parçalanarak mikrozomlar denilen, mikroskopik küreciklere dönüşür. Karaciğer hücrelerinde (hepatositlerde), sözkonusu enzimler özellikle sentrilobüler bölgedeki hücrelerde yoğun olarak bulunurlar.

Sitokrom P450 enzimlerinin **indüklenebilirlikleri** farklıdır. Aynı şekilde bu enzimlerin çeşitli maddelerle inhibisyon kalıpları da fark gösterir.

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.

CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 izoenzimlerin substratı olan ilaçlar ve bazı ksenobiyotikler aşağıda Tablo 5.3'te gösterilmiştir.

TABLO 5.3.
Metabolize ettikleri ilaç veya ksenobiyotik sayısının fazlalığı nedeniyle önemli olan bazı sitokrom P450 enzimlerinin substratları[1]

Enzim	Substratlar
CYP1A2	Antidepresanlar (imipramin, klomipramin), ksantinler (kafein, teofilin), polisiklik aromatik hidrokarbonlar, parasetamol, propranolol, varfarin
CYP2C9	Fenitoin, fluvastatin, lozartan, irbesartan oral antidiabetikler (glipizid, glibenklamid, tolbutamid), non-steroidal antiinflamatuvar analjezikler (diklofenak, flurbiprofen, ibuprofen, indometasin, naproksen, piroksikam), varfarin
CYP2C19	Antidepresanlar (amitriptilin, imipramin, klomipramin), diazepam, proton pompası inhibitörleri (lansoprazol, omeprazol), propranolol
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
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'den yararlanarak hazırlanmıştır.

Sitokrom P450 enzimlerinin yaptığı oksidlenme olayları: Bu gruptaki enzimlerin yaptığı oksidlenme türleri şunlardır:

a) Aromatik halkanın hidroksillenmesi: Bu olayları katalize eden enzim, CYP1A familyasından CYP1A1 enzimi, diğer adıyla **aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH)** dir. 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. Steroid hormonların ve benzen türevlerinin fenol metabolitleri, halkaya doğrudan doğruya -OH grubunun bağlanmasıyla da oluşabilirler. Epoksid oluşumu ve dönüşümü ile ilgili olaylara toksikolojik önemleri nedeniyle ileride ayrı başlık altında değinilmiştir. AHH enzimi, karaciğerden başka, diğer dokularda ve bu arada akciğerlerde de indükleme sonucu oluşur. Konstitütif bir enzim olan CYP1A2 de, AHH etkinliği gösterir.

b) Alifatik hidroksilasyon (yan zincir oksidlenmesi): Bazı ilaçların alifatik yan zincirlerinin uç karbonları üzerinde genellikle hidroksil ve bazen de keto grubu oluşması ya da bunların karboksil grubuna dönüşmesi suretiyle meydana gelen olaylardır. Barbitüratlar bu tür oksidlenme ile inaktive olurlar. Genel reaksiyon şematik olarak aşağıda gösterilmiştir.

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

Yan zincir oksidasyonu esnasında bir ara ürün olarak ilacın epoksid türevi oluşabilir ve o da hidroksil türevine dönüşebilir.

c) Diğer hidroksilasyon olayları: Alisiklik ve heterosiklik bileşikler de mikrozomal oksidazlar tarafından hidroksillenebilirler. Örneğin bir alisilik bileşik olan sikloheksan, sikloheksanol'a ve sikloheksan- 1,2- diol'a dönüştürülür; piridin, kumarin ve kinolin gibi heterosiklik bileşikler çeşitli hidroksil türevlerine dönüştürülür.

d) N-dealkilasyon, O-dealkilasyon ve S-dealkilasyon: Çeşitli ilaçların moleküllerindeki azot, oksijen ve kükürt atomlarına bağlı alkil grupları, mikrozomal enzimler (CYP1A1 ve 2 gibi) tarafından oksidlenerek önce, stabil olmayan ara ürünler oluşur. Bu olaylar, kopma şeklindeki ilaç biyotransformasyonuna da örnektir. Genel reaksiyon aşağıdaki şekilde ifade edilebilir:

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

Bu olay N-demetilasyon şeklinde bir N- dealkilasyon olayıdır.

Kodein, O-demetilasyona uğrayıp vücutta kısmen morfin'e dönüşür. Morfin ve meperidin gibi bazı narkotik analjezikler vücutta N-demetilasyona uğrarlar ve sonuçta farmakolojik etkileri zayıf olan ürünlere **(nor-türevlerine)** dönüşürler. Kafein N-demetilasyonla kısmen teofilin ve teobromin'e dönüşür.

e) Desülfürasyon (kükürtsüzlenme): Tiyo grubunun veya sülfidril grubunun sırasıyla keto veya hidroksil grubuna dönüştürülmesi şeklinde olur (tiopental'in pentobarbital'a ve paration'un paraokson'a dönüştürmesi gibi).

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

f) α-Metilli aminlerin oksidatif deaminasyonu: Dealkilasyon olayları gibi iki kademede olur. Bu olayla primer aminler, kendilerine uyan keto türevlerine dönüşürler ve amino grubu amonyak şeklinde molekülden kopar.

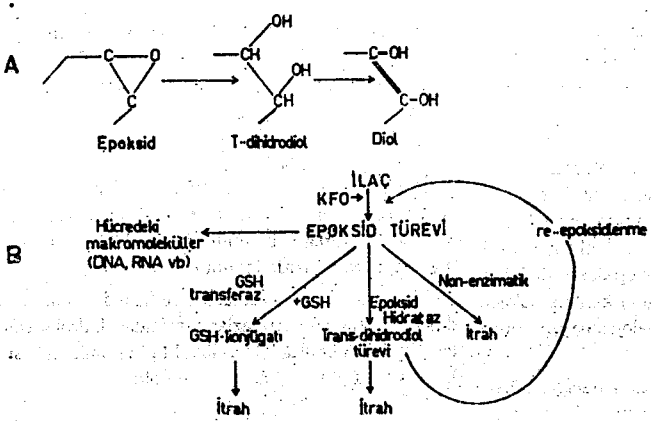
g) S-oksidasyon (sülfoksid oluşumu): Tiyoeter grubu içeren bileşiklerde kükürt atomu oksidlenerek sülfoksid grubu oluşabilir. Örneğin klorpromazin ve diğer fenotiazin türevleri vücutta kısmen bu şekilde değişikliğe uğrarlar. Sulfoksid türevinin kükürt atomu, daha fazla oksidlenerek sülfon türevine dönüştürülebilir.

h) N-oksidasyon ve N-hidroksilasyon: Bazı sekonder aminler ve aromatik aminler (örneğin anilin) hidroksilamin türevlerine dönüşür; bu olay sonucu anilinden fenilhidroksilamin ve nitrozobenzen meydana gelir. Tersiyer aminler, amin oksidlere dönüştürülebilirler. Hidroksilamin oluşumu aşağıdaki şekilde olur.

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

CYP'lerin olay türüne özgül olmayışı: CYP enzimleri, yukarıda belirtilen, oksidasyonla ilgili kimyasal olay türleri için özgül değildir. Belirli bir enzim farklı birçok olay türünü katalize eder. Örneğin CY3A4, alifatik oksidasyon, aromatik hidroksilasyon, N-dealkilasyon, O-demetilasyon, S-demetilasyon, oksidatif deaminasyon, N-oksidasyon, N-hidroksilasyon, 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 (AHH) 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 ve enzimler ve diğer protein molekülleri gibi) nükleofilik gruplarına kovalent bağla bağlanarak onları arillerler veya alkillerler; böylece yapılarını bozarlar (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. İlaçların epoksid türevlerinin oluşumu ve epoksid türevlerinin yazgısı A) Epoksidlenen grubun uğradığı kimyasal değişmeler. B) Epoksid türevinin maruz kaldığı olaylar ve re-epoksidlenme. KFO: karma fonksiyonlu oksidazlar (sitokrom P450'ler).

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 adıyla **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 5.3B, 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.

$$CH_3-CH_2-OH \xrightarrow[\text{dehidrojenaz}]{\text{Alkol}} CH_3-CHO \xrightarrow[\text{dehidrojenaz}]{\text{Aldehid}}$$

Asetaldehid

$$CH_3-COOH \longrightarrow CO_2+H_2O$$

Asetik asid

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 asetildehid birikmez, süratle asetik aside dönüştürülür.

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 peroksidazlar**dır. 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 B tipleri (izozimleri) vardır. Bunlar birbirinden, spesifik olarak etkiledikleri substratlar bakımından ve belirli inhibitör ilaçlarla etkilenme dereceleri bakımından ayırt edilirler (bak. 63. Konu).

2. İndirgenme

Oksidasyona 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 gruplarının sülfidril gruplarına dönüşümü ve çift bağların doyurulması da indirgenmeye örnektir.

a) Aldehidlerin alkollere dönüşümü: Bunun bir örneği hipnosedatif bir ilaç olan kloral hidratın vücutta etkin şekli olan trikloretanol'a dönüşümüdür:

$$CCl_3 - CHO \rightarrow CCl_3 - CH_2 - OH$$

b) Azo (N = N) grubunun aminlere dönüşümü: Bunun örneği ön-ilaç olan prontosil'in sulfanilamid'e dönüşümüdür (bak. 24. Konu).

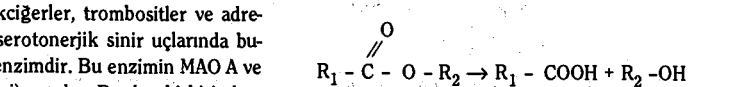
c) Nitro grubunun amin veya hidroksilamin grubuna dönüşümü: Genel olarak nitrobenzen ve türevleri bu tip değişmeye uğrarlar. Bunun bir örneği bir nitrobenzen türevi olan kloramfenikol'un nitro grubunun amin grubuna indirgenmesi suretiyle inaktif hale getirilmesidir.

3. Kopma

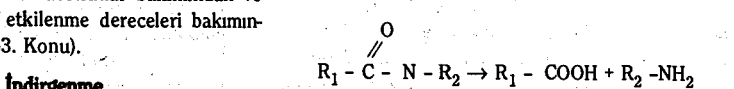
Bu tür biyotransformasyon ya ilaç molekülünden bir grubun koparılması ya da ilaç molekülünün (esterler ve eterler gibi) kendini oluşturan daha ufak iki moleküle ayrılması, özel bir deyimle yarılması (cleavage) suretiyle olur. Bunun çeşitli şekilleri vardır.

a) Hidroliz: Kan, karaciğer, böbrek, sinir sistemi ve diğer yapılarda bulunan çeşitli **esterazlar**, esterleri hidroliz ederek inaktif hale getirirler. Asetilkolin ve diğer bazı kolin esterleri kolinesteraz enzimleri tarafından hidroliz edilirler. Bu enzimlerin gerçek veya özgül kolinesteraz **(asetilkolinesteraz)** ve yalancı veya özgül-olmayan kolinesteraz **(psödokolinesteraz)** diye adlandırılan iki türü vardır. Gerçek kolinesteraz sinir sistemindeki sinapslarda ve alyuvarlarda bulunur. Yalancı kolinesteraz plazma, cilt ve barsaklarda bulunur.

Bazı ilaçlar hem plazmadaki ve hem de karaciğer ve diğer organlardaki esterazlar tarafından hidroliz edilirler. Esterlerin başlıca türleri alkol tipi ve amid tipi esterlerdir ve hidroliz aşağıdaki şekilde olur:



(alkolik ester)



(amid ester)

Amid esterleri, esas olarak karaciğerde bulunan **amidazlar** tarafından hidroliz edilirler ve bu olay alkol esterlerinin esterazlar tarafından yapılan hidrolizine göre daha yavaş olur.

b) 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 gibi biyojen aminler oluşur.

c) Glikozidlerin hidrolizi: Dijital glikozidleri moleküllerindeki şeker zincirini oluşturan monosakkaridlerin, vücutta β-glikozidaz (β-glüküronidaz) tarafından koparılması suretiyle biyotransformasyona uğrarlar. Antrakinon türevi bitkisel kaynaklı bazı pürgatifler glikozid yapısındandırlar; bu glikozidler vücutta hidroliz suretiyle aktif şekle dönüşürler. İlaçların karaciğerde oluşan glükuronat konjügatları safra veya idrar içinde atılarak barsakta veya idrarda β-glikozidaz enzimi tarafından hidroliz edilebilir; bu da bir glikozid hidrolizi olayı sayılır.

d) O-dealkilasyon, N-dealkilasyon ve S-dealkilasyon: Alkil gruplarının kopmasında ilk kademeyi stabil-olmayan bir ara ürüne oksidlenme oluşturduğundan

bu tip reaksiyonlardan oksidlenme bölümünde (bak.s. 48) sözedilmiştir. N-dealkilasyon sonucu ilaçların nor (radikalsiz nitrojen) türevleri oluşur.

4. Konjügasyon

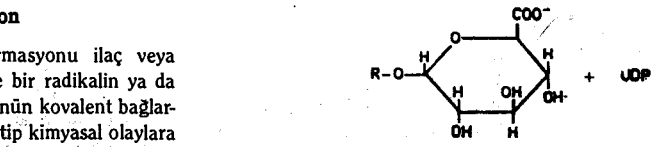
Vücutta ilaçların biyotransformasyonu ilaç veya onun bir metabolitinin molekülüne bir radikalin ya da başka endojen bir madde molekülünün kovalent bağlarla bağlanması suretiyle olabilir. Bu tip kimyasal olaylara konjügasyon denilir. Konjügasyon başlıca 8 şekilde olur; bunlardan ilki hariç diğerleri mikrozomal-olmayan 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.

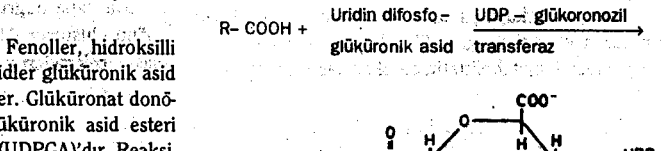
İlaçlar, glüküronik asid ile **ester ya da eter** türünde olmak üzere iki biçimde birleşirler. Karboksilli asidler, ester-glüküronatlar yaparlar. Hidroksil grupları aracılığı ile birleşen fenoller ve alifatik alkoller ise eter-glüküronatlar oluştururlar. Eter-glüküronatlar, enzimatik ve non-enzimatik 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-metilasyon: 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 metilasyonu sonucu adrenalin oluşur; bunu katalize eden enzim feniletanolamin N-metil transferaz enzimidir. Histamin, N-metilasyon sonucu inaktive edilir.

c) O-metilasyon: O-metil transferaz enzimleri tarafından yapılır. Metil donörü, bu olayda da aktiflenmiş metionindir. Fenolik hidroksil içeren aromatik veya poli-



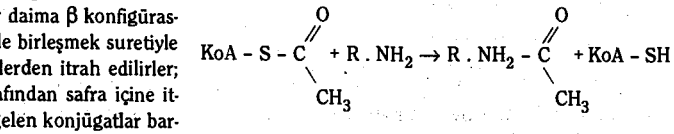
Eter glüküronat



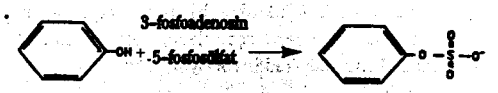
Ester glüküronat

siklik maddeler O-metilasyona uğrarlar. Bunun örneği katekolaminlerdir. Adrenalin ve noradrenalin katekol O-metil transferaz enzimi tarafından metillenerek inaktive edilirler.

d) N-asetilasyon: 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 (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, glüküronatlanmada 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** enzimleri 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) merkezlerine** bağlanarak onları nötralize (detoksifiye) eder ("nucleophilic attack"). Bu şekildeki glutation konjügasyonu, bazen enzim aracılığı olmaksızın meydana gelebilir. Böylece aromatik hidrokarbonlar, aromatik nitro bileşikleri, aril epoksidler, alkil epoksidler, alkil halürler (halidler), aril halürler (halidler) ve alkenler, glutation ile konjüge edilebilirler ve non-toksik merkaptürik asid türevleri şeklinde böbrekten itrah edilirler. Karaciğer hücreleri içindeki çeşitli biyotransformasyon reaksiyonların sonucu 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 İlaç Metabolizmasındaki Rolü

Karaciğer hücrelerindeki enzimlerin önemli bir bölümü mikrozomlar içinde bulunurlar. Hücre membranı, sitoplazma (sitosol) ve mitokondrilerde de çeşitli enzimler bulunursa da bunlar birçok ilacın metabolizmasında mikrozomal enzimler kadar rol oynamazlar.

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 kısm**da bulunurlar.

Metabolizma Kalıbının ve Hızının Türe Bağımlılığı

İlaçların biyotransformasyon kalıbı (metabolitlerin çeşidi) ve biyotranformasyon hızı hayvan türleri arasında çeşitlilik 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-demetilasyon 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 hiyotransformasyon ve itrahının tavşandakinden çok daha yavaş cereyan etmesidir.

Bu örnekler ilaçların biyotransformasyon şekli ve hızı hakkında deney hayvanlarından elde edilen verilerin insan için her zaman geçerli olmayacağını gösterir. İnsanda en geçerli olabilecek sonuçlar maymunlarda yapılan deneylerle elde edilebilir.

MİKROZOMAL ENZİM İNDÜKSİYONU

Mikrozomal enzim 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. Glükuronozil 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 5.4'te gösterilmiştir. Bu enzimler tarafından metabolize edilen substrat ilaçlar ise Tablo 5.3'te gösterilmiştir. CYP1A2'yi indükleyen ksenobiyotikler CYP1A1'i de indüklerler. Bu iki enzim adı geçen Tablodaki maddelerden başka poliklorlanmış bifenillerle de indüklenir. CYPA1 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 dealkilasyon 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 indüksiyonuna 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 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 indüksiyonu 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 indüksiyonun kaybolması haftalarca sürer.

Enzim indüksiyonunun **pratik önemi,** artmış olan enzim etkinliği sonucu, bu enzimler tarafından inaktive edilen ilaçların vücutta yıkımının artması ve etkinliğinin azal-

TABLO 5.4

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

Enzim	İndükleyiciler	İnhibe ediciler
CYP1A2	Sigara dumanı, kömürde kızarmış et polisiklik aromatik hidrokarbonlar, fenitoin.	Enoksasin, etinil estradiol, fluvoksamin, simetidin, siprofloksasin
CYP2C9	Barbitüratlar, fenitoin, karbamazepin, rifampin	Amiodaron, disulfiram, fenitoin, flukonazol, fluoksetin, fluvoksamin, izoniazid, itrakonazol, ketokonazol, ko-trimoksazol, metronidazol, simetidin, sulfafenazol, tiklopidin
CYP2Cl9	İndüklenebilir değildir	Flukonazol, fluoksetin, fluvoksamin, omeprazol, tiklopidin
CYP2D6	İndüklenebilir değildir	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, rifampin, 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'den yararlanarak hazırlanmıştır.

tılmasıdır. 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 glükuronozil 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 glükuronozil 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, hipokalsemi ve osteoporoz oluşabilmesidir.

Kendilerini inaktive eden enzimleri indükliyen **(oto-indüksiyon yapan)** ilaçlar, kendi inaktivasyonlarını hızlandırırlar: bu tür ilaçlar bir süre devamlı uygulanırlarsa vücutta farmakolojik etkilerine karşı 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 retilkulum 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 (bak. 11. Konu II. Bölüm).

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 (bak. 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 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 neden olur. Bu olaya "ko-indüksiyon" denir.

Farmakolojide **peroksizom proliferatörleri** diye adlandırılan klofibrat ve diğer 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. Deksametazon ve benzeri glukokortikoid ilaçlar, hücrelerin sitoplazması içindeki glukokortikoid reseptörleri aracılığı ile CYP3A4 enziminde indüksiyon 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.

İlaçlar, **transkripsiyon-dışı mekanizmalar**la da enzim indüksiyonu 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'y stabilize edip mRNA yıkımını azaltmak suretiyle indükle dikleri sanılmaktadır.

Flavonoid bileşikler de post-translasyonel (çevri-sonrası) 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 konformasyonun değiştirmesine bağlı olduğuna inanılmaktadır. Sonuçta enzimin substratı olan ilaç, onun tarafından daha hız 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 ilaç etkileşmelerine ilişkin 11. Konuda değinilmiştir. Önemli sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe eden ilaçlardan bazıları Tablo 5.4'te gösterilmiştir. Bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçlar Tablo 5.3'te belirtilmiştir.

Enzim inhibisyonunun çeşitli mekanizmaları vardır. Bunlardan farmakolojide sık görülen biri aynı enzimle metabolize edilen ilaçların (substratların) enzimin aktif noktasına karşı **yarışmaya girme**leridir; 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 grubuna veya onun yakınındaki protein kısmına kovalent bağla bağlanırlar. Böylece enzimi irreversibl biçimde inaktive ederler. Bunlara, enzimin inaktive edilmesinden önce kendilerinin reaktif metabolitlere dönüşerek aktive edilmeleri gerektiği için **"intihar ettiren 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 biyotransformasyonunun 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 (bak. 11. Konu II. Bölüm).

İlacın, karaciğerde diğer bir ilacın metabolizmasını azaltması sadece enzim inhibisyonuna değil, bazen **karaciğer kan akımı**nın 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. Eliminasyon hızı hepatik kan akımının azalması sonucu belirgin derecede azalan ilaçlar, akımla kısıtlı eliminasyon gösteren (yüksek ekstraksiyon oranlı) ilaçlardır (bak. s. 56); bunların tipik bir örneği lidokaindir.

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

ENZİM AKTİVASYONU

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 L-dopa kullanılırken bu ilacın beyne geçecek miktarının periferde yıkılarak azaltılmaması için, hastalara vitamin olarak piridoksin verilmemesi tavsiye edilir.

İLAÇLARIN HEPATİK KLERENSİ VE KLERENSİN KARACİĞER HASTALIKLARINDA DEĞİŞİMİ

Hepatik klerens: İlaçların hepatik klerensi, böbrek klerensinde olduğu gibi, ilacın karaciğerden geçen kandan alınarak irreversibl bir şekilde elimine edilmesi hızının bir ölçüsüdür. Hepatik klerens (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):*

$$KL_{hep} = Q \times \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

Burada Q kan akım hızını yani karaciğerden birim zaman (dakika) zarfında geçen toplam kan akımını (vena porta + arterial hepatica kanı), C_a portal venöz ve hepatik arteriyel kan karışımındaki yani karaciğere 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 ilk formülün basitleştirilmiş şekli olan şu formülden hareket ederek hesaplanır: $KL_{hep} = Q \times E$. 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 Dost yöntemi ile (bak s. 26) önce, total vücut klerensi (KL_{tot}) hesaplanır. Ayrıca, deneysel olarak saptanması, KL_{hep}'den çok daha kolay olan, ilacın renal klerensi (KL_{ren}) hesaplanır. İlaçlar genellikle karaciğerden ve böbrekten elimine edildikleri için aşağıdaki formülden hepatik klerens hesaplanır:

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

Sonuçta ekstraksiyon oranı aşağıdaki formülden bulunur:

$$E = \frac{KL_{hep}}{Q}$$

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

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

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

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

Bu eşitliğin iki tarafını C_a ile bölerek sol tarafı, klerense 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 klerens sabit bir değer (V_{maks}/K_m) olarak kabul edilebilir (çünkü eşitlikten C_a kaldırılabilir); başka bir deyişle olağan dozlarda ilaç verilmesi durumunda klerens, ilaç konsantrasyonundan ve dozdan bağımsızdır.

İlaçların ekstraksiyon oranının biyoyararlanım bakımından önemi: Oral verilen ilacın biyoyararlanımının göstergesi olan F değeri (bak. 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 önceki formüllerden sonuncusundaki değeri en son formüldeki yerine konulursa **Rowland denklemi** denilen ve basitliği nedeniyle F'nin hesaplanmasında sık kullanılan aşağıdaki denklem elde edilir:

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

Hepatik klerens = Q x E formülüne göre, bir ilacın karaciğer klerensi, 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 önceki bir formüle göre E, 1'e yaklaşırken $Kl_{hep} \rightarrow Q$ olur. 0 halde yüksek E'li ilaçların hepatik klerensi, karaciğer kan akımına yakın bir değer gösterir ve bu akımın hızındaki değişmelerden fazla etkilenir. Bunlara **yüksek hepatik intrinsik klerensli 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 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 klerensli 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 klerensi) ve dolayısıyla enzim indüksiyonu veya inhibisyonu gibi bu kapasiteyi değiştiren faktörler, bu ilaçların hepatik klerensini 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 klerensleri, 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 klerense etkisi: Karaciğer hastalıkları başlıca **üç değişiklik** nedeniyle, ilaçların hepatik klerensini 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. (bak. s. 124–126).

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

6. Konu
İLAÇLARIN İTRAHI VE ELİMİNASYON KİNETİĞİ

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

İlaçlar veya bunların metabolik değişme ürünlerinin vücuttan atılması, başlıca böbrekler aracılığı ile 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 **ilaç etkisinin sona erdirilmesi** 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, ilaç eliminasyonunun (vücuttan uzaklaştırılmasının) 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** (glomeruler 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, glomerül endotelinin bol miktarda hücrelerarası porus 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 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 (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 molekül türü vardır. Kapilerlerden peritübüler aralığa sızan iyonize ilaç molekülleri tubulus hücresine, dışa bakan yüzünden (bazolateral yüzden) girerler ve lumene bakan yüzden (luminal veya diğer adıyla apikal 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 transport pompaları esas olarak bazolateral yüzdeki hücre membranında yerleşmiştir ve anyonu elektriksel yokuşa karşı hücre içine pompalar; anyonun hücreden lumene atılması kolaylaştırılmış difüzyonla olur. Katyonların bazolateral yüzden hücreye girişi ise kolaylaştırılmış difüzyonla, hücre içindeki negatif yükün katyonu çekmesi sayesinde olur. Katyonun lumene çıkışı luminal yüzdeki hücre membranında yerleşmiş bulunan katyonik transport pompası ile olur. Ayrıca proksimal tubulus hücrelerinin luminal membranında **P-glikoprotein** ve **çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein tip 2** (MRP-2, multidrug resistance-associated protein type 2) gibi iki dışa-atım (efluks) pompası bulunur; anyonik ilaçların ve metabolitlerin lumene atılmasına yardım eder ve lumenden bu maddelerin proksimal tubulus hücrelerine girmelerini önler. P-glikoproteine aşağıda ayrıca değinilmiştir.

TABLO 6.1
Belirgin bir oranda böbrek tubuluslarından salgılanma suretiyle itrah edilen ilaçlar

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

İlaçların taşıyıcı (transporter) moleküle bağlanmaları, tıpkı plazmada albümine bağlanma olayında olduğu 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 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 ile 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 (klerens 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 (Michelis-Menten kinetiğine) göre olur. Konsantrasyon belirli bir değerin üzerine çıkmışsa tübüler salgılama, maksimum hıza (tübüler maksimum, T_m'ye) erişir ve sıfır derece kinetiğine göre olur.

3. Tübüler reabsorpsiyon: Böbreklerde itrahla ilgili olan üçüncü olay, ilaçların itrahını azaltmaya çalışan reabsorpsiyon 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 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 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 gruplar oluşturulduğundan ilaç metabolitlerinin reabsorpsiyona uğrama olasılıkları ana ilaca oranla daha azdır. Bu nedenle biyotransformasyon ilaçların vücuttan itrahını genellikle kolaylaştıran bir olaydır.

Klerens Kavramı ve Renal Klerens

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

Renal klerens, metabolize edilmemiş (değişmemiş aktif) ilacın böbreklerden itrahı suretiyle bir dakikada o ilaçtan temizlenen sanal plazma hacmidir. Klinik incelemelerde belirli bir ilacın renal klerens değerini bulmak için o ilaç intravenöz infüzyon suretiyle plazmada kararlı durum konsantrasyonu oluşturacak şekilde verildikten sonra, kan nümunesi alınarak ilacın bu durumdaki 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 klerensin (KL) tanımı gereği, KL x C^{ss}'ye eşittir. O halde:

İnfüzyon hızı = KL x C^{ss} ve

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

Klerens son denklemden yukarıda belirtilen verileri kullanarak hesaplanabilir. Eğer ilaç sadece renal itrahla elimine ediliyorsa KL, KL_{ren}'i yani renal klerensi 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 elimine edilir ve bu fraksiyon K_e'ye (eliminasyon hız sabitesine) eşittir (ilaç sadece böbrekten itrah suretiyle elimine ediliyorsa itrah hız sabitesi olan K_{it} kullanılır).

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

O halde: $KL = K_e \cdot V_d$'dir.

İlaçların eliminasyonu gibi birinci derece kinetiğine göre gelişen bir olay sonucu plazmada ilaç konsantrasyonu azalma hızının K_e yanında diğer bir göstergesi $t_{1/2}$ (eliminasyon yarılanma ömrü)dür ve bu iki parametre arasında şu ilişki vardır: $t_{1/2} = 0.693/K_e$. Bu ilişki başka bir bağlamda s. 13'te açıklanmıştır. KL ile ilgili son denklemde K_e yerine en son denklemden bulunan $K_e = 0.693/t_{1/2}$ 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, klerens ile ters orantılıdır. ii) Bir ilaç ne kadar büyük bir sanal dağılım hacmine (V_d'ye) (bak. 4. Konu) sahipse ya da klerensi ne kadar küçükse vücutta kalış süresi o kadar uzun olur. iii) İki ayrı ilacın klerensinin 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 daha düşük hızda elimine edilir ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzundur. iv) Klerens 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 klerensini etkileyen iki önemli faktör, plazma proteinine bağlanma oranları ve tubuluslardan reabsorpsiyon oranlarıdır. Bir eksojen polisakkarid olan **inülin** ve endojen bir madde olan **kreatinin** insanda plazma proteinlerine bağlanmaz, tubuluslardan salgılanmaz, sadece glomerüllerden süzülmek suretiyle atılır ve tubuluslarda reabsorpsiyona uğramaz. Bu iki maddenin klerensi aşağı yukarı 130 ml/dak'dır; bundan dolayı dışardan verilen inülin insanda glomerüler filtrasyon hızının saptanması için kullanılabilir ve endojen **kreatinin klerensi** bu parametrenin diğer bir ölçüsüdür. Öte yandan normal durumda, glomerüllerden süzülen glukozun renal klerensi 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 klerensi **renal plazma akımının hızı**nı (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 klerensi yaklaşık 650 ml/dak'dır.

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 membranı safra kanalikülünün epitel hücreleri ile temas eder, bazolateral membranları ise kan sinüsoidleri ile temastadır. Bu nedenle, lobüllerde tek sıralı karaciğer hücre tabakası dolaşan kan ile safra kanalikülleri 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 **(enterohepatik siklus)**. 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**da, 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, ilaç metabolitleri veya 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. V. porta ve a. hepatica dalcıkları içinden geçerek kan sinüsoidlerine gelen kandaki ilaç molekülleri karaciğer hücresi içinden geçerek (transselüler difüzyon veya transport) hücrenin diğer tarafındaki safra kanalikülleri içine itrah edilirler. İlaç itrahtan önce hücre içinde metabolize edilebilir. Karaciğer hücresi membranında **aktif transport** suretiyle olan itrah ile görevli **dört ayrı taşıyıcı sistem** vardır. Bunlardan biri organik asidler (karboksilik, glüküronik veya sülfonik asid türevleri gibi) içindir, diğeri organik bazlar (eritromisin ve kuvaterner amonyum bileşikleri gibi) ve üçüncüsü görece nötral olan organik bileşikler (dijitoksin, diğer bazı glikozidler ve steroidler gibi) içindir. Dördüncüsü olan P-glikoprotein karaciğer hücrelerinin safra kanalikülü epiteline bakan yüzünde ve kanalikül epiteli hücrelerinin lumene bakan yüzünde yerleşmiştir. İlaçları hücre içinden lumene atar.

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 asidleri ve fosfolipidlerin oluşturdukları **lipofilik miseller** organik bileşikleri ya-

kalayıp 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). Moleküllerinde iyonize olabilir bir grup bulunmayan bileşiklerin, safra içine aktif transportla itrahı olağan değildir. (iii) Molekül ağırlığı: Sıçanlarda yapılan denemelerde safra içinde itrah edilen ilaç veya metabolitlerin molekül ağırlığının genellikle 325'in üstünde olduğu saptanmıştır. Bundan ufak moleküllü ilaçlar safraya pek itrah edilemezler. İnsanda bu eşik değer kesinlikle belirlenmemiştir.

Bazı **hepatobiliyer 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 sarılık**ta bu tür itrah, ileri derecede azalabilir ve itrahı esas itibariyle safra yoluyla olan ilaçların yarılanma ömürleri uzar.

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

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 (bak. 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 (bak. 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.

Salya içinde itrah: Kandaki ilaçların serbest fraksiyonu ve iyodürler, bromürler ve Li^+ 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'sının 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 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 (bak. 4. Konu) ile geçişini hızlandırır. Alkol ve eter gibi iyonize olmayan ufak moleküllü ilaçlar süt ve plazmada yaklaşık olarak eşit konsantrasyonlarda bulunurlar. Çeşitli ilaçların emziren kadınlardaki **süt-plazma konsantrasyon oranları** Kitabın 4. Baskısının I. Cildinde gösterilmiştir (bak. 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 (2001)'de açıklanmıştır (bak. Ek 5).

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 femmizasyon 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'dan alınmıştır.

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 veya 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 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 olan annelerin emzirdiği bebeklerde jinekomasti gelişebilir. Estojenlerin, gebeliği önlemek için alınan oral kontraseptiflerin içinde bulunduğu unutulmamalıdır.

Antibakteriyel ilaçlardan ampisilin, süt içinde bebeğe geçerek onda diyare ve kandidiyazise neden olabilir. Emziren annenin aldığı sulfonamidler, nitrofurantoin ve dapson bebeklerde (özellikle G-6-PD 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 sırasında devamlı oluştuğundan, sütteki ilaç konsantrayonu 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 **hemodiyaliz**dir. 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 (bak. 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 ilaçlar**la olan zehirlenmelerde etkin bir tedavi aracıdır: (i) İlacın plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük olmalıdır (sadece serbest fraksiyon boru dışma 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 edilebilirliğ**ine göre, vücuttaki ilaç miktarının az veya çok bir kısmını vücuttan uzaklaştırmasıdır. Bu şekilde vücuttan kaybolan ilaç miktarı hemodiyalizden sonra yerine konulmazsa tedavi bozulmuş olur.

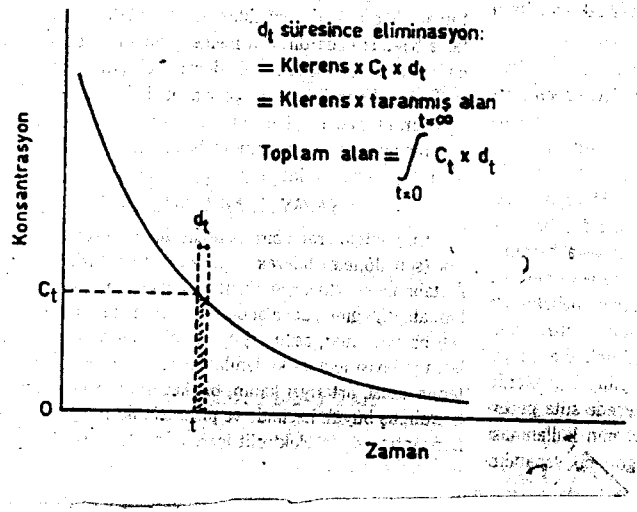
Diğer bir yapay itrah yöntemi, **peritoneal diyaliz**'dir. Periton boşluğu içinden fizyolojik sıvı geçirmek suretiyle yapılır, hemodiyalize oranla klerenste çok daha az bir artma yapar (bak. 14. Konu). Daha etkin bir yapay itrah yöntemi hemoperfüzyondur (bak. 14. Konu); ancak kısıtlı ölçüde uygulanabilmektedir.

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** suretiyle olur. Bu iki ana eliminasyon şeklinin **göreceli 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 küçük (K_m'ye göre düşük) ilaç konsantrasyonlarında pratik olarak birinci derece kinetiğine göre oluştuğu kabul edilebilir. İlaçların terapötik dozlarda kullanıldıklarında vücut sıvılarında oluşturdükları konsantrasyonlar, kendileri ile ilgili adı geçen transport olaylarının veya enzimatik olayların K_m sabitesine göre düşüktür. Bütün bu açıklamaların bir sonucu olarak gerek böbrek ve gerekse karaciğerde olan eliminasyonla ilgili olayların, **birinci derece**



Şekil 6.1. İlacın i.v. verilişinden sonraki plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin ve d_t süresi boyunca elimine edilen ilaç miktarının (taranmış) gösterilişi ve eğrinin altındaki yüzey alanının (EAA'nın) matematiksel olarak hesaplanması.

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 eksponensiyel niteliktedir ve "log plazma konsantrasyon-zaman" grafiğinde (bak. 4. Konu, Şekil 4.3) eliminasyon dönemi lineer bir çizgi şeklindedir. Bu çizginin eğiminden hesaplanan β değeri, aşağıda açıklanan total eliminasyon hızı sabitesine (K_e)'ye eşittir.

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

Total klerens = renal klerens + hepatik klerens olur. Total klerens yerine sadece klerens sözcüğü kullanılabilir ve **KL** simgesiyle gösterilir.

İlacın eliminasyon hız sabitesi K_e çeşitli yerlerde olan itrah ve metabolik değişme olaylarının hız sabitelerinin toplamına eşittir. Bu nedenle çoğu ilaç için:

$K_e = k_{it} + k_{met}$ olur (k_{it} böbrekten itrah ile ilgili hız sabitesi ve k_{met} metabolizma hız sabitesidir).

Total klerens, birim zaman zarfında sanal dağılım hacminin ilaçtan temizlenen ml sayısı olarak da tanımlanabilir. Buna göre:

Total klerens = $K_e \cdot V_d = k_{it} \cdot V_d + k_{met} \cdot V_d$'dir.

Bir ilacın K_e ve V_d değerleri bilindiğinde, onun total klerensi yukarıdaki formülden hesaplanabilir.

Bu saptama, ilacın belirli bir dozda i.v. injeksiyonundan sonra plazma konsantrasyonunun zamana göre seyrini gösteren eğriyi çizmek ve **altında kalan yüzey alanı**nı ölçmek suretiyle aşağıdaki yaklaşımla da yapılabilir (Şekil 6.1). Vücuttan birim zaman zarfında elimine edilen miktar **(eliminasyon hızı),** plazmadaki ilaç konsantrasyonun ilacın intravenöz verilişinden t süre sonra C_t'ye eşit olduğu bir sırada:

Eliminasyon hızı = Klerens, C_t veya $K_e \cdot V_d \cdot C_t$ 'dir.

d_t süresi içinde elimine edilen ilaç miktarı ise:

$K_e \cdot V_d \cdot C_t \cdot d_t$ olur.

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

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

olur.

Elimine edilen toplam ilaç miktarı ilacın dozu kadar olabileceğinden, yukarıdaki eşitlikte sol taraf doza eşittir:

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

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

(integrali) ilacın **plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan yüzey alanı**na eşittir. Bu alana kısaca eğri altındaki alan denir ve **EAA** simgesi ile gösterilir.

O halde: Doz = $K_e \cdot V_d$ (EAA)'dır.

Buna göre: Total klerens = Doz/EAA'dır.

Bir ilacın K_e değeri ve k_{it} değeri biliniyorsa, k_{met} (diğer adıyla k_{hep}) değeri hesapla bulunabilir ve ondan ilacın hepatik klerensi (bak. 5. Konu) hesaplanabilir.

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

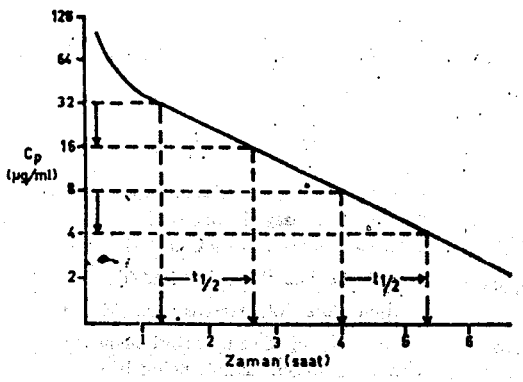
$$V_d = \frac{\text{Doz}}{K_e \cdot (\text{EAA})}$$

Sanal dağılım hacminin bu formülle bulunan değeri, 4. Konuda belirtilen formülünden bulunana göre biraz farklıdır.

İlaçların eliminasyon yarılanma ömürleri: Bir ilacın yarılanma ömrü ($t_{1/2}$), çeşitli yollardan eliminasyon sonucu ilacın plazmadaki konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süredir (Şekil 6.2). Yukarıda belirtildiği gibi eliminasyon, genellikle birinci derecede kinetiğine göre (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 (sanal dağılım hacmi) ile doğru orantılıdır. (ii) İlacın total klerensi ile ters orantılıdır. Nasıl elde edildiği 4. Konuda açıklanan aşağıdaki formül bu iki parametre ile $t_{1/2}$ arasındaki ilişkiyi gösterir:

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

İlaçların çoğunun vücuttaki kinetiğine uyan iki kompartmanlı modelde, plazmadaki ilaç konsantrasyonunun logaritmasının zamana göre seyrini gösteren eğrinin (bak. 4. Konu), **dağılma dönemi (α dönemi) 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



Şekil 6.2. Logaritmik plazma konsantrasyonunun (Cp) eliminasyon döneminde lineer olarak azalması ve yarılanma ömrünün ($t_{1/2}$) şematik olarak gösterilmesi. İlacın intravenöz uygulandığı ve sistemik iki kompartmanlı modele (bak. 4. Konu) uyduğu varsayılmıştır. Yarılanma ömrünün, konsantrasyonun mutlak değerinden bağımsız olduğuna dikkat ediniz.

özel durumlar hariç, sadece $t_{1/2}$ simgesi kullanılır ve $t_{1/2}$ β'nin aynısıdır. Az sayıda bazı ilaçların plazma konsantrasyonlarının, MEK (minimum etkin konsantrasyon) düzeyinin altına inmesi, dağılma olayı sonucu olur (redistribüsyon olayı gösteren tiopental gibi); bu durumda ilacın $t_{1/2}$ α değeri, kinetik incelemeler açısından, eliminasyon yarılanma ömrüne göre daha fazla önem kazanır. Bu özel ilaçlar, genellikle dağılma döneminde konsantrasyonu büyük ölçüde azalan fazla lipofilik ilaçlar ya da böbrekten hızlı atılan ilaçlardır.

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

$$t_{1/2} = 0.693/K_e$$

Bu formülde pay ve payda 100 ile çarpılırsa eşitlik bozulmaz ve eliminasyon yarılanma ömrü ile %K (yani 100 x K_e) arasındaki ilişkiyi veren aşağıdaki formül ortaya çıkar:

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

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

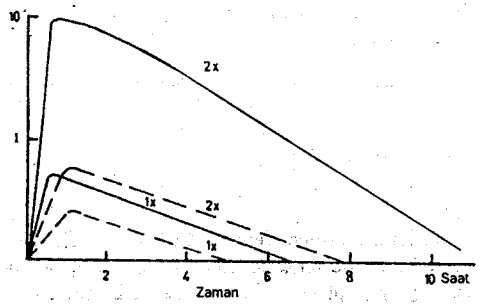
DOZA-BAĞIMLI KİNETİK (NON-LİNEER KİNETİK)

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 durumlarda protein moleküllerine (transportun taşıyıcısı, plazma proteinleri ve 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 vücuttaki ilaç miktarının ve ona uyan plazma konsantrasyonunun artması, ilaç-protein etkileşmesine dayanan plazma ve doku proteinlerine bağlanma, metabolize edilerek inaktive edilme, idrara veya safraya salgılanma gibi, ilacın serbest veya total konsantrasyonunun düzeyini azaltmaya çalışan olayların hızını artık artırmaz; bunun sonucu olarak vücuda giren ilaç miktarının artması plazma konsantrasyonunda daha dik ve daha uzun süren bir yükselme yapar (Şekil 6.3).

Bazı ilaçların barsaktan absorpsiyonunda, absorpsiyon yapan barsak segmentinin kapasitesinin kısıtlı olması veya absorpsiyonun taşıyıcı-aracılı transport olayları ile olması ya da ilacın 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 biyoyararlanım oranın düşürür ve plazma ilaç düzeyindeki artmanın derecesini azaltır. Öte yandan karaciğerdeki ilaç metabolizmasının doyurulması ilk geçişte eliminasyona uğrayan ilaçların sistemik biyoyararlanımını artırır.

Dozun artması ile ilacın uğradığı farmakokinetik olayın hızı ve boyutu arasındaki lineer ilişkinin, olayın doygunluğa erişmesi sonucu kaybolmasına, başka bir deyişle non-lineer hale gelmesine **non-lineer veya doza-bağımlı kinetik** denir.

Pasif difüzyonla olan eliminasyon olaylarında vücuttaki ilaç miktarının artması, $t_{1/2}$'yi artırmadığı halde, doyurulabilir nitelikteki olaylarla elimine edilen ilaçların $t_{1/2}$'si artar. Bu ilaçların yinelenerek verilmesi durumunda, plazma konsantrasyonunun platoya erişme süresi (bak. s. 7. Konu) uzar (bu süre 4 x $t_{1/2}$'ye eşittir).



Şekil 6.3. Doza bağımlı 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.

Sadece plazma proteinlerine bağlanmanın doyurulması sözkonusu ise, artan ilaç miktarının plazmadaki serbest ilaç fraksiyonu konsantrasyonunu orantısız bir şekilde artırır. Ancak bu durum pasif difüzyonla elimine edilen bir ilacın klerensini (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 indüklüyorsa** 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 (bak. s. 14); eliminasyon hızları plazmadaki konsantrasyon ile orantılı (lineer) olarak artar. Onun için non-lineer kinetik, ilaçların terapötik dozlarda verilmesi halinde seyrek görülen bir durumdur. Fakat **aşırı doz halinde** bu tür kinetik gösteren ilaçların sayısı artar. Non-lineer ilaç metabolizmasının ve itrahının başlıca nedenleri Tablo 6.3'de gösterilmiştir.

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), salisilatlar (artrit veya romatik ateş tedavisinde kullanılan yüksek dozda) ve fenilbutazon 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) alınan dozla kıyas edilemeyecek derecede uzun olmasına yol açar. Örneğin, aspirin ağız yolundan 300 mg dozunda verildiğinde eliminasyon yarılanma ömrü 3 saat kadar olduğu halde 10 g dozunda alındığında 19 saatir.

BÖBREK YETMEZLİĞİ DURUMUNDA DOZ AYARLANMASI

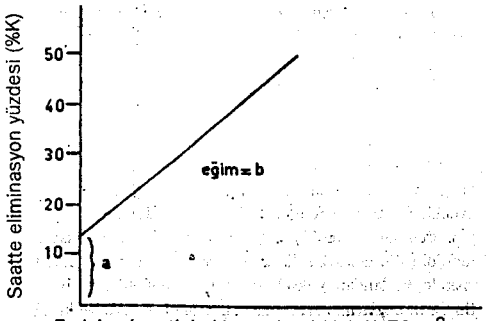
Önemli oranda böbrekten itrah suretiyle elimine edilen ilaçların böbrek yetmezliği olan hastalarda dozunun azaltılması gerekir. Böyle bir ilacın total eliminasyon hız sabitesi (K_e) ile kişinin **endojen kreatinin klerensi (KL_{kr})** arasında lineer bir ilişki vardır. Böyle bir ilişkinin nedeni, ilacın renal klerensinin ve böbrekten itrah hız sabitesinin, endojen kreatinin klerensi ile orantılı olmasıdır. KL_{kr} değeri kişide böbrek itrah fonksiyonunun (esas olarak glomerüler filtrasyon hızının) bir ölçüsüdür. Söz konusu ilişki aşağıdaki denklemde olduğu gibidir:

$$K_e = k' + \alpha \cdot KL_{kr}$$

Burada k', böbrek ile itrah hariç diğer bütün yollardan olan **(non-renal) eliminasyon**un toplam hız sabitesi-

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

Neden	Örnekler
1. Absorpsiyon (taşıyıcı-aracılı transportla absorpsiyon, dissolüsyon hızı düşüklüğü)	Demir, kalsiyum, B_{12} vitamini, klorotiazid
2. Metabolizma	
- 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



Şekil 6.4. Böbrekten glomerüler filtrasyonla itrah edilen ilaçların vücutta yüzde eliminasyon oranı (% K) ile kişilerin endojen kreatinin klerensi (Kl_{kr}) arasındaki ilişki (a ve b'nin anlamı için metne bakınız).

ni gösterir; bu değer k_{nr} şeklinde de simgelenebilir. α, itrah hız sabitesi ile KL_{kr} arasındaki ilişkinin orantı sabitesidir. Yukarıdaki denklemin her iki yanı 100 ile çarpılırsa:

$\% K_e = 100.\ k' + 100.\ \alpha\ .\ KL_{kr}$ denklemi elde edilir.

Bu denklem 100 k' yerine, a ve 100 . α yerine b simgelerini koyarak aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$\% K_e = a + b\ .\ KL_{kr}$

Son denklemin grafik şeklindeki ifadesi Şekil 6.4'te gösterilmiştir. b değeri elde edilen çizginin eğimidir. İlaç sadece böbreklerden itrah suretiyle elimine ediliyor ise a = 0 dır ve denklem: $\% K_e = b\ .\ KL_{kr}$ olur.

Birçok ilaç için a (yani 100 k') ve b (yani 100 α) değerleri ve normal durumdaki % K değeri saptanmış olup tablo halinde bazı klinik farmakokinetik kitaplarında gösterilmiştir (bak. Wagner, 1975). Bu tablolardan yararlanılarak, böbrek yetmezliği bulunan KL_{kr} değeri düşük hastalarda kullanılması gereken bir ilacın % K değeri yukarıdaki formülle hesaplanabilir. **Doz azaltma,** hastadaki % K_e değeri ile o ilacın normal bir insandaki % K değeri arasındaki oran ölçüsünde yapılır:

Böbrek hastasındaki doz = Normal doz x (Hastanın % K_e'si/Normal % K_e)

Böbrek hastalarında dozlamın (dozajın) ayarlanması, **doza dokunmadan, doz aralığının uzatılması şeklinde** de yapılabilir. Normal doz aralığı T ile gösterilirse böbrek hastasındaki doz aralığı (T_{bh}) aşağıdaki formülle bulunur:

T_{bh} = T x (Normal %K_e/Hastanın %K'si)

Böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlanması, **dozlam ayarlama faktörü** (DAF) üzerinden de yapılabilir. Bu faktöre Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 155).

Endojen kreatinin klerensin ölçülmesi ve klinik yorumu: Hastaların bu **değerleri** (KL_{kr}) genellikle doğrudan doğruya saptanmaz; hastanın **serum kreatinin konsantrasyonu** ölçülür ve insanda kreatinin klerensi (ml/dak) ile serum kreatinin konsantrasyonu (mg/100 ml) arasındaki ilişkiyi erkekler ve kadınlar için gösteren grafiklerden veya formüllerden kreatinin klerensi dolaylı olarak bulunur. Böbrek fonksiyonu normal olan bir erişkinde kreatinin klerensi 100–130 ml/dak'dır. İnsanın endojen kreatinin klerensi, normal durumda yaş ve vücut ağırlığına göre değişme gösterir. Burada sözü edilen vücut ağırlığı, kreatinin başta gelen kaynağı olan çizgili kas kitlesini en iyi şekilde yansıtan yağsız veya ideal vücut ağırlığı (İVA) (bak. 10. Konu) olarak algılanmalıdır. Kişinin, serum kreatinin konsantrasyonu ve İVA'sına göre KL_{kr} değerini hesaplanması erkeklerde aşağıdaki formüle göre yapılabilir:

KL_{kr} (ml/dak) = (140–yaş) x İVA, kg ÷ serum kreatinini x 72

Kadınlarda, formüle göre bulunan değer 0.85 ile çarpılır. Formülün hastaların ancak %70 kadarında doğru sonuç verdiği bulunmuştur.

Böbrek hastalarında **böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi,** kreatinin klerensinde meydana gelen azalmaya göre klinik yönden aşağıdaki şekilde değerlendirilir:

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

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 Etki ve Tesir

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. Etki, ilacın esas olarak, hücre, doku ve organ (özellikle izole organ) gibi nisbeten yalın sistemlerde, genellikle direkt olarak oluşturduğu ve temel nitelikte olan değişiklikleri gösterir. Tesir ise, ilaca bağlı olarak 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 değişikliktir. Örneğin, antihipertansif bir ilaç ile tedavi edilen hastada meydana gelen 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 cevaplara 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 gücü**nün, **etkililiğ**inin (efikasitesinin) ve **seçiciliğ**inin (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.

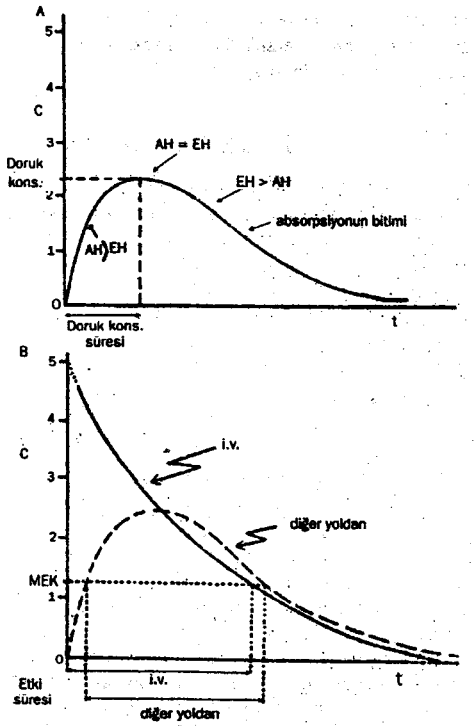
Plazma konsantrasyonu – zaman eğrisi: İlaç verildikten sonra **belirli aralarla kan nümunesi alarak** ilacın belirli zamanlarda plazmadaki konsantrasyonunu ölçmek mümkündür. Bu şekilde yapılan incèleme ile elde edilen değerler, dikey eksende plazmadaki ilaç konsantrasyonunu, yatay eksende ise ilacın verilişinden (t = 0) itibaren geçen zamanı gösterecek şekilde grafiklenirse bunların aralarını birleştirmek suretiyle ya da özel bir bilgisayar programıyla bu noktalara en iyi uyan eğri 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 – za-**

man eğrisi olur. Bu eğriler arasında esas bakımından kalitatitif bir fark yoktur. Bu nedenle aşağıda bunlardan biri için söylenilenler genellikle diğerleri için de geçerlidir.

İlacın plazmadaki konsantrasyonunun zamana göre **seyrini** veya başka bir deyimle **konsantrasyon profilini** gösteren söz konusu eğrinin şekli, esas olarak, ilacın **tek doz veya, uzun süren tedavide olduğu şekilde, sabit aralarla yinelenen dozlar halinde verilmesine göre değişir.** Ayrıca **ilacın veriliş yoluna ve dozuna göre de değişiklik gösterir.** 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

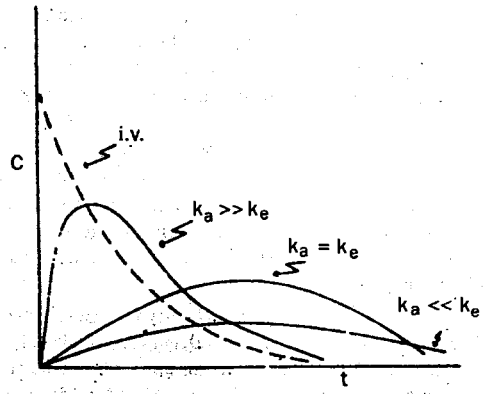
İntravenöz yoldan ilaç verilişi bir tarafa bırakılırsa, ilaç verildiği anda ve ondan sonraki birkaç dakika, plazmadaki ilaç konsantrasyonu sıfırdır ya da kullanılan nicel analiz yönteminin duyarlık (niceleme alt sınırı) altında kaldığı için sıfır sayılır. Absorpsiyon ilerledikçe konsantrasyon yükselir ve nihayet bir maksimum (doruk) değere erişir. Bundan sonra konsantrasyon giderek azalmaya başlar. Elde edilen eğrinin 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 (Şekil 7.1.A).



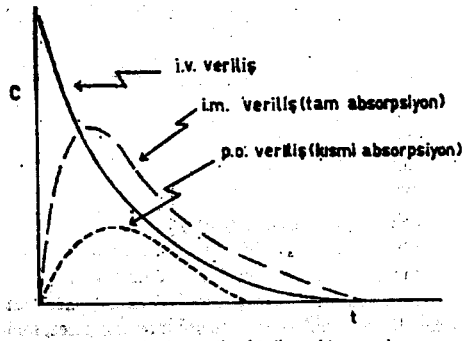
Şekil 7.1. A. Oral veya doku içine ilaç verilişinde plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinde (konsantrasyon profilinde), absorpsiyon (AH) ve eliminasyon (EH) hızlarının karşılaştırılması. B. i.v. yoldan ve oral yoldan ilaç verilişinde plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinden etki süresinin bulunması.

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 eksponensiyel bir şekilde olur. Bu nedenle ilacın plazmadaki konsantrasyonunun veya vücuttaki miktarının zamana göre seyri, **eksponensiyel bir artma ile eksponensiyel bir azalmanın cebirsel toplamı** şeklinde düşünülebilir. Söz konusu farmakokinetik durum, nükleer fizikte ana radyoaktif maddeden eksponensiyel bir şekilde oluşan ve gene eksponensiyel 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 eksponensiyel şekilde olan diğer bazı farmakokinetik parametrelerin zamana göre değişimi de genelde Bateman fonksiyonuna uyar. Bu konuya Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde daha ayrıntılı değinilmiştir (bak. s. 162).



Şekil 7.2. Absorpsiyon hız sabitesi ve eliminasyon hız sabitesi arasındaki ilişkiye göre ilaçların oral veya doku içine verilişinde plazma konsantrasyonu-zaman eğrilerinin karşılaştırılması.



Şekil 7.3. Çeşitli yollardan verilen bir ilacın biyoyararlanım oranına göre plazma konsantrasyon profilinin değişimi.

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 konsantrasyon süresi** (ilaç verilişinden itibaren konsantrasyonun doruğa erişmesi için geçen süre) (t_{maks}) ve **(iii) Eğrinin altındaki alanın yüzölçümü** (EAA değeri).

Gastrointestinal kanaldan veya doku içinden (örneğin i.m. verilişte) absorpsiyon hız sabitesi (k_a) ile plazma (santral kompartman)'dan eliminasyonun hız sabitesi (k_e veya K_e) arasındaki orana göre plazma konsantrasyon eğrisinin şekli farklı olur. k_a, k_e'ye göre ne kadar büyükse (ki genellikle $k_a > k_e$'dir), çıkıcı fazın eğimi o kadar artar ve doruk düzeye o kadar çabuk erişilir. k_a, k_e'den küçükse eğri yatıklaşır ve doruk konsantrasyon azalır (Şekil 7.2).

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

Oral veya i.m. yoldan verildiğinde ilacın tam absorpsiyonu (%100 biyoyararlanım) halinde plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan ($EAA_{iv-dışı}$), aynı dozun i.v. yoldan verilişine ait eğrinin altında kalan alana (EAA_{iv}) eşittir (bak. 3. Konu). İlaçların i.v. dışındaki yoldan biyoyararlanımının azaldığı oranda bu iki alan arasındaki fark artar.

Aşağıdaki oran, ilacın **fraksiyonel absorpsiyonunu** (F) veya **sistemik biyoyararlanımını** verir.

$$F = \frac{EAA_{iv-dışı}}{EAA_{iv}}$$

İlaç tam absorbe ediliyorsa F = 1 bulunur. % 50 absorpsiyon halinde F = 0.5'tir.

Bazı ilaçların oral yoldan verildiklerinde kısmen absorbe oldukları halde, doku içine verildiklerinde oradan tamamen absorbe oldukları daha önce belirtilmiştir. Böyle bir ilacın çeşitli yollardan verildiğinde oluşturduğu konsantrasyon profilleri Şekil 7.3'te gösterilmiştir.

İlacın tek dozda oral veya doku içine verilmesi durumunda plazma konsantrasyonu - zaman eğrisinin analizi: İlacın bu yollardan verilmesi halinde, plazma (santral kompartman)'daki ilaç konsantrasyonu ile verişten sonra geçen zaman (t) arasındaki ilişki, genellikle, iki kompartmanlı açık modelde i.v. ilaç verilmesi halinde geçerli olan ilişkiye ait denklemin (bak. 4. Konu) modifikasyonuyla elde edilen aşağıdaki denkleme uyar. Burada ilacın verildiği yer üçüncü bir kompartman olarak işe karışır ve denklem üç eksponensiyelli olur..

$$C_t = -(A'+B').e^{k_a t} + A'.e^{-\alpha t} + B'.e^{-\beta t}$$

Burada α ve β, i.v. verilişle ilgili dağılım ve eliminasyon dönemlerinin eğiminden hesaplanan değerler (bak. 4. Konu, Şekil 4.3), k_a ise absorpsiyon hız sabitesidir (bak. s.12).

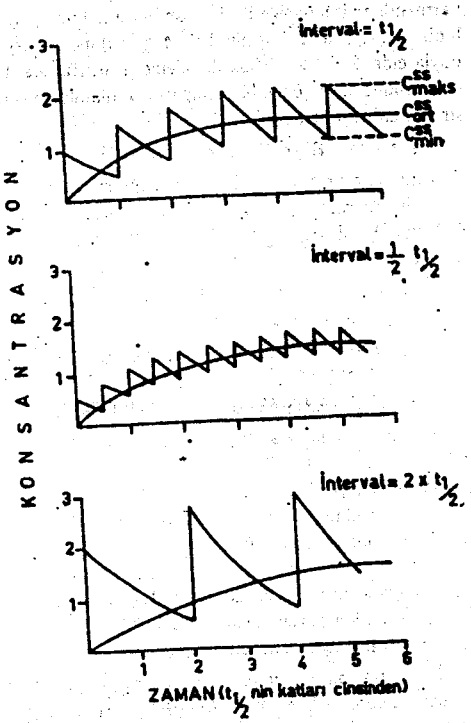
A' ve B', katsayılarının açıklaması Kitabın 7.Baskı 1. Cildinde yapılmıştır (bak. s. 166).

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, ilacı birçok kez uygulamadan sonra başlar.

İlacın tek bir dozunun plazmada sağladığı doruk konsantrasyon, bu noktadan sonra üssel (eksponensiyel) olarak azalır. Yinelenen uygulamada, ilk dozdan sonraki dozlar, kendisinden öncekinin sağladığı plazma düzeyi sıfıra yaklaşmadan çok önce verilecek biçimde interval saptanır. Böylece bir dozun absorpsiyonu ile dolaşıma giren ilaç, öncekinin kalan plazma konsantrasyonu üzerine eklenir. Bu nedenle, plazmadaki ilaç konsantrasyo-

nu yinelenen doz sayısı arttığında, giderek yükselir. İlacın eliminasyon hızı (K_exC), 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}) 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 (Şekil 7.4). C^{ss}_{maks}'a **doruk** (İngilizce "peak") ve C^{ss}_{min}'e **çukur** (İngilizce "trough", traf okunur) **konsantrasyon** denilir. Bu iki değerin ortalaması, **ortalama kararlı durum konsantrasyonunu** verir. Yinelenen dozlar halinde verilen ilacın plato konsantrasyonu ve buna erişmek için geçen süre, ilaç tek bir doz halinde verilerek yapılan incelemelere ve böylece bulunan farmakokinetik parametrelere dayanarak, uygun formüllerle hesaplanıp **öngörülebilir.**



Şekil 7.4. 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 yukarıdaki üç durumda, günlük doz sabit kalmak üzere değiştiği varsayılmıştır).

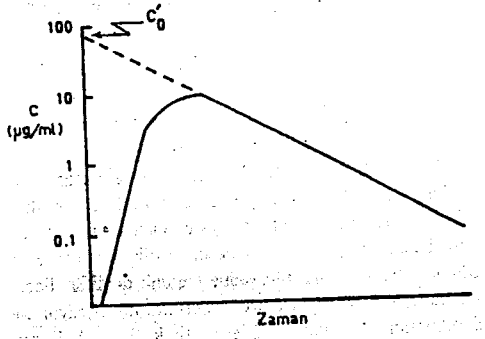
*Yayla anlamına gelen fransızca bir sözcüktür (plateau), ingilizcede de kullanılır.

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. Yukarıdaki açıklandığı gibi **kararlı durumda plazmadaki ilaç konsantrasyonu sabit bir seyir izlemez, sabit bir ortalama kararlı durum konsantrasyonu etrafında flüktüasyon (dalgalanma) gösterir.** Böylece konsantrasyon-zaman eğrisi profili, testere dişi dizisi görünüşü alır. İlaç 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.

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 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



Şekil 7.5. İlacın oral yoldan veya doku içine tek doz halinde verilmesi ile çizilen "log plazma konsantrasyonu -zaman" eğrisinde C'_0 değerinin grafik yöntemiyle bulunması.

ilaç konsantrasyonunu saptamak (terapötik ilaç izleme, "therapeutic drug monitoring", TDM), bazı ilaçlarla tedavide sık yapılan bir işlemdir. İlacın plato konsantrasyonu flüktüasyon gösterdiği için, kan nümunesinin alınma zamanına göre konsantrasyon değişme gösterecektir. Bu tür testlerde ölçümlerin standardizasyonu için nümune standart bir zamanda alınır. Bu zaman, yinelenen dozların verilmesinden hemen öncedir; alınan nümunedeki 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 verilmesinde erişilen plato konsantrasyonu: İlacın tek doz olarak i.v. yoldan verilmesi halinde çizilen plazma konsantrasyonu -zaman eğrisinden, ekstrapolasyonla başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu (C'_0) ve eliminasyonun yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) saptanır (bak. 4. Konu). Bu değerlerden yararlanılarak, yinelenen i.v. dozlar halinde sabit (T) intervallerle verilen ilacın plazma konsantrasyonunun platoya eriştiği zamanki maksimum ve minimum konsantrasyon değerleri aşağıdaki formüllerle bulunur:

$$C^{ss}_{maks} = \frac{C'_0}{1 - 10^{-0.3\ .T/t1/2}}$$

$$C^{ss}_{min} = \frac{C'_0 \cdot 10^{-0.3.T/t1/2}}{1 - 10^{-0.3\ .T/t1/2}}$$

b) İlacın oral veya doku içine (örneğin i.m.) verilmesi halinde erişilen plato konsantrasyonu: Bu durumda ilacın absorpsiyon zamanının hesaba katılması gerekir. Yukarıdaki formüllere absorpsiyon zamanının bir ölçüsü olan t_a değeri sokulur. t_a, ilacın tek dozda verilmesinden sonra plazmadaki konsantrasyonunun doruğa erişmesi için geçen zamanın (t_{maks}, doruk konsantrasyon süresinin) iki katına eşit olan itibari bir değerdir.

Bu yollardan yinelenerek verilen ilacın plazma konsantrasyonunun platoya eriştiği zamanki C^{ss}_{maks} ve C^{ss}_{min} değerleri aşağıdaki formüllerden bulunur.

$$C^{ss}_{maks} = \frac{C'_0 \cdot 10^{-0.3\ .\ t_a/t1/2}}{1 - 10^{-0.3\ .T/t1/2}}$$

$$C^{ss}_{min} = \frac{C'_0 \cdot 10^{-0.3\ .\ T/t1/2}}{1 - 10^{-0.3\ .T/t1/2}}$$

Burada C'_0 değeri, ilacın **tek doz şeklinde** oral veya i.m. verilmesi halinde elde edilen logaritmik plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin lineer terminal kısmının dikey eksen üzerine ekstrapolasyonu ile bulunan konsantrasyondur. C'_0 ın nasıl bulunduğu Şekil 7.5'da gösterilmiştir.

Yukarıdaki denklemlerde konsantrasyonun bağımlı olduğu iki parametre olan ilaç dozu ve klerens görünüşe göre yoktur; aslında bunlar ilişkili oldukları parametreler olan, sırasıyla, C'_0 ve $t_{1/2}$ ile temsil edilmişlerdir.

Bu denklemlere göre C^{ss}'lerin hesaplanmasında, ilacı tek doz olarak verdikten sonra C'_0 'un grafikle bulunması yani bir ön-deney yapılması gerekir. Böyle bir deney yapılmasını gerektirmeyen bir yaklaşım, doğrudan ilacın dozuna ve farmakokinetiği ile ilgili tablolardan elde edilebilecek dozdan-bağımsız parametrelere dayanarak kurulan denklemlere dayanarak C^{ss}'lerin hesaplanmasıdır. Biyoyararlanım oranı (fraksiyonel biyoyararlanımı) F olan bir ilacın oral yoldan uygulanması halinde son yaklaşımla C^{ss} değerlerinin hesaplanması için kullanılan denklemler aşağıda gösterilmiştir:

$$C^{ss}_{max} = \frac{F.doz/V_{ss}}{1-e^{-Ke.T}}$$

$$C^{ss}_{max} = C^{ss}_{min} \cdot e^{-Ke.T}$$

Birinci denklemdeki V_{ss}, kararlı durumdaki sanal dağılım hacmidir ve tek doz ilaç verildikten sonra 4. Konudaki denklemden hesaplanan V_{alan}'dan biraz farklıdır; aradaki fark klinik bakımdan önemli büyüklükte değildir.

Birikme oranı: Plazmada kararlı durumdaki ortalama ilaç konsantrasyonu, **birikme oranı** (R_a) denilen itibari bir değerden hareketle daha basit bir yöntemle de hesaplanabilir. Bu oran aşağıdaki şekilde tanımlanır:

R_a = (Kararlı durumda doz intervali sırasında vücuttaki ilaç miktarı) / (Tek dozdan absorbe edilen ilaç miktarı)

R_a ile $t_{1/2}$ ve T arasında aşağıdaki ilişki vardır:

$$R_a = (1.44 x t_{1/2})/T$$

C^{ss}_{ort} ile R_a arasında ise aşağıdaki ilişki vardır:

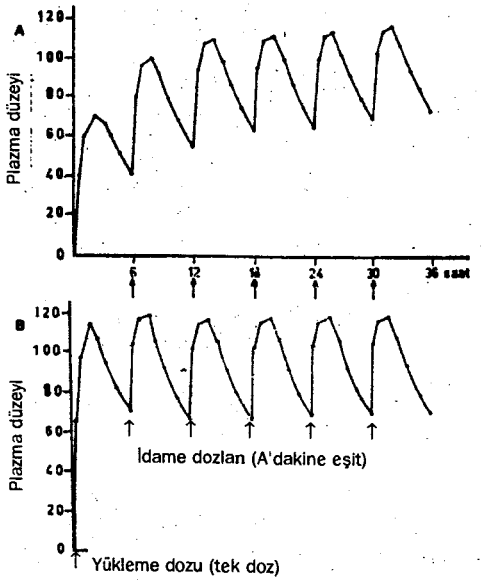
$C^{ss}_{ort} = (R_a.F.D)/V_d$ (burada D, dozu gösterir).

R_a'ya ait yukarıdaki denklemden çıkarılabilecek pratik bir sonuç, T intervali 1.44 x $t_{1/2}$'ye eşit veya daha uzun süreli olursa R_a, 1'den küçüktür ve ilaç vücutta birikmez (çoğu zaman geçerli olan $k_a > k_e$ koşulu ile). **O halde vücutta birikme, genellikle ilacın kendine ait bir özellik değil, fakat onun dozu ile verilme sıklığına bağlı bir durumdur.** 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 ilacın 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 klerens). C^{ss}_{ort} . T.(VA).

Bu formüle total klerens, 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.



Şekil 7.6. 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.

* k_e simgesi ile de gösterilebilir.

2. Kararlı durumdaki konsantrasyona erişme hızı (birikme hızı): Yinelenen şekilde ilaç verilmeye başlandıktan sonra terapötik etki ortaya çıkıncaya kadar geçen süreyi belirlediğinden bu değerin pratik önemi vardır. Söz konusu hız, **doz intervaline bağımlı değildir.** İlacın eliminasyon yarılanma ömrü değerinin, absorpsiyon ve dağılmanın yarılanma ömürlerine (bak. 2. ve 4. Konu) göre fazlaca uzun olması koşuluyla (ki çoğu ilaç için bu koşul geçerlidir), **ilaç konsantrasyonunun kararlı duruma erişme hızı, eliminasyon hız sabitesine (K_e)* ve dolayısıyla eliminasyon yarılanma ömrüne bağımlıdır.** Konsantrasyonun kararlı duruma doğru yükselişi üssel (eksponensiyel) 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 ilacın plazmada platoya eriştiği kabul edilir;** gerçekte bu sırada gerçek plato düzeyinin yaklaşık % 94'üne erişilmiştir.

Yükleme Dozu

Belirli bazı ilaçların (eliminasyon yarılanma ömrü uzun olanlar) yinelenerek verilmeleri halinde, plazmadaki konsantrasyonlarının plato düzeyine erişmesi için geçen süre, fazla uzun olabilir. Bazen hastanın klinik durumu derhal plato düzeyine çıkılmasını ve etkinin hemen oluşmasını gerekli kılar. Bu durumlarda ilaç önce yükleme dozunda 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 da bazı ilaçları tedavinin başında yükleme dozunda vermek gerekebilir. Bu biçimde ilaç uygulanması sonucu ortaya çıkan plazma konsantrasyon profili Şekil 7.6'de 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 sabitesi (k_a) ile eliminasyon hız sabitesi (K_e) nin bilinmesini gerektirir:

$$\text{Yükleme dozu} = \frac{\text{İdame dozu}}{(1 - e^{-K_e.T}) \,.\, (1 - e^{-k_a.T})}$$

C. İLACIN İNTRAVENÖZ İNFÜZYONLA VERİLMESİ DURUMUNDA PLAZMA KONSANTRASYONU

Bazı ilaçlar devamlı i.v. infüzyonla verilirler (noradrenalin, lidokain, heparin ve ağır infeksiyonlarda antibiyotikler gibi). Burada 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 meydana gelen konsantrasyon artması: Q/V_d olur. Bu esnada eliminasyon suretiyle konsantrasyon azalması ise $K_e \,.\, C_t$'dir. O halde t anında konsantrasyondaki değişme:

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{Q}{V_d} - K_e \,.\, C_t \quad \text{olur.}$$

İnfüzyonun başlangıcından t anına kadar geçen süre zarfında konsantrasyondaki değişme, yukarıdaki ifadenin integralini alarak bulunur.

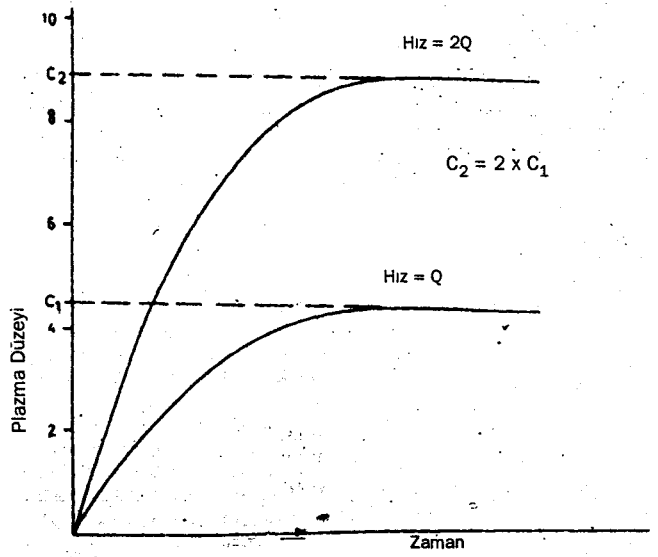
$$C_t = \frac{Q}{K_e \,.\, V_d} \,.\, (1 - e^{-K_e \,.\, t})$$

Eğer t süresi fazla uzarsa, yukarıdaki denklemde parantez içindeki ifade 1'e yaklaşır ve o zaman:

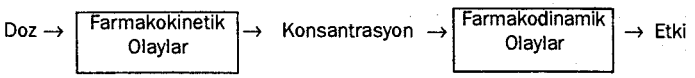
$$C_t = \frac{Q}{K_e \,.\, V_d} \quad \text{olur.}$$

Bu durumda plazmadaki konsantrasyon sabit bir değere erişmiştir; bu **kararlı durumdaki konsantrasyon** değeridir (C^{ss}). Paydadaki $K_e.V_d$ değeri, ilacın total vücut klerensini ifade ettiğinden (bak. 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 değiştirilirse, o kaç kez artarsa C değeri de o kadar kez artar (Şekil 7.7).

İ.v. infüzyonda plato düzeyine erişmek için geçen süre, infüzyon hızına bağımlı değildir. Bu süre eliminasyon hız sabitesine (K_e) veya bununla ilişkili olan eliminasyon yarılanma ömrüne ($t_{1/2}$'ye) bağımlıdır: Aynı durum, daha önce belirtildiği gibi, yinelenen ilaç verilişinde de geçerlidir.



Şekil 7.7 İntravenöz infüzyonda infüzyon hızıyla doğru orantılı olarak plazmada kararlı durumdaki ilaç düzeyinin artışı.



Şekil 7.8. Doz-konsantrasyon-etki ilişkisinde farmakokinetik ve farmakodinamik olayların genel yeri ve önemi.

İnfüzyona başladıktan sonra plazmadaki ilaç konsantrasyonu, platoya erişmek üzere eksponensiyel 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 düzeyi**ne erişir. Yeni plato düzeyine erişmek için geçen süre boyunca konsantrasyon eksponensiyel olarak azalır veya çoğalır. Bu eksponensiyel 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 konusudur. Doz veya onun oluşturduğu konsantrasyon ile etki şiddeti arasındaki ilişki ise farmakodinamiğin konusudur.

Konsantrasyon ile etki arasındaki ilişki, vücut dışında 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 komplekstir. 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 arasındaki ilişki (farmakodinamik) birlikte olayın içine girerler (Şekil 7.8).

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.

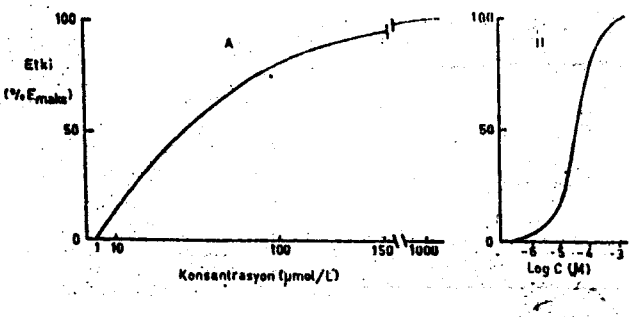
DOZUN VEYA KONSANTRASYONUN ETKİ İLE İLİŞKİSİNİN NİCEL İNCELENMESİ

Doz-etki ilişkisinin nicel (kantitatif) olarak incelenmesi, iki türlü doz kavramına göre yapılır. Bunlardan biri **kademeli doz,** diğeri ise belirli bir etki kuvantumunu oluşturan **kuvantal doz**'dur.

Kademeli Doz-Etki İlişkisi

Belirli bir bireyde ilacın kademeli olarak artan dozlarda uygulanması etkinin, dozun belirli bir fonksiyonu olarak artmasına neden olur. İzole 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 7.9A):



Şekil 7.9. 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).

$E = (E_{maks} \times C)/(EC_{50}+C)$

Bu eşitlik şu şekilde yeniden düzenlenebilir:

$E/E_{maks} = 1/[(EC_{50}/C)+1]$.

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 (bak. 9. Konu) yoksa yani agonist ilaç dokuda kendine özgü reseptörlerin tümünü işgal ederek maksimum etkisini oluşturuyorsa EC_{50}, agonist ilaç-reseptör kompleksinin disosiyasyon sabitesine (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 – 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 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):

$$E = \text{İlaçsız değer} - \frac{E_{maks} \times C}{IC_{50} + C}$$

Burada "ilaçsız değer"e, taban (bazal) değer adı da verilir. IC_{50} ise E_{maks}'ın (ki burada **maksimum inhibisyon**'dur) % 50'sine eşit bir inhibisyon **(yarı-maksimum inhibisyon)** yapan konsantrasyondur.

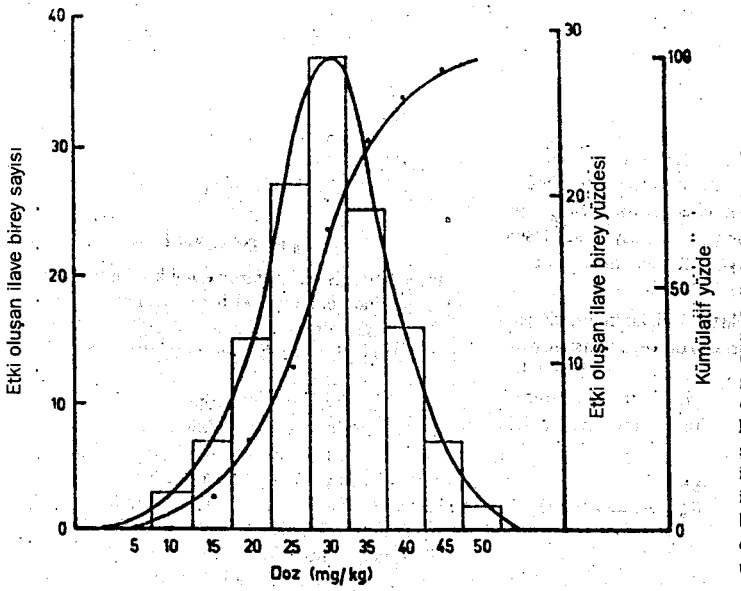
Konsantrasyon (veya doz) ile etki arasındaki ilişkinin grafiği çizilirken kural olarak **konsantrasyonun veya dozun logaritması** esas alınır. Böylece elde edilen eğri hiperbol şeklinde değil, **sigmoid** yani S harfi şeklindedir. Bu yaklaşımın başlıca iki pratik yararı vardır: i) Grafiğin enini yani yatay ekseni daraltır. 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 fonksiyonudur. Biyolojide sonuçların lineer ilişkiye indirgenmesi inceleme, ekstrapolasyon yapma ve karşılaştırma yönünden yarar sağlar.

Kuvantal Doz-Etki İlişkisi

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 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 6 ise, ilave birey sayısı 4'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) dikey eksende gösterilerek sonuçlar grafiklenirse, ideal durumda çan şeklindeki **Gauss eğrisi** elde edilir (Şekil 7.10). 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



Şekil 7.10. 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 oranını gösterir. Sağdaki ikinci dikey eksen ise etki oluşan bireylerin **kümülatif yüzdesini** gösterir ve şekildeki sigmoid eğri ile ilgilidir. Kuvantal doz–etki ilişkisinin, cevap oluşan bireylerin kümülatif yüzdesi esas alındığında sigmoid eğriye uyduğuna dikkat ediniz.

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 **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 (medyan toksik doz) ve deney hayvanını öldüren doz üzerinde inceleme yapılıyorsa LD_{50} (medyan letal doz) değeri saptanabilir.

Doz – Etki İlişkilerine Dayanarak İlacın Gücünün ve Etki Maksimumunun (Etkililiğinin) Değerlendirilmesi

Farmakolojide ilacın **etki gücü** (potency), kural olarak 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 güç** adı verilir; bu, kavram karışıklığını önleyen iyi bir deyimdir.

Klinik kullanılışta, aynı tür etki oluşturan 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; furosemid, bumetanide göre 40 kez daha güçlüdür. Furosemidin mutad dozu 40 mg, bumetanidinki ise 1 mg'dır. Bu dozlarda verildiklerinde iki ilaç aynı derecede etki (diürezis) 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.

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 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.

İlaçların etki güçleri ve efikasiteleri hakkında somut örnekler Şekil 7.11'de gösterilmiştir. Buna göre, aynı reseptöre etki yapan A, B ve D ilaçlarının etkililikleri eşittir, fakat güçleri farklıdır ve güçlerine göre sıralanmaları 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, Etki Derecesi ve Seçiciliği

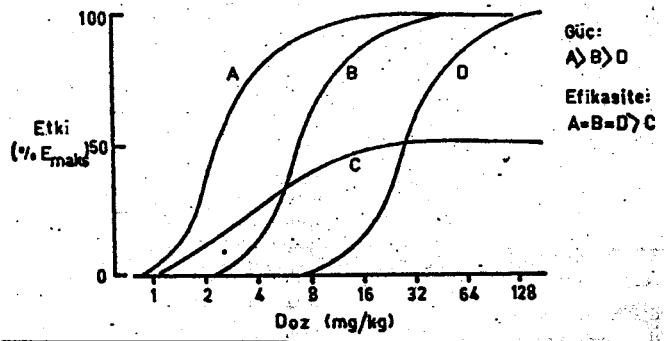
İlaçların, hangi yoldan verilirlerse verilsinler plazmadaki konsantrasyonu minimum etkin konsantrasyon (MEK)'nin üzerine çıkmalıdır. Bir ilacın genellikle tek bir çeşit etkisi değil, birkaç çeşit etkisi vardır. Her bir etki için ayrı bir MEK değeri bulunur ve bazen bu MEK'ler arasındaki fark belirgindir. Şekil 7.12'de belirtildiği üzere bir ilacın farklı etkilerinin başlama süresi ve devam süresi de farklı olur. İlacın doruk konsantrasyonu 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 7.12'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, ilacın etki yerine **özgüllüğünü** (spesifisitesini) de yansıtır.

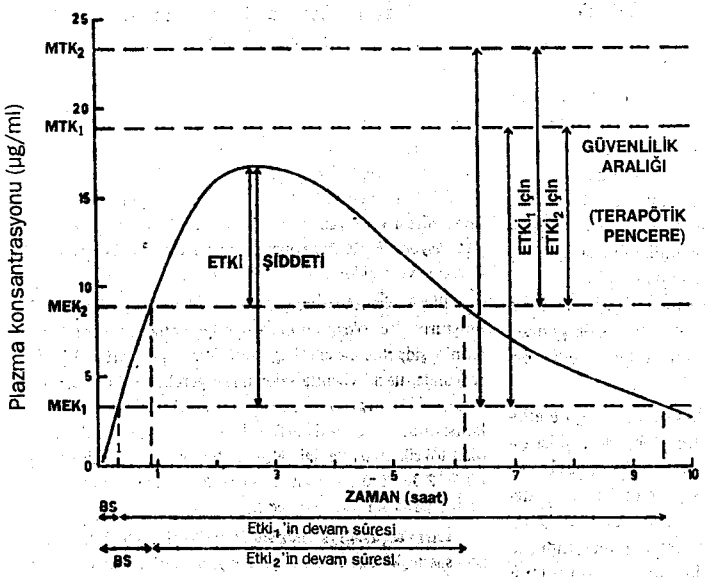
Bazen toksik etki ilacın, istenilen etkisinin sadece şiddetlenmiş şeklidir. Bu durumda istenilen etki, ilacın doz–etki eğrisinin alt kısmını, toksik etki ise üst kısmını temsil eder; doz–etki eğrisi **yatık**sa böyle bir ilaç oldukça selektif olma şansına sahiptir.

İlacın plazmadaki konsantrasyonunun MEK ve MTK ara-



Şekil 7.11. A, B, C ve D ilaçlarının kademeli doz–etki ilişkilerine göre güçlerinin ve maksimum etki derecelerinin (etkililik veya efikasitelerinin) karşılaştırılması.

*Fransızca bir sözcüktür (efficacité); ingilizcesi efficacy'dir.



Şekil 7.12. İlacın farklı iki terapötik etkisi (etki$_1$ ve etki$_2$) için gerekli MEK konsantrasyonlarının, farklı iki toksik etki için gereken MTK konsantrasyonlarının, 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

sındaki alanda kalması gerekir. Bu, ilacın **terapötik indeksi**'ne (bak. 12. Konu) uyan **güvenlilik aralığı**dır ve **terapötik pencere** diye de adlandırılır. Bazı ilaçlarda bu alan dardır. Bunların dozunun iyi saptanması özel bir önem arzeder; böyle ilaçlar kolayca zehirlenmeye neden olabilirler.

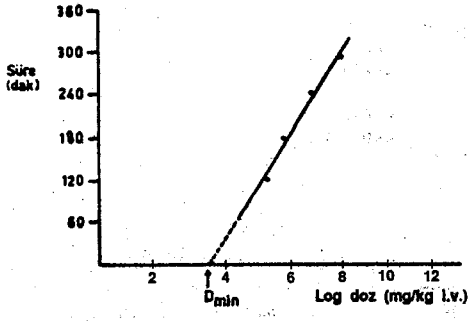
Etki Süresi ile Doz Arasındaki İlişki

Dozun artırılması, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin, eni ve boyu 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:

$t_d = (2.3/K_e) \cdot \log (D/D_{min})$

Buna göre ilacın etki süresinin, dozun kendisinin logaritması ile değil, fakat bu dozun, "ancak etkili" veya "minimum etkin" doza oranının logaritması ile orantılı olarak değiştiği söylenebilir. D_{min} pratik olarak saptanması olağan olan bir doz değildir; bunun yerine, plazma konsantrasyonu MEK'e eşit olduğu zaman vücutta bulunan total ilaç miktarı (A_{min}) değeri kullanılır ve $A_{min} = V_d$ x MEK'tir.

Bir ilaç için K_e değeri (bak. 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.



Şekil 7.13. İntravenöz verilişte logaritmik doz ile etki süresi arasındaki ilişki ve minimum etkin dozun (D_{min}) çizimle bulunması.

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 7.13). 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.

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 (enzimler 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 nesneler 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 organda), homeostatik mekanizmalarla kontrol sözkonusu değildir ve ilacın 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 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 bazal sempatik tonus bulunmaz. Ancak, damar önceden, bir alfa-adrenerjik agonistle (noradrenalin gibi) kasılırsa blokör ilaç gevşeme 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 SSS'ne 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 aşağıda başlık olarak (ilki hariç) belirtilmiştir. Ayrıntılı toplu bilgi Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde vardır (bak. s. 187-199). 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 açıklanmıştır.

1. Etki, hücrelerde nöromediyatörlerin ve diğer endojen etkin maddelerin reseptörlerinin ilaç tarafından etkilenmesi sonucu oluşabilir.

İlaçlarla reseptörlerin molekül düzeydeki fizikokimyasal ve kinetik ilişkilerinden bundan sonraki bölümde (bak. 9. Konu) ayrıntılı olarak söz edilmiştir. Hücrede reseptörler sitoplazma (hücre) membranının yüzeyinde veya sitoplazma içinde ya da nukleus içinde yerleşmişlerdir; yapıca genellikle **protein veya glikoprotein**dirler.

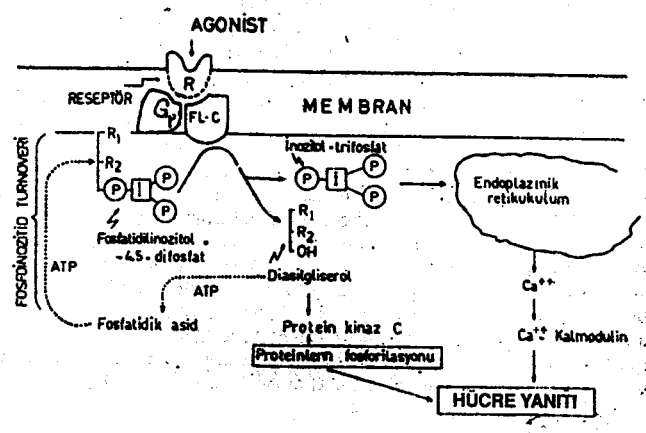
Hücre yüzeyinde yerleşmiş olan membranal reseptörler, suda çözünen ve yeterli derecede lipofilik olmadığı için hücre içine pasif difüzyonla giremeyen amin, amino asid veya peptid yapılı nöromediyatör, hormon veya diğer endojen etkin madelerin hedef hücrelerde özgül olarak etkiledikleri reşeptörlerdir. Bunlar, agonist ilaçlarla veya endojen etkin 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 70. Konunun baş-

langıç kısmında ayrıntılı olarak açıklanmıştır. G proteinlerinin birçok çeşidi vardır (G_s, G_i, G_o, $G_{q/11}$ vb. gibi); bu proteinler α ve β γ alt-birimlerinden oluşan heterotrimerik proteinlerdir. Molekülleri üzerinde aktive edilmiş reseptörle etkileşen, GTP bağlayan ve efektör makromolekülle etkileşen **üç kritik nokta** 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 sinyal, transdüksiyona uğrar (biyolojik sinyal gibi başka türlü bir sinyale dönüşür); transdükleme sırasında sinyal amplifiye edilir. 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 (bak. 70. Konu Şekil 70.9). Reseptör, stimülatör düzenleyici protein ve adenilat siklaz arasındaki ilişki, bundan sonraki konuda şematik olarak gösterilmiştir (bak. Şekil 9.7). Bu enzimin aktive edildikten sonra ATP'yi yıkması sonucu oluşan ikinci ulak, **siklik AMP (sAMP)**'dir. Membranda reseptörlerle etkileşebilen, yaygın bir şekilde bulunan ve reseptör aktivasyonuna bağlı sinyalin transdüklenmesini sağlayan diğer bir enzim **fosfoinositidaz (fosfolipaz C)**'dir; bunun aktivasyonu **fosfoinositid hidrolizini** hızlandırır, başka bir deyişle membrandaki bir polifosfoinozitid türü olan fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat'ın hidrolizine neden olur. Bu olay sonucu iki kimyasal ulak oluşur; bunlar **diasilgliserol** ve **inozitol trifosfat** (ve benzerleri) dir. İlki sitoplazmada **protein kinaz C**'yi aktive ederek bir dizi fosforilasyon reaksiyonunu başlatır, ikincisi ise **endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesi**ni artırarak onun aracılığı ile etki yapar. Bu sistemin çalışması şematik olarak Şekil 8.1'de gösterilmiştir. Membranda bulunan **guanilil siklaz** ve onun oluşturduğu ikinci ulak olan siklik GMP 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 final (son) etkilerin (kasılma, salgılama vb. gibi) oluşturulmasında ve bazı fizyolojik olayların modülasyonunda, **çeşitli protein kinazlar**ın (sAMP'ye bağımlı protein kinaz, Ca^{2+} - kalmoduline bağımlı protein kinazlar, protein kinaz C ve sGMP'ye bağımlı protein kinaz gibi) başlattığı **bir dizi fosforilasyon** (bazen de defosforilasyon) **reaksiyonları** önemli rol oynar. Fosforile edilmiş enzimler ve diğer fosfoproteinler hücrede ara metabolizma olayları, çekirdekte DNA transkripsiyonu ve ribozomlarda mRNA'nın translasyonu gibi pekçok temel olayı değiştirerek, son yanıtın oluşmasına katkıda bulunurlar. Ayrıca çeşitli fosforilaz sistemleri arasında, sinerjistik ve negatif feedback niteliğinde etkileşmeler de vardır.

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+} kanallarının açılması aracılık eder. Diazepam ve diğer benzodiazepinlerin nöronları inhibe etmesi, benzodiazepin reseptörü - GABA reseptörü-klorür kanalından oluşan üçlü protein kompleksinde reseptör aktivasyonu sonucu klorür kanalının açılmasına ve böylece hücrenin hiperpolarizasyonuna bağlıdır. Hücre yüzeyindeki reseptörün aktivasyonunun membrandaki **aktif transport sistemi**ni aktive ederek etki yapmasının örneği, bazı hücre türlerinde insülinin kendi reseptörünü aktive ederek hedef hücre membranındaki glukoz transportörü (GLUT) moleküllerini uyarması sonucu hücre içine glukoz transportunu artırmasıdır.

Steroid hormonlara özgü, kısmen sitoplazma içinde bulunan **reseptörler,** bu hormonlarla veya benzeri steroid ilaçlarla kompleks oluştururlar. Bu kompleks nukleus zarını geçer (translokasyon) ve DNA molekülü üzerinde kendine uyan **genin düzenleyici bölgesini** etkileyerek, gende RNA polimeraz enzimi tarafından yapılan mRNA sentezini artırarak tipik etkilerini oluşturur. Steroid hormonlara özgü reseptörler onların hedef hücrelerinde bulunur, diğer



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, İkincisi 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.

hücrelerde bulunmaz; bu reseptörlerin çoğunun serbest (agonistle kompleks yapmamış) durumda da çekirdek içinde yerleştikleri son yıllarda saptanmıştır. İlaç-steroid reseptörü ilişkisine 70. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

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 sAMP'ye bağımlı fosfodiesterazları inhibe edip tıpkı beta-adrenerjik reseptör agonisti ilaçlar (örneğin izoproterenol) gibi hücrede sAMP düzeyini yükselten papaverin ve teofilin, adenilil siklazı direkt olarak stimüle eden forskolin adlı bitkisel kaynaklı madde ve Gs'yi uyaran kolera toksinidir. G proteinlerini direkt (reseptör aracılığı olmaksızın) etkileyen ve bu şekilde hücrelerde kendilerine özgü son etkileri oluşturan başka maddelerin varlığı da gösterilmiştir. (mast hücrelerinde 48/80 maddesi ve bazı amfilik peptidler, örneğin P maddesi gibi).

2. Farmakolojik etki ilacın fiziksel veya kimyasal özgül olmayan bir özelliğine bağlı olabilir. (antasid ilaçların mide-de 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 (anjiyotensin 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) olması nedeniyle etki oluşturabilir (K vitamini antimetaboliti olan varfarinin antikoagülan etki ve paraaminobenzoik asid 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 ve/veya noradrenalin 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 (sinirli 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 postmenopozal yakınmalarda ve osteoporozda hormon replasman tedavisi için estrojenlerin kullanılması gibi).

8. Farmakolojik etki, ilacın vücutta normalde bağlı inaktif durumda bulunan bir maddeyi açığa çıkarmasına ve aktif hale getirmesine ya da bunun engellenmesine bağlı olabilir (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 şelasyon yapmak suretiyle, hastalık etkeni maddeyi bağlayıp onu etkisiz kılmasına bağlı olabilir (metal zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılan dimerkaprol penisilamin, desferrioksamin vb. gibi). Bazı rekombinant monoklonal antikorlar reseptör, enzim ve diğer fonksiyonel proteinleri bloke ederek etki yapabilirler (absiksimab ve infliksimab gibi).

10. Gen transkripsiyonu ve mRNA ekspresyonunu değiştirme: Hastalıkların ve bazı hastalık belirtilerinin oluşmasında rol oynayan patolojik önemi olan kritik proteinlerin (reseptör, enzim, transportör veya yapısal proteinler gibi) sentezi ile ilişkili bir genin transkripsiyonunu ya da onun yaptığı mRNA'nın ribozomlarda ekspresyonunu (çevirisini) seçici olarak bozan **sentetik oligonükleotidler** geliştirilmiştir. Ancak bu yaklaşım halen deneme dönemindedir. Bu amaçla 4 ayrı yöntem kullanılır:

(i) Birincisi **"antisense" yöntemi**dir. "Antisense" oligonukleotid, 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 yapıştırma (splicing) olayının bozulması.

(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** 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" yaklaşımı**nı 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

Giriş · Reseptörlerin izolasyonu, saflaştırılması ve moleküler biyolojisi · Reseptör aktivasyonu, sinyal transdüksiyonu ve reseptör sonrası olaylar · Stereoizomerizm ve reseptörlerin stereoseleklifliği · İlaç Reseptör Etkileşmesine İlişkin Teoriler · Reseptör işgal teorisi · Modifiye reseptör işgal teorisi · Stephenson'ın biyolojik stimulus teorisi · Furchgott'ın modifiye biyolojik stimulus teorisi · Paton'un hız teorisi · Allosterik etkileşme teorisi · İki-durum modeline ve konformasyonel bozulmaya dayanan reseptör teorileri · İşgal-aktivasyon teorisi · Modifiye iki durum modeli · Mobil reseptör hipotezi ·

Bazı ilaçlar, hedef hücrelerde hormonları, nöromediyatörleri ve diğer endojen etkin maddeleri "tanıyan" özel yerleri selektif olarak etkilemek suretiyle belirli etkiler oluştururlar. Hücrelerde, belirli bir makromolekülün özel bir kısmını oluşturan, etkin endojen madde ve onlara yapıca benzerliği olan ilaç moleküllerini seçici bir şekilde yüksek afinite göstererek bağlayan ve etkinin başlamasında aracılık eden bu yerlere **reseptör** adı verilir. Bir endojen maddeye ve ilaca özgü olan reseptörleri, o ilacın veya endojen maddenin yapıca benzeri olan diğer ilaçlar da etkileyebilirler. Reseptör noktayı taşıyan makromoleküle **reseptör molekülü** adı verilir. Reseptör molekülleri hücrenin sitoplazma membranının dış yüzünde (katekolaminlerin ve peptid yapılı etkin maddelerin reseptörleri gibi) ya da hücre sitoplazmasında ve/veya çekirdeğinde (steroid hormon, tiroid hormonu ve retinoid reseptörleri gibi) yerleşmiş protein veya glikoproteinlerdir (bak. 76. Konu). Membrandaki reseptör moleküllerinin genellikle tek başlarına değil, fakat diğer makromoleküllerden oluşan birimlerle kombine şekilde bulundukları anlaşılmıştır. Hücre membranında yerleşmiş reseptörlerden bazılarının yapılarına ve membran içinde konuşlandırılmalarına 70. Konuda (bak. Şekil 70.2) ve steroid hormon reseptörlerinin yapısal özelliklerine 76. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Reseptörlerin iki önemli işlevinden biri, yukarıda belirtildiği şekilde, etkin ilaç ve diğer madde moleküllerini **tanımaları,** diğeri ise bu maddelerle reseptörün geçici olarak kombine olmasından doğan **"kimyasal sinyali"** biyolojik nitelikte bir iş yapan, kendilerine özgü **efektör makromoleküllere** (enzimler ve iyon kanalları gibi) **biyolojik sinyal şeklinde** aktarmalarıdır. O halde reseptörler kimyasal sinyali, biyolojik sinyale dönüştürürler; bu olaya **sinyal transdükleme** (transduction) adı verilir ve reseptörlerin **transdusır** (transducer) işlevi yaptıkları söylenebilir. 8. Konuda belirtildiği gibi bu olay sırasında aynı zamanda sinyal **"amplifiye"** edilir.

Doğanın mantığı (teleoloji) açısından düşünülürse reseptör molekülleri, hedef hücrelere ilaçların bu hücreleri etkilemesi için değil, fakat vücutta doğal olarak oluşan hormonlar, nöromediyatörler, otakoidler (lokal hormonlar), sitokokinler, lenfokinler, büyüme faktörleri vb. gibi bir sürü endojen etkin maddeler hücreleri belirli bir düzene göre etkileyebilsinler diye yerleştirilmişlerdir. Reseptörler canlı organizmanın çeşitli kısımları arasındaki **iletişim şebekesi**nin yapı taşlarından biri olarak kabul edilirler. Bir benzetme yapmak gerekirse reseptörler belirli bir grup oluşturan selektif kimyasal uyaranlara duyarlı olan, fakat başka uyaranlara yanıt vermeyen kimyasal nitelikli hücre 'anten"leridir. Bazı türleri hücrenin dışına (sitoplazma membranına), diğer türleri hücrenin içine yerleştirilmiştir ve ayni hücrede belirli bir tür reseptör molekülünün **binlercesi bir arada** bulunur. Reseptörler aracılığı ile hücreleri etkileyen ilaçların temel özellikleri yapıca, o reseptörleri aktive eden endojen etkin maddelere benzemeleridir. Bu yapı benzerliği o derecededir ki, reseptör bağlanma noktası, kendine özgü endojen madde ile ilaç molekülünü ayırt edemez ve ilaç tarafından da aktive edilir. Vücuttaki tüm endojen etkin maddeler, farmakoloji yönünden **agonist** maddelerdir; reseptörleri onlar gibi aktive edebilen ilaçlar da agonisttir. Ancak bazı ilaçlar yapıca, endojen ve ekzojen agonistlere benzerler, böylece reseptör noktalarla yakından ve selektif biçimde temasa gelirler, fakat onu aktive edemezler, ancak agonistin reseptörü etkilemesini engellerler; bu tür ilaçlar **antagonist** ilaçlardır. Endojen etkin maddelerin bazılarının stereoizomerleri veya enantiomerleri vardır; ilginç olarak vücutta genellikle bu enantiomerlerden sadece biri sentez edilir ve reseptörler sadece onun tarafından güçlü bir şekilde aktive edilir. Bu nedenle reseptörler, endojen etkin maddeler ve ilaçlar tarafından **stereoselektif bir şekilde** etkilenirler.

Reseptörlerin izolasyonu, saflaştırılması ve moleküler biyolojisi: Membran reseptörleri, sitoplazmik reseptörlerin aksine suda çözünmeyen proteinlerdir. Membran proteinlerinin izole edilebilmesi için deterjanlarla suda çözülmesi gerekir. Bu çözünmüş fraksiyondan reseptör proteini aşağıdaki yöntemlerle izole ve pürifiye edilebilir: afinite kromatografisi, izoelektrik odaklama (focusing), immünoafinite kromatografisi, immünopresipitasyon, selektif presipitasyon, iki-boyutlu jel elektroforezi, jel dışlama (exclusion) kromatografisi, yüksek performasyonlu sıvı kromatografisi (high performance liquid chromatography). Bu yöntemlerle saflaştırılan reseptör proteini molekülünün, daha sonra molekül ağırlığı ve primer yapısı (amino asid ardışımı) belirlenir. Son zamanlarda hücrelerde reseptör proteini sentezini sağlayan o reseptöre özel **mRNA'lar** izole edilmiş, **komplementer DNA'lar (cDNA)** yapılmış ve reseptör sentezi ile ilişkili **gen klonlanarak** rekombinant reseptör proteinleri üretilmiştir. Ayrıca bazı reseptörlerin geninde **yere-yönlendirilmiş (site-directed) mutasyon** yapılarak reseptör molekülünün ilaçla etkileşmesinde rol oynayan kritik amino asid ardışımları (segmentleri) belirlenmeye başlanılmıştır.

1970'lerde nikotinik tipteki kolinerjik reseptörleri ve beta-adrenerjik reseptörleri, daha sonra pek çok reseptör türünü saf madde halinde elde etmek mümkün olmuştur. Nikotinik reseptör molekülünün, protein yapısında 5 alt-birimden oluşan toplam 250 kilodalton molekül ağırlığında ve silindirik şekilde bir pentamerden ibaret olduğu, silindirin ortasında alt birimlerle çevrili boşluğun sodyum kanalını oluşturduğu saptanmıştır; her bir alt-birimin geni izole edilip klonlanmıştır. Birçok reseptör türünün moleküler yapısı (amino asid ardışımı) belirlenmiştir. Muskarinik tipteki kolinerjik reseptörler, adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler, **yedi transmembranal** segmentli **(heptahelikal)** monomerik glikoproteinlerdir (bak 70. Konu).

Reseptör moleküllerinin bazı türlerini, bitkisel fosfolipidlerden oluşan yapay bir lipid membrana "monte" etmek mümkün olmuştur. Bu şekilde yapılmış membranlardan oluşan veziküllerde ve/veya veziküllerin füzyon suretiyle "yamandıkları" hücrelerin sitoplazma membranlarında reseptör moleküllerinin, kendilerine özgü fonksiyonu yaptıkları (örneğin nikotinik reseptörün membranda, içindeki sodyum kanallarını açıp kapadığı ve beta-adrenerjik reseptörün adenilat siklaz enzimini aktive ettiği) gösterilmiştir. Böylece saf halde elde edilen proteinin, fonksiyon yapan bir reseptör olduğu kanıtlanabilir. Reseptör molekülleri üzerinde, ilaç moleküllerinin direkt olarak etkileştiği noktaların yani reseptör noktaların molekülün tümü değil, sadece ufak bir kısmı (örneğin yanyana iki amino asid rezidüsü gibi) olduğu sanılmaktadır. Bazı reseptörlerin subselüler efektör yapılarla ilişkileri 8. Konuda belirtilmiştir.

Ayrıca, trityum (^3H), ^{14}C veya ^{125}I ile işaretli özgül ligandlar kullanılarak yapılan **radyoligand bağlama** ve **otoradyografi** yöntemleri ile hücre homojenatlarında, hücre kültürlerinde veya dokulardaki hücrelerde reseptörlerin ayrıntılı bir şekilde incelenmeleri mümkün olmuştur. **Pozitron emisyon tomografisi (PET)** yöntemi ile beyin ve diğer organlardaki reseptörler canlı organizmada (in situ) incelenebilir.

Membran reseptörlerinin **radyoligand bağlama yöntemleri** ile incelenmesinde önce hücre homojenatından (süspansiyondan) membran kırıntılarını içeren fraksiyon ayrılır. Sitoplazmik reseptörlerin incelenmesi için ise, solübl reseptörü içeren fraksiyon ayrılır. Her iki durumda da, reseptörü içeren fraksiyon daha sonra, radyoligandın artan konsantrasyonları ile belirli bir temperatürde ve belirli bir süre inkübe edilerek, her bir konsantrasyondaki total bağlanma ve non-spesifik bağlanma (yüksek konsantrasyonda ortama konulan uygun bir soğuk ligand eşliğindeki bağlanma) ölçülür. Total bağlanmadan non-spesifik bağlanma çıkartılarak **spesifik bağlanma** hesapla bulunur. Buna ait değerler grafiklenerek **doygunluk (satürasyon) eğrisi** çizilir. Ayrıca ölçümler **Scatchard grafiğine** uygulanarak elde edilen eğride K_D yani ligand-reseptör kompleksinin denge durumundaki **disosiyasyon sabitesi** (ligandın yani ilacın reseptöre karşı afinitesinin göstergesidir) ve B_{maks} **(reseptör dansitesi)** değerleri hesaplanır. K_D operasyonel olarak inkübasyon ortamında bulunan reseptörlerin %50'sinin ligand tarafından işgaline olanak veren ligand konsantrasyonu diye tanımlanır. Ligand olarak kullanılan ilacın reseptöre afinitesi genellikle yüksek olduğu için K_D, genellikle **nanomolar düzeyde** bir konsantrasyondur. B_{maks} süspansiyon içindeki total proteinin mg'ı başına molar olarak reseptör proteini miktarını ifade eder; genellikle femtomol düzeyinde bir değerdir (bir mmol'un binde biri mikromol, onun binde biri nanomol, onun binde biri pikomol, onun da binde biri femtomol'dur). B_{maks} doku kitlesinin mg'ı başına da ifade edilebilir.

Belirli reseptörler, belirli hücre tiplerinde bulunurlar; bu nedenle belirli bir ilaç veya hormon ya da diğer etkin endojen madde sadece kendi reseptörlerinin bulunduğu belirli hücre tiplerini etkileyebilir. Hücrelerde belirli bir reseptör türü kısıtlı sayıda bulunur ve hücrede var olan makromoleküllerin sadece çok küçük bir bölümünü reseptör molekülleri oluşturur; örneğin memeli akciğerinden veya kurbağa eritrositlerinden hazırlanan hücre membranı kırıntılarında beta-adrenerjik reseptörlerin 1 mg total protein başına 50-500 fmol miktarında bulundukları saptanmıştır. buna göre, kaba bir hesapla ve diğer protein moleküllerinin reseptör proteinine eşit büyüklükte olduğunu varsaymak koşuluyla, hücre membranında yaklaşık olarak her 100.000 protein molekülünden sadece bir veya birkaç tanesi beta-adrenerjik reseptör proteinidir. Doğaldır ki, hücre membranında protein molekülleri yanında, onlardan çok daha fazla lipid molekülleri bulunur.

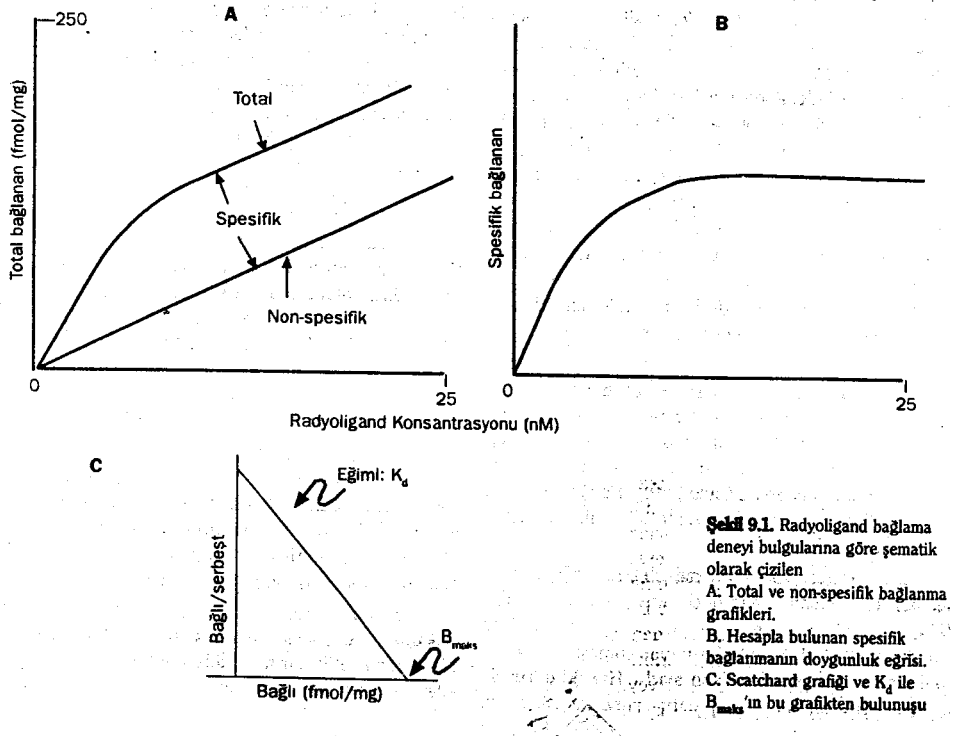
Hücredeki çeşitli protein türleri (bu arada enzimler) ve diğer makromoleküller için olduğu gibi, reseptörler için de sentez edilme ve yıkım sözkonusudur. Bu bakımdan belirli bir yapıdaki reseptör popülasyonu dinamik bir karakter gösterir; böylece yavaş veya hızlı cereyan eden reseptör **"turnover"** inden sözedilir.

Reseptör aktivasyonu, transmembranal sinyal transdüksiyonu ve reseptör-sonrası olaylar: Endojen etkin maddelerin ve ilaçların kendilerine özgü reseptörleri etkileyebilmeleri için, moleküllerinin onlarla temasa gel-

mesi veya kombinasyonu gerekir. İlaçlar, ister agonist ve isterse antagonist niteliğinde olsunlar, moleküllerinin reseptörlerle kombinasyonu, substrat ile enzimin kombinasyonuna benzer bir biçimde ve genellikle reversibl olarak **kitle etkisi kanununa** göre meydana gelir. Ancak, ileride ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, agonist ilaç molekülleri reseptörü aktive ettikleri halde, antagonist madde molekülleri reseptörü aktive edemezler. Hedef hücreleri, sitoplazma membranında konuşlandırılmış reseptörler (peptid hormon reseptörleri, adrenerjik ve muskarinik reseptörler gibi) aracılığı ile etkileyen agonistlerin, son etkisinin, başka bir deyişle **hücre yanıtının** (kasılma ve salgılama gibi) yeri hücre içindedir. Bu nedenle bu tür reseptör aktivasyonu ile oluşan sinyalin, membranda yerleşmiş **transmembranal transdükleme sistemleri** tarafından transdüklenmesi ve transdüklenen sinyalin, genellikle **ikinci ulaklar** (sAMP, sGMP, diasilgliserol, inozitol trifosfat ve Ca^{2+} iyonu gibi) şeklinde hücre içine girmesi gerekir. Transdükleme sistemleri, genellikle **reseptör, G proteini (düzenleyici protein) ve efektör makromolekül üçlüsünden oluşur;** reseptörler gibi, G proteinlerinin (G_s, G_i, $G_{q/11}$, G_o vb. gibi) ve efektör makromoleküllerin de (adenilil siklaz, fosfoinozitidaz yani fosfolipaz C, guanilil siklaz, iyon kanalı proteini ve transportör proteini gibi) çeşitli tipleri vardır. Transmembranal transdükleme sistemlerine 70. ve 76. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiş ve adrenerjik reseptörlerle ilgili transmembranal transdükleme sistemleri Şekil 70.9'da gösterilmiştir. Transdükleme sisteminin özel şekillerinden biri, reseptörün bir iyon kanalının intrinsik bir parçasını oluşturmasıdır; örneğin nikotinik asetilkolin reseptörleri, bazı yerlerdeki sodyum kanallarının bir bölümünü teşkil ederler.

Reseptör aktivasyonu ile meydana gelen sinyalin transmembranal transdüklenmesi sonucu oluşan ikinci ulaklar hücre içinde birbirini izleyen bir olaylar dizisini başlatır. Bunlara **reseptör-sonrası (post-reseptör) olaylar** adı verilir. bu olaylar hücrede gözlenen ve klasik farmakolojik yöntemlerle ölçülen son etki yani hücre yanıtı ile sonuçlanır. Söz konusu olaylar zincirinin "halkaları" halen az sayıda agonist için ve genellikle kısmen aydınlatılmıştır. Bunlardan biri beta-adrenerjik reseptör aktivasyonu sonucu oluşan glikojen yıkılmasıdır (bak. 76. Konu, Şekil 76.9). Aşağıda, ilaç (İ) ile reseptör (R) etkileşmesini izleyen post-reseptör olaylar ($X_1 \rightarrow X_n$) şematik olarak gösterilmiştir:

İ + R → İkinci ulak → X_1 → X_2 → X_3 → ... → X_n → Son etki (yanıt)



Şekil 9.1. Radyoligand bağlama deneyi bulgularına göre şematik olarak çizilen
A. Total ve non-spesifik bağlanma grafikleri.
B. Hesapla bulunan spesifik bağlanmanın doygunluk eğrisi.
C. Scatchard grafiği ve K_d ile B_{maks}'ın bu grafikten bulunuşu

Transdükleme ile ilgili olaylar da gerçekte post-reseptör olayların başlangıç kısmı olarak kabul edilebilir. Post-reseptör olaylardan oluşan zincir boyunca sinyal bir basamaktan diğerine geçerken etki **amplifiye** edilir; reseptörlerin fonksiyonlarından biri de, aktivasyonları sonucu oluşturdukları sinyali amplifiye etmeleridir. Örneğin bir beta-adrenerjik reseptörün aktivasyonu, ilk basamakta 10 tane G_s molekülünü aktive edebilir, bunların her biri 10 tane adenilil siklaz molekülünü aktive ederse ve onların her biri de bir etki kuvantumu ile 100 sAMP oluşturursa, başlangıç dönemindeki sinyal 10 x 10 x 100 = 10.000 kez amplifiye edilmiş olur. Daha sonraki basamaklarda etki bu biçimde amplifikasyona uğramakta devam eder.

Steroid hormonların, tiroid hormonlarının ve bunların etkilerini taklit eden hormonomimetik ilaçların etkilediği reseptörler hücre içinde (sitoplazmada ve özellikle çekirdekte) yerleşmiştir. **Steroid hormon reseptörlerinin** aynı genel yapı kalıbını gösteren fosfoproteinler olduğu ve moleküllerinde hormon (ilaç) -bağlayan alan ve DNA'ya-bağlanan alan adı verilen iki kritik bölgenin bulunduğu saptanmıştır. Söz konusu reseptörlerin aktivasyonu; kendilerine özgü genlerin düzenleyici bölgesindeki belirli DNA segmentleri ile etkileşmelerine ve genlerin transkripsiyonunu artırmalarına ve bazen de azaltmalarına yol açar (bak. 76. Konu).

İlaçlar, reseptör olmayan makromoleküllerle de reversibl bir biçimde kombine olabilirler, bu kombinasyon bir etkiye neden olmaz. Bu makromoleküllere **akseptör** adı verilir. (örneğin plazma albümin molekülleri gibi). Ayrıca, bazı dokularda ilaçla etkileşen, fakat etki oluşturmayan **"sessiz reseptör"** denilen bağlanma noktaları da bulunur.

İlaç moleküllerinin makromoleküllerle kombinasyonu aşağıdaki **bağ tiplerinden** biri veya birkaçı ile olur: van der Waals bağları, hidrojen bağları, iyonik bağlar ve iyon-dipol bağları. Kovalent bağlarla kombinasyon irreversibl bağlanmaya neden olur; ilaçların reseptörler ile bu tip bağla bağlanması olağan-dışı bir durum sayılır. İlaçlar reseptörlerle genellikle kovalent tip dışında kalan görece zayıf bağlarla bağlanırlar; bu durum bağlanmanın **reversibl olmasını** ve **kitle etkisi kanununa uymasını** sağlar.

Stereoizomerizm ve reseptörlerin stereoselektifliği: Organik kimyadan bilindiği üzere, dört farklı grup bağlanmış bir karbon atomu içeren maddelerin, biri diğerinin aynadaki görüntüsüne uyan veya sağ ve sol elin eldivenlerine benzeyen optikçe etkin iki **stereoizomeri** veya diğer adıyla **enantiomeri** vardır. Bu özelliği gösteren maddelere **kiral (chiral) maddeler** denilir ve söz konusu duruma **kirallik (chirality)** adı verilir. Kiral maddelerin stereoizomerleri dekstro (d veya +) ve levo (l veya -) izomerler diye adlandırılır. Dekstro ve levo ayrımı polarize ışığı çevirme yönüne göre yapılır. Stereoizomerlerin mutlak konfigürasyonuna göre S ve R enantiomerler ayırt edilir ve bunların her birinin polarize ışığı sağa veya sola döndürme olasılığı vardır. Dolayısıyla bir izomer örneğin R, R(+) ya da R(-) olabilir. Halen kullanılan ilaçların yaklaşık %25'i kiraldir. **Doğal maddeler** tek izomerden oluşur; örneğin bütün doğal amino asidler ve bütün doğal katekolaminler l şeklindedir. Buna karşılık pekçoğu **sentezle elde edilen ilaçlar,** eğer kiral iseler, her iki izomeri eşit miktarda içeren **rasemat** şeklindedirler ve o şekilde pazarlanmışlardır.

Stereoizomerler metabolizma hızları, farmakolojik etkinlikleri ve toksisiteleri bakımından fark gösterirler. Örneğin birçok ilacın etkin şekli l şekilleridir; d şekilleri etkisiz veya düşük etkilidir. Az sayıdaki bazı ilaçlarm d ve l şekilleri arasındaki etkinlik farkı kantitatif nitelikte değil, kalitatif niteliktedir; örneğin labetalol adlı bir antihipertansif ilacın bir izomeri alfa-adrenerjik reseptörleri, diğer bir izomeri ise beta-adrenerjik reseptörleri bloke eder. Propoksifenin, dekstro izomeri olan dekstropropoksifen morfin-benzeri analjezik etkinlik gösterdiği halde, levopropoksifen sadece antitusif (öksürük kesici) etkinlik gösterir. Fenfluramin'in dekstro izomeri (deksfenfluramin) beyinde serotonerjik etkinlik gösterir ve rasemik fenfluramin'in anorektik (iştah kesici) etkisinden sorumludur; halbuki levo izomeri dopaminerjik etkinlik gösterir ve iştah kesici değildir.

Stereoizomerlerin etkinlikleri arasındaki kantitatif fark genellikle hedef hücrelerdeki **reseptörlerin bunlara karşı afinitelerinin** farklı derecede olmasına veya başka bir deyişle reseptörün ilaç tarafından aktivasyonunun stereoselektif oluşuna bağlıdır. Bu nedenle, reseptörü ele ve ilacı eldivene benzetirsek reseptör ile uygun olmayan stereoizomer molekülü arasındaki ilişki bir elle diğer elin eldiveni arasındaki ilişkiye benzer. Stereoizomerlerden birinin ilacın terapötik etkinliğine katkısı az veya hiç olduğu ve bazen toksik nitelikte olduğu halde, ilaçların rasemat şeklinde yapılmasının nedeni, saf olarak tek bir stereoizomer içeren madde sentezinin veya gereksiz olan stereoizomerin karışımdan ayrılmasının üretim maliyetini çok fazla artırmasıdır.

İlaçları inaktive eden enzimler de stereoselektif olabilirler. örneğin verapamil'in daha aktif olan (-) izomeri, (+) izomerine göre karaciğer enzimleri tarafından daha hızlı inaktive edilir. Öte yandan, propranololun izomerleri arasındaki inaktivasyon hızı farkı verapamildekinin tersidir. Varfarin adlı antikoagülan ilacın çok daha etkin olan S izomerinin inaktivasyon hızı, daha az etkili R izomerininkine göre daha yüksektir. Stereoizomerler diğer ilaçlarla etkileşme bakımından da fark gösterebilirler. Örneğin artık kullanılmayan bir antiromatizmal bir ilaç olan fenibutazon, varfarin'in S izomerinin yıkımını inhibe eder, fakat R izomerinin yıkımını yapan enzimi indükliyerek onun yıkımını hızlandırır.

İLAÇ - RESEPTÖR ETKİLEŞMESİNE İLİŞKİN TEORİLER

İlaç moleküllerinin reseptör noktayı etkilemesi ile oluştuğu gözlenen etkinin türü ve şiddeti arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli teoriler vardır.

Bu teorilerin dayandığı deneysel bulgular genellikle **in vitro deneylerden (izole organlardan) elde edilmiştir.** İlaç-reseptör etkileşmesini kantitatif olarak incelemek için yapılan çalışmalarda in vivo deneyler tercih edilmez; çünkü bu durumda ilacın deney süresince plazma proteinlerine bağlanması ve eliminasyona maruz kalması, meydana gelen tesirin refleks etkiler tarafından bozulması ve deney ortamının anestezi ve dolaşım ve solunum bozukluğu gibi faktörlerle değiştirilmesi etraflı ve tutarlı bir incelemeyi zorlaştırır. İn vitro deneylerde bunlar söz konusu değildir.

Reseptör işgal teorisi: İlk kez Clark adlı bir araştırıcı tarafından ortaya atılmıştır (1937). Buna göre, ilacın reseptörlerle bağlanması, substratın enzim moleküllerine Michaelis-Menten kinetiğine göre bağlanmasına veya Langmuir tarafından tanımlanan gazların katı yüzeyler üzerine tek tabaka halinde adsorpsiyonu olayına benzer. Bütün bu olaylar **kitle etkisi kanunu**na uyan bir biçimde oluşurlar:

İlaç + reseptör $\rightleftharpoons$ ilaç - reseptör kompleksi

Reseptörlerin yakınındaki yani **biyofazdaki** ilacın molar konsantrasyonunu [İ], ilaçla kombine reseptörlerin toplam reseptör sayısına oranını r ve toplam reseptör sayısını bir birim (1) olarak kabul ederek, yukarıdaki denklem şu şekilde yazılabilir:

$$[İ] + (1-r) \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} r$$

Burada k_1, asosiyasyon (birleşme) hız sabitesi ve k_2, disosiyasyon (ayrışma) hız sabitesidir. Denge halinde asosiyasyon hızı ile disosiyasyon hızı birbirine eşit olduğundan:

$k_1 \cdot [İ] \cdot (1-r) = k_2 \cdot r$ olur. (1)

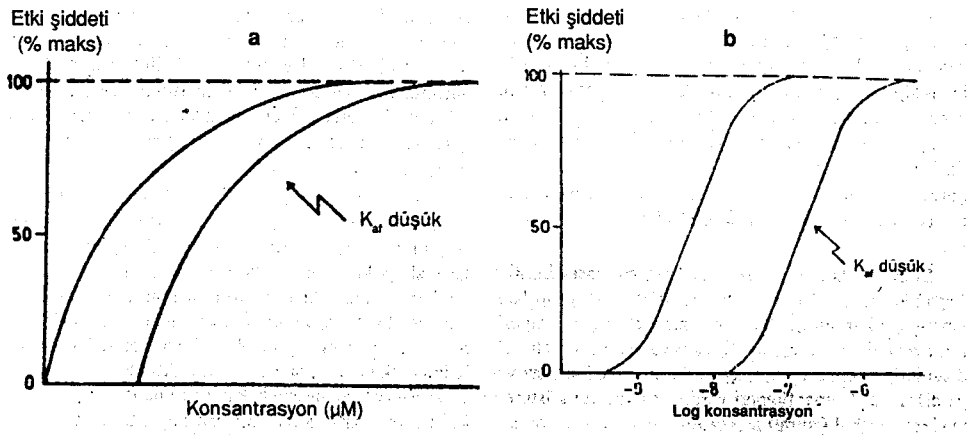
k_2 ve k_1 sabiteleri birbirine oranlanarak **denge disosiyasyon sabitesi** ya da kısaca disosiyasyon sabitesi veya denge sabitesi diye adlandırılan ve K_D simgesi ile gösterilen sabite aşağıdaki eşitliğe göre tanımlanır:

$$K_D = \frac{k_2}{k_1}$$

Yukarıdaki denge durumunu gösteren 1 numaralı denklemi yeniden düzenleyerek aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$\frac{k_2}{k_1} = \frac{[İ].(1-r)}{r} = K_D \qquad (2)$$

K_D'nin tersi **afinite sabitesi**dir ve K_{af} ile gösterilir: $K_{af} = 1/K_D$. Bu duruma göre ilacın K_D'si ne kadar düşükse, reseptöre olan afinitesi o kadar yüksektir. K_D, enzim kinetiğindeki Michaelis-Menten sabitesi olan K_m'nin analoğudur. İlaç-reseptör etkileşmesi ile etki şiddeti arasındaki ilişkileri gösteren denklemlerde önemli bir değişken olan **afinitenin ölçüsü** olarak K_{af} yerine, K_D'nin kullanılması tercih edilir; bunun nedeni K_D'nin biriminin, konsantrasyon birimi (mol/litre veya M) olmasıdır.



Şekil 9.2. Reseptöre afiniteleri farklı iki ilacın **a)** molar konsantrasyonu ile etki şiddeti arasındaki hiperbolik ilişki. **b)** log (molar konsantrasyon) ile etki şiddeti arasındaki sigmoid ilişki.

Reseptör işgal teorisine göre meydana gelen yanıtın (etkinin) şiddeti, işgal edilen reseptörlerin oranı (r) ile doğru orantılıdır. Eğer incelenen dokuda belirli bir ilaç için varolan reseptörlerin tümü bu ilacın molekülleri tarafından işgal edilmiş ise **maksimum etki** oluşur. Reseptörlerin %50'si ilaç molekülleri tarafından işgal edilmişse (r = 0.5), ilacın oluşturduğu etki maksimum etkinin yarısı kadardır.

Tüm reseptörler işgal edildiği zaman meydana gelen maksimum etki E_{maks} ile ve ilacın [İ] konsantrasyonunda uygulanması halinde reseptörlerin r oranında işgali sonucu oluşan etkinin derecesi E ile gösterilirse, reseptör işgal teorisine göre:

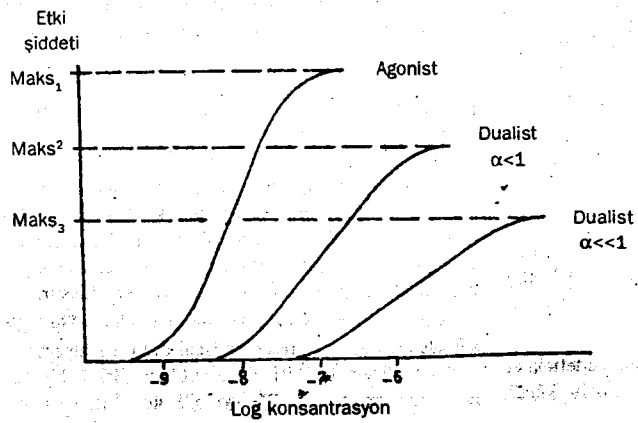
$E/E_{maks} = r$ olur.

Yukarıdaki (2) numaralı denklemi r'ye göre (yani r bir tarafta olacak şekilde) çözersek aşağıdaki denklem elde edilir:

$$r = \frac{[İ]}{[İ] + K_D} \qquad (3)$$

Bu, denklem **Hill-Langmuir denklemi** diye bilinir. Denklem geçen yüz yılın başlarında ilaç konsantrasyonu ile denge durumundaki reseptör işgal oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen A.V. Hill tarafından ortaya atılmıştır. Birkaç yıl sonra, I. Langmuir adlı ve gazların metal yüzeyine tek tabaka halinde bağlanması (adsorpsiyonu) olayını tanımlayan araştırıcı yukardakinin tıpkısı olan denklemi (**Langmuir adsorpsiyon** izotermi diye adlandırılır) ortaya atmış ve denklem bu iki adla birlikte anılır olmuştur. Denklemi sadeleştirmek için pay ve paydayı [İ] ile bölersek ve r yerine E/E_{maks} değerini koyarsak aşağıdaki denklem elde edilir:

$$\frac{E}{E_{max}} = \frac{1}{1 + (K_D / [İ])}$$



Şekil 9.3. Agonist ilaç ve dualist ilaçların "log konsantrasyon-etki" eğrilerinin karşılaştırılması (Konsantrasyon 10 tabanına göre üs değerleri ile yatay eksende gösterilmiştir).

Bu denkleme göre E/E_{maks}, bağımsız değişken olan ortamdaki ilaç konsantrasyonunun ([İ]'nin **hiperbolik bir fonksiyonu**dur. Eğer maksimum etkinin yüzdesi olarak ifade edilen **etki şiddeti** dikey eksende ve ortamdaki **ilaç konsantrasyonu** yatay eksende gösterilir ve bu iki parametre arasındaki ilişkinin grafiği çizilirse bir **hiperbol** ortaya çıkar (Şekil 9.2a). Denkleme göre, [İ] = K_D olduğu zaman etki, maksimumun %50'si kadardır. Başka bir deyişle K_D, maksimum yanıtın %50'sine eşit etki oluşturan yani mevcut reseptörlerin %50'sinin işgaline olanak veren **molar ilaç konsantrasyonu**na eşittir (dokuda yedek reseptörlerin bulunmaması koşuluyla). Örneğin ortamdaki ilaç konsantrasyonu 1μM (mikromolar) iken reseptörlerin %50'si işgal ediliyorsa K_D=1μM'dir.

Bir ilacın afinitesi (K_{af}) diğerine göre daha düşükse başka bir deyişle K_{af}'ın tersi olan K_D'si büyükse, bu ilacın ikinci ilacınkine eşit etki yapabilmesi (başka bir deyişle onun işgal ettiğine eşit reseptör işgal edebilmesi) için, ortamda daha yüksek molar konsantrasyonda bulunması gerekir. Örneğin K_D'si 1 nanomolar (nM) olan bir ilacın yaptığı etkiye eşit etki yapabilmesi için, K_D'si 1 μM olan ilacın 1000 kez daha yüksek konsantrasyonda ortamda bulunması gerekir.

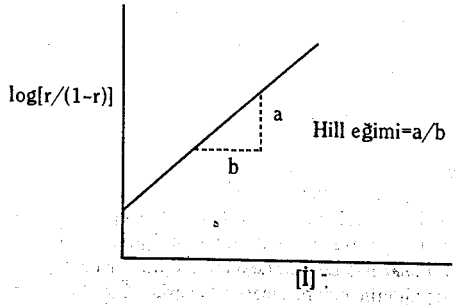
Yatay eksende konsantrasyonun logaritması gösterilirse (başka bir deyişle, grafik semi-logaritmik kağıda çizilirse), **sigmoid (S şeklinde) bir eğri** elde edilir (Şekil 9.2b). Bu eğrinin maksimumun yaklaşık %20'si ile %80'i arasındaki kısmında ilişkinin **lineer** olduğu görülür.

Yukarıda 2 numaralı denklemi yeniden düzenlersek aşağıdaki denklem elde edilir:

$$\frac{r}{1-r} = \frac{[İ]}{K_D}$$

İki tarafın logaritması alınırsa şu eşitlik ortaya çıkar:

$\log[r/(1-r)] = \log [İ] - \log K_D$



Şekil 9.4. Hill grafiği

Bu denkleme dayanarak log[r/(1-r)]'nin ortamdaki ilaç konsantrasyonuna log[İ]'ye göre grafiği çizilirse eğimi birim (1) olan bir doğru elde edilir. Bu grafiğe **Hill grafiği** denilir. Gerçekte doğrunun eğimi her zaman birim olmaz; bu eğime **Hill katsayısı** veya **Hill eğimi** denilir ve n_H simgesi ile gösterilir.

Modifiye reseptör işgal teorisi: Bazı ilaçların bir dokuda mevcut kendine özgü reseptörlerin tümünü işgal etmesine karşın aynı reseptör üzerinden etki yapan diğer bir ilacın yaptığı maksimum etkiyi meydana getiremediğinin deneysel olarak gözlemlenmesi, reseptör işgal teorisinin yetersizliğini ortaya koymuştur. Bu durum, Ariens (1954) tarafından, modifiye reseptör işgal teorisinin ortaya atılmasına yol açmıştır. Buna göre, önceki teoride olduğu gibi, maksimum etki meydana gelmesi için tüm reseptörlerin işgali gerekir ve etki şiddeti işgal oranı ile orantılıdır; ancak aynı reseptöre etki yapan ilaçların etkinliği ve dolayısıyla E_{maks} değeri farklıdır. Bu teoriye göre etkinliğin ölçüsü **"intrinsik etkinlik"** tir ve α ile simgelendirilir. En etkin ilacın **(tam agonist** veya kısaca **agonistin)**, intrinsik etkinliği birim kabul edilir (α = 1). Etkinliği daha az olan ilaçların α değeri 1'den küçüktür; bunlara bu teoriye göre **dualist** adı verilir. α değeri sıfır olan bir ilaç ise **antagonist**tir. Antagonist ilaç, direkt bir etki oluşturmaz, fakat reseptörleri kapattığı için agonist veya dualistin etki yapmasını engeller.

Dualist bir ilacın α değeri aşağıdaki formüle göre bulunur:

$$\alpha = \frac{\text{Dualistin } E_{maks}\text{'ı}}{\text{Agonistin } E_{maks}\text{'ı}}$$

Bu teoriye göre, oluşan etkinin şiddeti, ilacın α değeri ile ilacın uygulandığı konsantrasyonda işgal ettiği reseptör oranının çarpımına eşittir.

Etki = α .r

α değeri yüksek olan bir ilaç belirli bir şiddetteki etkiyi, bu değeri düşük olan bir ilaca göre, **daha küçük oranda** (dolayısıyla daha az sayıda) **reseptör işgal etmek suretiyle** oluşturabilir. Agonist, dualist ve zayıf bir dualistin konsantrasyon-yanıt eğrileri Şekil 9.3 'te gösterilmiştir.

Söz konusu teoride dualist ilaç, aşağıda açıklanan biyolojik stimulus teorisindeki parsiyel agonistin eşdeğeridir. Ancak iki teori arasında önemli bir fark vardır; şöyle ki, reseptör işgal teorisi ve onun modifiye şekli yedek reseptörlerin varlığını öngörmez. Bu nedenle yukarıda belirtilen matematiksel ifadeler yedek reseptörlerin bulunmaması koşuluyla geçerlidir.

Dualist ilaç **iki yönlü etkinlik** gösterir. Şöyle ki, tek başına uygulandığında reseptörü aktive eder ve etki oluşturur; fakat α değeri daha yüksek olan veya tam agonist olan bir ilaçla birlikte uygulandığında ise onun yaptığı etkiyi azaltır yani antagonize eder, dualiste **parsiyel agonist** adı da verilir. Ayrıca dualist ilaç şu nedenle de "dualist" tir: α değeri daha yüksek olan bir ilacın yüksek dozda oluşturduğu etkiyi antagonize ettiği halde bu ilacın düşük dozda uygulanması sonucu oluşturduğu zayıf etkiyi antagonize etmez, aksine biraz artırır yani antagonizma yerine sinerjistik etkileşme gösterir.

Moleküler düzeyde tam agonistin ve parsiyel agonistin reseptörle etkileşmesi arasındaki farkın ne olduğu henüz ortaya çıkarılmamıştır. Hipotetik olarak parsiyel agonistin, hücre membranındaki reseptörün konformasyonunda yaptığı değişikliğin, reseptörler ile **G proteini molekülleri** veya **efektör makromolekküller** arasında tam verimli bir **kenetlenmeye** olanak vermediği kabul edilmektedir. Tam agonistin reseptörde yaptığı konformasyon değişikliği ise en verimli kenetlenmeye olanak verir. Bu görüşe göre antagonist ilaç reseptöre sadece bağlanır, fakat konformasyon değişikliği veya kenetlenmeye yol açmaz.

Stephenson'un biyolojik stimulus teorisi: Modifiye reseptör işgal teorisine göre, ilacın maksimum etki yapması için uygulandığı dokuda reseptörlerinin tümünü işgal etmesinin gerektiği ve etkinin (yanıtın) işgal edilen reseptör sayısı veya oranı ile lineer olarak orantılı olduğu yukarıda belirtilmişti. 1956'da Stephenson adlı bir İngiliz araştırıcı bu varsayıma aykırı düşen birçok deneysel bulguyu yayımladı. Bu bulgulara göre yüksek etkinlikli bir ilaç belirli bir dokuda kendine özgü reseptörlerin tümünü işgal etmeksizin maksimum etki oluşturabilir. Ayrıca, etki, reseptör işgal oranı ile lineer olarak orantılı değildir. Bu deneysel bulgulara dayanarak adıgeçen araştırıcı biyolojik stimulus teorisini ortaya atmıştır.

Buna göre meydana gelen etkinin şiddeti, **biyolojik stimulus** (S) ile veya reseptör işgal oranı ile hiperbolik yani non-lineer bir biçimde orantılıdır. Belirli bir **ilaç konsantrasyonunun yaptığı biyolojik stimulus,** ilaç molekülünün intrinsik etki gücünün veya reseptör molekülünü aktive etme yeteneğinin bir ölçüsü olan **etkililik** (efikasite, "efficacy", e) değeri ile o konsantrasyonda işgal ettiği **reseptör oranının** (r) çarpımına eşittir. Buna göre **etki şiddeti, S** değerinin fonksiyonu olarak aşağıdaki matematiksel formülle gösterilebilir:

Etki (E/E_{maks}) = f (S) = f(e.r)

Bu teorideki e, Ariens'in teorisindeki intrinsik etkinlik kavramına benzer; fakat e'nin değeri 1'den büyük olabilir ve bazı yüksek etkinlikli agonistlerin e değeri birkaç yüz gibi büyük bir değere ulaşabilir. S ile etki arasındaki kantitatif ilişkiyi belirlemek ve stimulusu birimlendirmek için izafi olarak, yüksek etkinlikli bir ilacın yaptığı maksimum etkinin %50'sine eşit bir etki oluşturan ve aynı reseptörü etkileyen herhangi bir ilacın o konsantrasyonunun yaptığı biyolojik stimulus miktarı 1 olarak (S = 1) kabul edilir. İlacın e değerine göre, ilacın, maksimum etki meydana getiren en düşük konsantrasyonda (başka bir deyişle maksimum etki yapmak için ancak yeterli konsantrasyonda) işgal ettiği reseptör oranı kestirilebilir. Örneğin e değeri 100 olan bir ilaç belirli bir dokuda 10 birimlik bir biyolojik stimulusla maksimum etki oluşturuyorsa, S = e.r formülüne göre r = S/e olduğu için, reseptörlerin %10'unu (r=0.1) işgal ederek maksimum etki oluşturur. İlaçların e değeri Stephenson (1956)'nın tanımladığı yöntemlerle deneysel olarak kestirilebilir.

Yüksek etkinlikli, dolayısıyla yüksek efikasiteli ilaçların, maksimum etki oluşturan en düşük konsantrasyonu ortamda bulunduğu zaman, incelenen dokuda işgal edilmeden kalan reseptörlere **yedek reseptörler** veya **reseptör rezervi** denilir. Böyle bir ilacın ortamdaki konsantrasyonu, ancak maksimum etki oluşturan düzeyin üstüne çıkarılırsa ilaç daha fazla reseptör işgal eder, fakat etkiyi değiştirmez.

Belirli bir dokuda belirli bir reseptör türünün tümünü işgal etmeksizin maksimum etki oluşturabilen ilaçlara, sözkonusu teoriye göre **agonist ilaçlar** denir. Aynı reseptör türünü etkileyen fakat düşük etkinlikli (düşük efikasiteli) olan ve reseptörlerin tümünü işgal ettiği halde meydana getirdiği maksimum etkisi yüksek etkinlikli ilaçların maksimum etkisinden daha düşük olan ilaçlara **parsiyel agonist** adı verilir.

Reseptörlere irreversibl olarak bağlanarak non-kompetitif antagonizma oluşturan ilaçlar, parsiyel agonistlerin maksimum etkilerini daima azaltırlar. Halbuki bu tür antagonistler düşük konsantrasyonları ile, agonistlerin doz-cevap eğrilerini, kompetitif antagonist ilaçlarmış gibicesine, maksimum etkiyi pek azaltmadan sağa kaydırırlar. Ancak yedek reseptörleri tamamiyle kapatan daha yüksek konsantrasyonlarda, non-kompetitif antagonistler, agonistin maksimum etkisini de azaltmaya başlarlar.

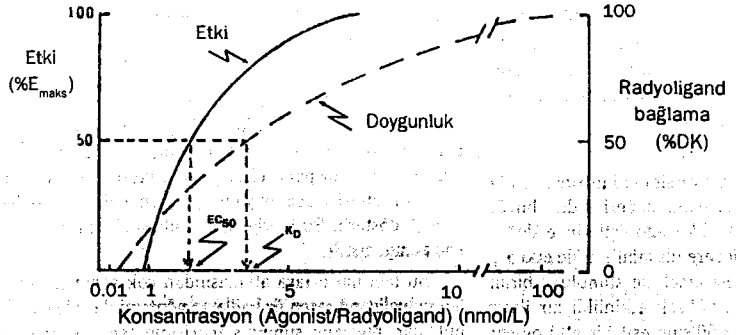
Parsiyel agonist, etkilediği reseptörleri içeren bir dokuda veya izole organda kendi başına zayıf bir etki yapar, bu bakımdan onun zayıf bir agonist olduğu söylenebilir. Öte yandan parsiyel agonist, yüksek etkinlikli bir agonistin etkisini azaltır yani aynı zamanda antagonist özelliği gösterir. Bu teoriye göre efikasitesi sıfır olan bir ilaç **antagonisttir.**

Bu teorinin ortaya atılmasından çok sonra geliştirilen **radyoligand reseptör bağlama yöntemi** ile elde edilen bulgular, biyolojik stimulus teorisinin temel kavramlarından birini oluşturan yedek reseptörlerin varlığını somut olarak ortaya koymuştur. Bu yöntemle belirli bir izole organda (örneğin izole kalp kasında) varolan belirli bir reseptör türü, o reseptöre özgü olan ve radyoizotopla işaretlenmiş bulunan bir ilaçla (radyoligandla) işaretlenir; ilacın hangi konsantrasyonunda reseptörlerin tümünün ilaç molekülleri tarafından kapatıldığı **(reseptör doygunluk konsantrasyonu),** ayrıca dokudaki **reseptör konsantrasyonu** (özel deyimi ile **reseptör dansitesi)** ve ilaç-reseptör kompleksinin **disosiyasyon sabitesi (K_D)** saptanabilir*. K_D, dokudaki reseptörlerin %50'sini işgal etmek için gereken **(yarı-maksimal işgal yapan)** ilaç konsantrasyonuna eşittir. Aynı dokuda farmakolojik deneyler yapılarak, aynı agonist ilacın maksimum etki (E_{maks}) oluşturmak için ancak yeterli olan konsantrasyonunu (C_{maks}'ı) ve E_{maks}'ın %50'sine eşit bir **etki** oluşturan ilaç konsantrasyonunu (yani EC_{50}'yi) saptamak mümkündür. EC_{50}'ye medyan etkin konsantrasyon veya daha anlamlı bir deyimle yarı-maksimal etki yapan konsantrasyon denir. **Reseptör işgal teorilerine göre** ilacın reseptör doygunluk konsantrasyonu ile C_{maks}'ın ve K_D ile EC_{50}'nin veya diğer adıyla K_A'nın, bazı özel durumlar hariç, eşit olması gerektiği halde birçok dokuda yedek reseptörlerin varlığı nedeniyle EC_{50} (veya K_A), K_D'den, C_{maks} ise reseptör doygunluk konsantrasyonundan **daha düşük** bulunmuştur (Şekil 9.5). **Bu düşüklüğün derecesi** yedek reseptörlerin, tüm reseptör sayısına oranı ile doğru orantılıdır.

Sözkonusu ilişkileri açıklamak için aşağıdaki kavramsal örnek verilebilir:

Eğer agonist bir ilaç, reseptörlerin %20'sini işgal ederek maksimum etkisini oluşturuyorsa, reseptörlerin %80'i yedek reseptörlerdir. Çoğu zaman geçerli olmamakla beraber işgal ile etki arasında lineer bir ilişki varsa, bu durumda reseptörlerin %10'unu işgale yeten konsantras-

* Radyoligand deneylerinde hem agonist, hem de antagonistin reseptörle yaptığı kompleksin disosiyasyon sabitesi için K_D simgesi kullanılır; farmakoloji deneylerinde bulunan agonist ilaç-reseptör kompleksinin disosiyasyon sabitesi K_A, antagonist ilacın reseptörle yaptığı kompleksin disosiyasyon sabitesi ise K_B simgesi ile gösterilir.



Şekil 9.5. Yedek reseptör varlığında, agonist bir ilacın in vitro farmakolojik deneylerle bulunan **doz-yanıt eğrisi** (kesiksiz çizgi) ve radyoligand bağlama yöntemi ile bulunan **reseptör doygunluk eğrisi** (kesikli çizgi). DK-Doygunluk konsantrasyonu (diğer kısaltmalar için metne bakınız).

yon, EC_{50} veya K_A'ya eşittir; fakat ilaç, radyoligand bağlama yöntemi ile bulunan K_D'ye eşit konsantrasyonda uygulanırsa tüm reseptörlerin %50'sini işgal eder. Noradrenalinin tavşan aortasındaki kasıcı etkisi ile ilgili bir araştırmada EC_{50} yaklaşık 22 nM (nanomolar) ve K_D ise 339 nM olarak bulunmuştur; EC_{50} ile reseptörlerin yaklaşık %6'sının işgal edildiği kestirilmiştir.

Yukarıda sözü edilen 3 teoriye göre etki şiddeti (maksimumun yüzdesi olarak) yani yanıt ile işgal oranı arasındaki ilişki Şekil 9.6'da karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

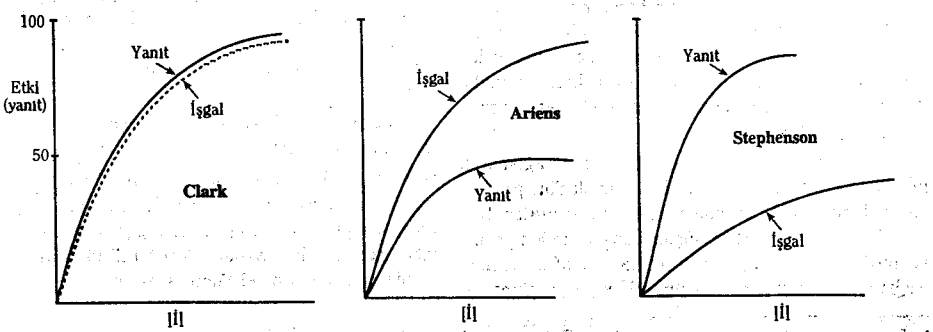
Furchgott'ın modifiye biyolojik stimulus teorisi: Fruchogtt (1966), biyolojik stimulus teorisini doğruladı, daha önce Nickerson (1949) tarafından geliştirilen irreversibl reseptör antagonistlerini kullanarak birçok agonistin denge disosiyasyon sabitesini saptadı ve adıgeçen teoriyi modifiye etti. Bu araştırıcıya göre, Stephenson'un tanımladığı etkililik (e), gerçekte intrinsik etkililik (ε) ile ilacın etkilediği dokudaki aktif reseptör molar konsantrasyonunun (R_T)çarpımına eşittir ($e=\varepsilon . [R_T]$). O halde etkililik tümüyle ilaca bağlı bir parametre değildir; fakat **intrinsik etkililik** öyledir. Etkililik ilaca özgül e yanında, dokudaki reseptör sayısına, reseptör rezervine ve o dokuda işgal ile yanıt arasındaki (moleküler mekanizma bağlamında reseptör ve efektör molekülleri arasındaki) kenetlenmenin verimliliğine (efficiency) bağlıdır. İntrinsik etkililik ilaç molekülünün, belirli bir reseptörü etkilerken, stimulus oluşturma yeteneğinin bir göstergesidir.

Paton'un hız teorisi: Yukarıda sayılan teoriler aralarındaki farklara karşın, etki için reseptörlerin işgalini öngörürler. 1961'de Paton tarafından ortaya atılan teoriye göre etki oluşması için reseptörün işgali değil, ilaç moleküllerinin reseptör moleküllerine vurup ayrılması gerekir. Diğer teorilerin öngördüğü gibi reseptörler ilaç molekülleri tarafından işgal edilip o durumda kalırlarsa, hız teorisine göre başlangıçta çok kısa bir etki meydana gelir; fakat sonra bu etki derhal kaybolur.

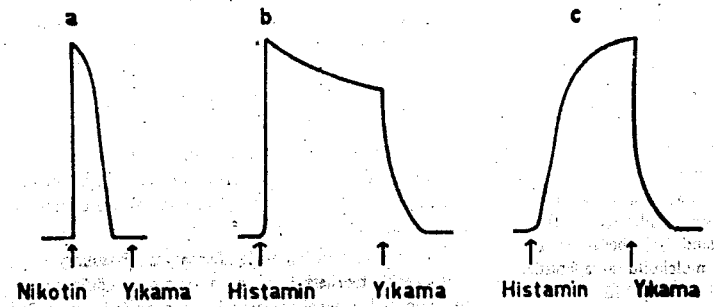
Hız teorisine göre ilacın yaptığı etkinin şiddeti, ilaçla reseptör arasındaki **asosiyasyon hızı** ile, diğer bir deyişle birim zaman zarfında ilaç moleküllerinin reseptöre vurma sayısı ile orantılıdır. Bu, aşağıdaki formül ile gösterilir.

Etki şiddeti (E) = F.A

Burada F, etki ile stimulus arasındaki orantı faktörü



Şekil 9.6. Clark, Arien ve Stephenson teorilerine göre agonist ilaç konsantrasyonu [İ] ile yanıt (etki şiddeti) arasındaki ilişkilerin karşılaştırılması (Ariens teorisi ile ilgili şekilde ilacın parsiyel agonist olduğu farzedilmiştir).



Şekil 9.7. İzole organ banyosu içindeki kobay barsağı üzerinde: a) Nikotin'in yaptığı kasılmanın, b) Histamin'in yaptığı kasılmanın, c) Modifiye işgal teorisine göre histamin'in yapması beklenen kasılmanın şematik profili.

ve A, asosiyasyon hızıdır. Teoriye göre her bir vuruş (asosiyasyon) bir **stimulus kavuntumunu** oluşturur. İlaç moleküllerinin birim zaman zarfında oluşturdukları stimulus kuvantumlarının sayısı, ölçülen etkinin (örneğin kasılmanın) büyüklüğünü belirler.

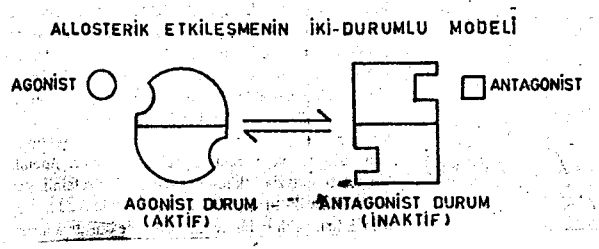
Aslında, asosiyasyonun ve dolayısıyla etkinin sürdürülmesi için reseptöre vuran molekülün **hemen reseptörden ayrılması (disosiye olması)** gerekir ki, her bir reseptör mümkün olduğu kadar uzun bir süre açık kalsın, böylece birim zaman zarfında daha fazla sayıda molekül vursun ve stimulus kuvantum sayısı artsın. Bundan dolayı hız teorisine göre etki şiddetinin ve ayrıca bir ilacın tam agonist, parsiyel agonist veya antagonist olmasının **saptayıcısı (determinantı) disosiyasyon hız sabitesi (k_2)'dir.**

Söz konusu teoriye göre agonist ile antagonist arasındaki temel fark, disosiyasyon hız sabitesinin (k_2) değeri bakımındandır. Etkin bir agonistin k_2 değeri yüksektir; böyle bir ilacın molekülleri reseptörle asosiyasyon yaptıktan sonra hemen ayrılacağından herhangi bir anda serbest reseptörlerin oranı yüksek olacaktır. Böylece ilaç moleküllerinin reseptörlere vurabilmesi olasılığı artacaktır. k_2 değeri düşük olan ilaç parsiyel agonist veya antagonisttir. Böyle bir ilaç reseptöre vurduktan sonra hemen ayrılamayacağı için arkadan gelen ilaç moleküllerinin vurma şansı azalacaktır. k_2 değeri çok küçük ise reseptörler böyle bir ilaç tarafından tamamiyle işgal edilmiş olarak kalırlar ve agonistin etki yapmasına olanak bırakılmamış olur. Böyle bir ilaç tam antagonisttir.

Hız teorisine göre k_1'in (asosiyasyon hız sabitesinin) k_2'ye oranı ilacın reseptöre afinitesini belirler. k_2 ise ilacın stimülan özelliğinin bir göstergesidir ve daha önceki teorilerde geçen intrinsik etkinlik ve etkililiğe eşdeğerdir.

Bu teori bazı deneysel gözlemleri diğer teorilere göre daha iyi açıklar (bak. 8. Baskı 1. Cilt s.91). Bazı ilaçlar (örneğin nikotin) uygulandığında hücrede kısa süren bir etki (eksitasyon) meydana getirir; sonra etki kaybolur. Hız teorisi bu durumu, ilacın k_2 değerinin düşüklüğü ile açıklar. Başlangıçta bütün reseptörler serbest olduğu için ilaç molekülleri reseptörlere vururlar, fakat oradan ayrılamayacakları için ortamdaki serbest ilaç moleküllerinin reseptörlere vurmalarına olanak kalmaz. böylece ani bir etki meydana gelir, fakat gerisi gelmez (Şekil 9.7a). İşgal teorilerine göre, in vitro deneylerde etki meydana geldikten sonra etkinin büyüklüğü, ilacın ortamdaki konsantrasyonu değişmediği sürece aynı kalmalıdır. Fakat çoğu zaman böyle olmaz. Başlangıçta büyük bir etki oluşur ve sonra etkinin büyüklüğü hemen azalmaya başlar ve nihayet bir "plato" düzeyinde kalır. Bu durum, hız teorisine göre başlangıçta reseptörlerin tümünün serbest vuruşa elverişli olması fakat, daha sonra bir denge oluşması sonucu, serbest reseptör oranının belirli bir değere düşmesi ile açıklanır (Şekil 7b). 10. Konuda belirtilen taşifilaksi olayı da hız teorisi ile açıklanabilir. Şöyle ki ilacın kısa intervallerle peşpeşe verilmesi durumunda, bir dozun etkisi görünüşe göre ortadan kalktığında ilaç molekülleri reseptörlerden tamamiyle ayrılmamışlardır. Daha sonraki doz verildiğinde ilaç moleküllerinin vuracağı reseptör sayısı azalmış durumda olduğundan etki de azalacaktır.

Allosterik etkileşme teorisi: Enzim kinetiği ile ilgili incelemeler sonucu bazı ilaçların enzimin substratının bağlandığı



Şekil 9.8. Reseptörün iki-durumlu modeli. Agonistler sadece soldaki duruma bağlanabilirler, antagonistler ise sağdaki duruma bağlanabilirler. Ortamda ilaç yokken reseptör daha az iç-enerji gerektiren sağdaki durumdadır. Ortama agonistin ilavesi iki durum arasındaki dengeyi bozar. Antagonistin ilavesi reseptörü sağdaki duruma stabilize eder; bu sırada, ortama agonist ilave edilirse pek etkili olmaz.

aktif merkeze bağlanmaksızın, onun yakınına (allosterik noktaya) bağlanarak, bu merkezin konformasyonunu bozdukları ve onun substrata karşı afinitesini değiştirdikleri açık olarak gösterilmiştir. Enzimin aktif merkezinin konformasyonunda böylece meydana getirilen ve enzimolojide **allosterik değişim** adı verilen bu olaydan esinlenerek ilaç reseptörleri ile ilgili allosterik etkileşme teorisi ortaya atılmıştır.

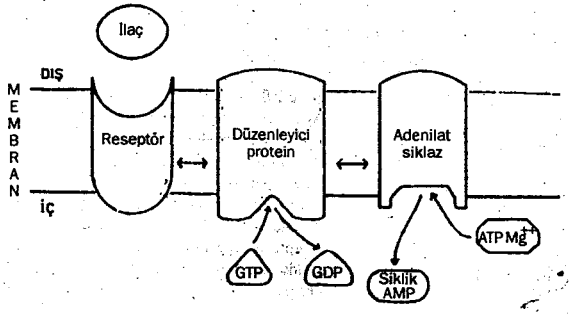
Bazı istisnalar dışında çeşitli ilaç gruplarında (kolinerjik ilaçlar, dopaminerjik ilaçlar ve serotonerjik ilaçlar gibi) agonist ilaçlar ile antagonist ilaçlar arasında yapı-benzerliği zayıftır. Agonistler genellikle daha ufak moleküllü, antagonistler ise daha hidrofobik ve daha cüsseli moleküllüdürler. Bu durum şimdiye kadar belirtilen teorilerde bir gerçek olarak kabul edilen agonistin ve antagonistin aynı yere bağlanması varsayımı üzerinde ciddi kuşkular uyandırmıştır. Allosterik etkileşme teorisine göre antagonistler reseptör molekülünde agonistin bağlandığı noktaya bağlanmazlar, onun yanındaki bir noktaya bağlanarak agonisti bağlayan allosterik noktanın konformasyonunu bozarlar ve onun agoniste afinitesini azaltırlar; bu durumda agonist ilaç, reseptörüne bağlanamaz. Özetlemek gerekirse agonist ve antagonist reseptör molekülünde farklı yerlere bağlanır, fakat aynı anda ikisi birden bağlanmaz. Birinin bağlanması diğerinin bağlanmasını engeller.

İşgal – aktivasyon teorisi: İşgal teorisinin başka türlü bir modifikasyonudur. Bu teoriye göre etki oluşması için ilaçla reseptörün bağlanması gerekir, fakat yeterli değildir; ayrıca aktive edilmiş olması da gerekir.

$$İ + R \rightleftharpoons İR \rightleftharpoons İR^*$$

(burada İR* işgal edilmiş reseptörün aktive edilmiş olduğunu gösterir).

Reseptör aktivasyonunun del Castillo–Katz modeli adı da verilen bu teoriye göre, işgal edilmiş reseptörün iki durumu olan inaktif durum (İR) ve aktif durum (İR*) birbirine dönüşebilirler; ilaç etkisi altında birbiri ile denge halindedirler. İlacın etki şiddeti bu dengenin durumuna bağlıdır; İR*/İR oranı yükseldikçe etki şiddeti artar. İlacın agonist, parsiyel agonist veya antagonist nitelikte olmasına göre denge İR* veya İR lehine bozulur. Tam agonist, dengenin İR* yönüne kaymasına ve parsiyel agonist İR yönüne kaymasına neden olur. Parsiyel agonistin etkisi altında reseptörlerin büyük kısmı İR durumunda ve küçük bir kısmı İR* durumundadır. Tam agonistin etkisi altında ise bunun tersi geçerlidir. Antagonist ilacın etkisi altında reseptörlerin tümü İR durumundadır.



Şekil 9.9. Reseptör, düzenleyici alt-birim (G proteini) ve katalitik alt-birimden oluşan reseptör-efektör sistemi. Mobil reseptör hipotezine göre bu üç alt-birim birbirinden bağımsızdır. İlaç tarafından aktive edilen reseptör ile önce düzenleyici alt-birim kenetlenir ve bu alt-birim aktive edilir; sonra aktive edilmiş bu alt-birim katalitik alt-birim ile kenetlenir. Düzenleyici alt-birimin aktive edilip kenetlenebilmesi için GTP (guanozin trifosfat) ile bağlanması gerekir. Sözü edilen kenetlenmeler, hipoteze göre çok kısa süreli (vurma şeklinde) olur; düzenli ve sürekli olarak tekrarlanır. Adenilil (adenilat) siklazla etkileşen düzenleyici proteinin gerçekte en az iki türü (G_s ve G_i) vardır, konuyu basitleştirmek için şekilde bu ayrım üzerinde durulmamıştır.

İki-durum modeline ve konformasyonel bozulmaya dayanan reseptör teorileri: Bundan önceki teoriye görünüşe göre benzerler; fakat temel yaklaşım bakımından farklıdırlar. Radyoligand bağlama yöntemi ile yapılan deneylerin bir çoğunda agonist tipte bir radyoligandın bağlanmasının, diğer agonistler tarafından güçlü bir şekilde inhibe edildiği, fakat antagonistler tarafından fazla inhibe edilmediği gözlenmiştir; aynı şekilde antagonist bir radyoligandın bağlanması, diğer antagonistler tarafından güçlü bir şekilde inhibe edildiği halde agonistler tarafından zayıf bir şekilde inhibe edilir.

Bu gözlemler ve diğer bazı deneysel bulgular, reseptör molekülünün birbiri ile denge halinde olan iki farklı durumda bulunduğu varsayımının ortaya atılmasına yol açmıştır. Bu durumlardan biri **aktif veya agonist durum** (başka bir adıyla eksite edilmiş durum), diğeri ise **antagonist veya inaktif durumdur** (Şekil 9.8). Sözkonusu teoriye göre reseptör molekülünde agonist ve antagonist ilaçlar farklı yerlere bağlanırlar. Bu nedenle aralarında kimyasal yapı benzerliği bulunması gerekmez. Ortamda agonist molekülleri varsa, denge agonist yani aktif durum lehine bozulur ve etki oluşur. Antagonist moleküllerin ortamda bulunmaları ve reseptörle kombine olmaları ise reseptör molekülünün inaktif (antagonist) durumda kalmasını teşvik eder. Agonist durumun azalması veya ortadan kalkması, agonist ilacın etkinliğini azaltır veya ortadan kaldırır.

Bu teoriye yakından benzeyen bir teori **makromoleküler bozulma (pertürbasyon) teorisidir.** İki teoriye göre de reseptör proteini, enzim protein molekülü gibi **konformasyonel uyarlanabilme (adaptabilite)** özelliğine sahiptir. İlaç moleküllerinin reseptör molekülü ile etkileşmesi sonucu meydana gelen konformasyonel değişiklik (bozulma) için ikinci teoriye göre iki olasılık vardır: i) agonist molekülleri tarafından yapılan **özgül konformasyonel bozulma** ve antagonist molekülleri tarafından yapılan **özgül-olmayan konformasyonel bozulma.** Birinci olay reseptörün stimüle edilmesine ve sonunda etkiye (yanıta) yol açtığı halde, ikinci olay böyle bir duruma neden olmaz. Bu son teoriye göre parsiyel agonist maddeler adıgeçen iki konformasyonel molekül durumunun denge halindeki bir karışımını oluşturur.

Modifiye iki durum modeli: Yukarıda açıklanan genel iki durum modeline göre ortamda agonist ilaç yokken bütün reseptörler inaktif durumdadır ve dokuda bu istirahat durumunda o tür reseptörlerle ilişkili herhangi bir etkinlik yoktur. Ortama agonist ilacın eklenmesi bu ilacın konsantrasyonu ile orantılı bir sayıda reseptörün aktif duruma geçmesine neden olur. Modifiye iki durum modeline göre ise **ortamda agonist ilaç yokken bile** o ilacın etkileyeceği reseptörlerin az veya çok bir bölümü aktif durumdadır; bu nedenle dokuda o reseptörler üzerinden oluşan bir **spontan etkinlik** veya başka bir deyişle **bazal tonus** vardır. Spontan etkinlik reseptör molekülünün kendine özgü bir özelliktir; ortamda o reseptörü uyaran endojen etkin madde bulunmadığı zaman da vardır; rekombinant nitelikte olup başka çeşit bir hücrenin membranına monte edilmiş reseptörde de bulunur (de Ligt ve diğ., 2000). Spontan etkinliğin derecesi, **allosterik sabite** ile aşağıda gösterildiği gibi karmaşık bir biçimde orantılıdır. L ile gösterilen bu sabite, istirahat halinde (agonist yokken) aktif durumda olan reseptörlerin sayısının, inaktif durumdaki reseptör sayısına oranı olarak tanımlanır. Bazal tonus ile L arasındaki ilişki aşağıdaki denkleme uyarı:

$$\text{bazal tonus} = L/(1+L)$$

L büyükse, ilacın etkisi spontan etkinliğin üzerine bindiğinden ve spontan etki ile ilaca bağlı etki yani toplam etki için sabit bir maksimum (tavan) bulunduğundan ilacın etki derecesi (şiddeti) azalır. Ancak bu durum ilacın etki gücünü artırır yani ilacın daha düşük konsantrasyonu ile etki oluşturmasına yol açar. İlacın **etki gücü** L'den başka aktif ve inaktif durumdaki reseptörlere karşı afinite farkına (**diferansiyel afinite**ye) de bağlıdır; diferansiyel afinite γ simgesi ile gösterilir. İlaca verilen maksimum yanıt ile bu iki değer arasında şu ilişki vardır:

$$\text{maksimum yanıt} = \gamma L/(1+\gamma L)$$

Modifiye iki durum modelinin ilaç-reseptör etkileşmesine getirdiği yeni kavramlar **negatif etkililik** (efikasite) ve **ters agonistlik** kavramlarıdır. Bu modele göre, reseptörün aktif durumuna değil de inaktif durumuna yüksek afinite gösteren (yani γ değeri 1'den küçük olan) agonist ilaçlar ortama eklenirse aktif ve inaktif durumlar arasındaki dengeyi inaktif durum lehine çeviririler. Böyle bir ilacın spontan etkinliği azalttığı için negatif etkililik gösterdiği söylenir ve böyle ilaçlara **ters agonist** (inverse agonist) denilir (bak. 11. Konu).

Modifiye iki durum modeli Katz vve Thesleff (1957)'nin çizgili kasın nöromüsküler kavşağında kas membranı içinden geçen nikotinik reseptör-iyon kanalı kompleksinin açık (aktif) ve kapalı (inaktif) durumda olduğunu gösteren gözlemlere dayanır.

Mobil reseptör hipotezi: Mobil reseptör hipotezine göre **reseptör molekülü,** akışkan nitelikli lipid hücre membranı içinde hareketsiz (immobil) bir yapı değil, yanlara doğru (lateral) **hareketli bir yapı**dır. Aynı yerdeki hareketli **G proteini molekülleri ve efektör makromoleküller** ile (enzimler, iyon kanalları vb. gibi), bu rastgele yapılan hareket sırasında reseptör molekülü çok kısa süre kenetlenerek onları aktive eder: bu olaya **çatışmalı kenetlenme** (collision coupling) adı verilir. bu hipotez kurbağa eritrosit membranları üzerinde adenilat siklaz enzimi ile ilgili olarak yapılan incelemeler sonucu Cuatrecasas (1976) tarafından ortaya atılmıştır.

Eritrosit membranlarında adenilat siklaz enziminin, farklı agonistlere ait **yedi-transmembranal segmentli (heptahelikal) reseptörler** üzerinden düzenleyici protein **(G_s proteini)** aracılığı ile aktive edildiği bilinmektedir. Düzenleyici protein; reseptör, enzim (efektör) moleküllerinin biri veya ikisi ile belirli bir düzene göre kombine olabilir (Şekil 9.9). Böylece geçici olarak **ikili ve üçlü** "ternary" **kompleksler** oluşur. Etkinin başlatılması için ilacın reseptörle kombine olması gereklidir, fakat yeterli değildir; aynı zamanda düzenleyici proteinin GTP ile kombine olması ve sonra reseptörle kenetlenerek aktive edilmesi gerekir. Bu üç koşul yerine geldikten sonra, aktive edilmiş düzenleyici protein reseptörden ayrılır ve enzim ile kenetlenerek onu aktive eder. GTPaz tarafından GTP'nin hidroliz edilmesi ile düzenleyici alt-birim enzimden ayrılır ve enzim aktivasyonu sona erer (turn-off olayı).

Kurbağa eritrositleri ile yapılan in vitro deneylerde **membran veya hücre füzyonu** yöntemi ile, sadece katalitik alt-birimi (adenilil siklaz alt-birimi) içeren bir eritrositin membranına başka bir eritrositin reseptör alt-birimi sokulduğu zaman reseptörlerin enzimi aktive edebildikleri gösterilmiştir. Bu tür deneyler: (i) reseptör makromolekülünün bağımsız bir antite olduğunu, (ii) reseptörün, membranın iki sıra lipid molekülünden oluşan, akışkan lipid tabakası içinde hareket edebildiğini ve (iii) aynı katalitik alt-birimin farklı türde reseptör alt-birimleri ile aktive edebileceğini kanıtlar.

Mobil reseptör hipotezine göre, reseptör molekülleri inaktif durumda iken, membranın akışkan ortamında G proteinlerinden, enzimlerden veya etkiledikleri diğer efektör makromoleküllerden ayrı dururlar ve serbest olarak hareket ederler. Bu durumdaki reseptör molekülünün hidrofobik nitelikte olması, onun lipid tabakasında tek başına kalmasını kolaylaştırır. Ortamda antagonist molekülleri bulunuyorsa ve reseptörle birleşmişlerse hidrofobiklik azalmaz, artar. Bu nedenle antagonistle birleşmiş olması, reseptör molekülünün ayrı durmasını daha da kolaylaştırır. Belirli bir reseptörün agonist ilaçla etkilenmesi ise onun polarlığını artırarak makromoleküllerle kombine olmasını kolaylaştırır.

10. Konu
İLAÇLARIN ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

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, taşifilaksi 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, son zamanlarda 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** gereklidir.

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.

1. Vücut ağırlığı, dağılım hacmi ve ilacın klerensi: 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 veya metabolizma suretiyle kaybolmasının hızının bir göstergesi olan **klerens** 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 ilaçların dağılımı için, redistribüsyon olayı (bak. 4. Konu) ve uzun süre ilaç kullanılması durumu hariç, önemli bir ortam sayılmaz. 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 yani hidrofilik niteliktеki ilaçlar için özellikle önemlidir; çünkü bunların yağı 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, 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 (bak. 22. Konu).

Ancak **tedavi uzarsa** (bir hafta veya daha uzun) veya ilaç fazla yağda-çözünür olduğu takdirde, yağ dokusu tarafından tutulma önem kazanacağından **şişmanlarda** 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.

* Dozlam veya dozaj, dozun miktarı ile dozlar arasındaki aralığı (intervali) birlikte ifade eder.

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 klerens (deyim için bak. 5. ve 6. Konu), 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 klerensinin de değişmesidir. İlacın klerensi (KL) ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki aşağıdaki formüle yakından uyar:

$$KL = KL_{std} \times \left(\frac{VA}{VA_{std}} \right)^{2/3}$$

Burada VA_{std}, **standart vücut ağırlığı** yani 70 kg'dır. KL_{std} ise standart vücut ağırlığındaki bir kişide ilacın klerensi yani **standart klerens**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 bu nokta da 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 **vücut yüzey alanına** göre (örneğin **mg/m² hesabiyle**) saptanması da mümkündür. Özellikle, **güvenlilik aralığı dar olan toksik ilaçların** (kanser ilaçları gibi) dozunun vücut ağırlığına ve tercihen 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 (m²),** Du Bois ve Du Bois'nın tanımladığı aşağıdaki formülle bir hesap makinesi yardımıyla bulunabilir:

$$\text{Alan} = A^{0.425} \times B^{0.725} \times 71.84 \times 10^{-4}$$

Ayrıca bu formüle göre düzenlenen nomogramlardan yararlanmak suretiyle de doz saptanabilir.

2. Yaş: Yaşın ilaç etkisini değiştirmesi esas itibariyle, yaşa göre **vücut cüssesinin farklı olmasından** ve kısmen de "uç" yaşlarda (yenidoğan ve bebekler ile yaşlılarda) daha belirgin olmak üzere, ilacın **eliminasyon hızının yaşa göre değişkenlik göstermesi**nden 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: 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 **adolesan** veya **ergen** 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 asid-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 in-

jeksiyon 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 intoksikasyon 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 göreceli 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 enzim türüne göre değişmesidir.

Yenidoğanda **henüz yeterli miktarda oluşmamış olan enzimler** sitokrom P450 enzimleri ve sitokrom C redüktaz gibi mikrozomal oksidazlar, glükuronozil transferazlar ve glükuronik asid sentezini yapan enzimlerdir. Bundan dolayı hidroksillenme, demetilasyon ve glükuronat konjügasyonu gibi **biyotransformasyon olayları yeterli hızda olmaz.** Bazı ilaçların (örneğin diazepam, digoksin, asetaminofen, 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. Bu ilacın normal durumda yaklaşık %90'ı glükuronik 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 (bak. 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.

d) İtrah: 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), sulfonamidler, indometasin ve asetaminofenin itrah hızı da azalmıştır. Vücut yüzeyinin m^2'si başına ifade edilen **digoksin klerensi** 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 (bak. 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 cüsseye (vücut ağırlığına) göre doz hesaplanması, daha fazla tercih edilen yöntemdir. Çocuk dozunun vücut cüssesine göre hesaplanması ile ilgili bir formül aşağıda belirtilen **Clark formülü**dür :

$$\text{Çocuk dozu} = \frac{\text{Çocuğun ağırlığı (kg)}}{72} \times \text{erişkin dozu}$$

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:

$$\text{Çocuk dozu} = \frac{\text{Vücut yüzey alanı } (m^2)}{1.8} \times \text{erişkin dozu}$$

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 kesrayıyla çarpılması** gerekir; örneğin erişkin dozu 50 mg olan bir ilacın üç yaşındaki çocuğa 0.35 x 50 = 17.5 mg dozunda verilmesi gerekir.

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 (bak. 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 güvenliği 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 bunların ilaca duyarlığının biyolojik 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 **uyumcun 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. 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 değişmesi**nden ileri gelir. Gerçekte çeşitli vücut fonksiyonları ve bu arada ilacın farmakokinetiği ile ilgili fonksiyonlar 25 yaştan sonra her yıl belirli bir oranda, ufak ölçüde de olsa fizyolojik olarak azalır (bak. 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, peristaltik hareketler yavaşlar, 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 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 olanlar**dır. 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 enzimleri**nin 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 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**nin yaşla belirgin bir azalma göstermediği bulunmuştur. İlaçların veya metabolitlerinin glüküronik asidle **konjügasyon**unun hızı ve diğer konjügasyon olaylarının hızı yaşlanma ile genellikle değişmez. Örneğin indometasinin glükuronat metaboliti haline dönüşümü yaşla azalma göstermez; fakat asetaminofen ile yapılan deneylerde, bu ilacın glükuronatının 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 konsantrasyonu**nun, yaşlılarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durumun, yaşlılarda alkol dehidrojenaz etkinliğindeki azalmadan çok, su kompartmanlarının büzülmesi nedeniyle **dağılım hacminin azalması**na bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

d) İtrah: 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 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 sonucu meydana gelen adaptif değişmenin de yavaşladığı saptanmıştır. Yaşlılarda birçok hormon reseptörünün hedef hücrelerdeki sıklığında azalma olur (beta-adrenerjik ve insülin reseptörlerinde olduğu gibi). Beta-reseptörleri uyarıp kalp atış sayısını artıran **izoproterenol,** yaşlılarda kalbi daha az hızlandırır; ayrıca damarları daha az gevşetir. Kalp-damar sistemi dışında kalan hücrelerin de beta-adrenerjik agonistlere yanıtının yaşlılarda küntleştiği bulunmuştur. Sözkonusu agonistlere yanıtın azalmasında post-reseptör olay zincirinin bir halkasını teşkil eden **sAMP'ye –bağımlı protein kinazın etkinliğindeki zayıflama**nın 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 çıkması**na neden olabilir.

Yaşlıların **belirli bazı ilaçlara karşı duyarlığı artmıştır.** Buna ait **başlıca örnekler** şunlardır: (i) **Uyku ilaçları**na (barbitüratlar gibi) ve anksiyolitik ilaçlara (diazepam, flunitrazepam, 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**in analjezik etkisi artmıştır; ayrıca, bu ilaçla daha fazla mental depresyon oluşabilir. Aynı durumlar **meperidin** adlı narkotik analjezik verilen yaşlılarda da görülür ve kısmen bu ilacın eliminasyon hızının yavaşlamasına bağlıdır. (iii) **Fenotiazinlere ve benzeri nöroleptik ilaçlar**a bağlı ekstrapiramidal bozukluklar ve ortostatik hipotansiyon yaşlılarda daha sık görülürler; 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 diüretikler**in yaptığı hipokalemi ve **potasyum-tutucu** diüretiklerin yaptığı hiperkalemi yaşlılarda daha belirgin olur; bu durum kalemideki değişikliği komponse eden adrenal ve renal mekanizmaların zayıflamasına bağlı olabilir. (vi) Yaşlılar, **sülfonilüre türevi ilaçların** yaptığı hipoglisemiye daha duyarlıdırlar. Aspirin ve diğer **non-steroidal antiinflamatuvar analjezik ilaçlar** 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** 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 cevabını 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. Ancak bu durumlarda, eliminasyon organlarından geçen kan akımının da azalmış olması, plazmadaki ilaç düzeyini yükseltici yönde çalışır. 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.

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 ve 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 klerensin azalması**ndan 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 klerensi,** hastanın kreatinin klerensi (KL_{kr}) değerinden şu formüle göre hesaplanabilir.

Digoksinin total vücut klerensi = 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 bazıları** aşağıda gösterilmiştir (bun-

ların hepsi, büyük kısmı itibariyle vücutta değişmeksizin böbreklerden itrah edilen ilaçlardır):

Bütün aminoglikozid antibiyotikler
Diğer antimikrobikler:
Tetrasiklinler (doksisiklin ve minosiklin hariç)
kolistimetat, antiviral ilaçlar, klaritromisin,
siprofloksasin, amfoterisin B
Diğer ilaçlar:

Digoksin	Oral antidiyabetikler
Fenobarbital	Lityum klorür
K^+ tutucu diüretikler	Probenesid

Penisilinlerin ve sefalosporinlerin de itrahı yavaşlar; fakat bunlar pek toksik değildir. Böbrek yetmezliğinde dozu ayarlanacak veya sakınılacak ilaçlar için Kayaalp, 2001'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 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 klerenslerinin azalması ile ilgili temel kavramlara 5. Konuda değinilmiştir. Burada bazı ana noktalar vurgulanacaktır.

Karaciğerde biyotransformasyonu ve/veya itrahı yavaş olan, başka bir deyişle hepatik klerensi düşük (genellikle 300 ml/dak'dan aşağı) olan ilaçlar, bu organdan geçen kan akımının azalmasından pek etkilenmezler (bak. 5. Konu). Bu tür ilaçların hepatik eliminasyon hızını kısıtlayan faktör karaciğer parenkim hücrelerindeki enzimlerin göreceli 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 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 etki sürelerini uzatır. Bu ilaçlardan bazıları şunlardır: lidokain, morfin, meperidin, dekstropropoksifen, pentazosin, propranolol, nortriptilin ve organik nitratlar. Örneğin lidokain'in total vücut klerensi 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. infüzyon 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 (2001)'e 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. s. 98'de belirtildiği gibi, yaşlılarda **sitokrom P 450 enzimlerinin yaptığı oksidasyonda meydana gelen azalma**, erkeklerde, kadınlardakinden daha fazla olur. Verapamil'in incebarsak 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. Kuvaterner amonyum türevi ilaçlar gibi barsaktan zor absorbe edilen ilaçların veya propranolol ve diğer birçok beta-blokörler, verapamil, morfin ve meperidin gibi karaciğerde ilk geçişte fazla inaktive edilen ilaçların oral ve parenteral dozları arasında büyük bir fark vardır.

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.

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 filtrasyon hızı ve idrar pH'si gibi) **gün-içi (sirkadiyen) ritm gösterdikleri** bilinmektedir (Tablo 10.2).

Buna bağlı olarak bazı ilaçların absorpsiyonu, dağılımı, klerensi ve eliminasyon yarılanma ömürleri gün içinde **veriliş zamanına göre** değişebilir. Bir ağrı kesici olan asetaminofenin eliminasyon yarılanma ömrünün saat 14'te verilmesi halinde, sabah saat 6'da verilmesine göre %15 azaldığı görülmüştür. Aminopirinin saat 20'de verilmesi halinde klerensi, saat 08'de verilmesine göre %20 azalmıştır. Salisilat ile ise sabah 06'da verilmesi halinde, eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık %20 kadar artmıştır. Asetaminofen 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. 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 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. Valporik asid, tek dozda sabah verildiğinde akşam verilmesine göre daha hızlı absorbe edilir; 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 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.

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

TABLO 10.2
Vücutta ilaç farmakokinetiğini etkileyebilecek başlıca sirkadiyen ritmler[1]

Fonksiyon	Maksimum zamanı	Minumum 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, boşalma hızı	18.00-02.00 Sabah	8.00-16.00 Gece
Böbrek		
Glomerüler filtrasyon hızı	12.00-16.00	00.00-04.00

1. Prichard (1994) ve Levi ve diğ., 2000'den alınmıştır.

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 ilaçlar**ın (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 kavramlar**ın ve **inceleme alanları**nın ortaya çıkmasına neden olmuştur; bunlara Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. 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 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 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 madde**rin, **katkı maddeleri**nin, **beslenme yetersizliğ**inin, **alkol ve kahve** gibi içkilerin ilaca karşı kişinin reaksiyonunda değişiklik yapması mümkündür (bak. 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 (bak. 5. Konu).

Gönüllü insanlarda 4-5 gün süre ile, açık kömür alevi üzerinde ızgara yapılan etle beslenme, vücutta fenasetin'in asetaminofene dönüşümünü hızlandırmıştır (bak. 5. Konu).

Diğer incelemelerde, **bol proteinli diyetle beslenen** insanlarda antipirin ve teofilin'in metabolizmasının hızlandığı, **karbonhidrattan zengin diyetle beslenenler**de ise yavaşladığı bulunmuştur.

8. Genetik faktörler: Genetik polimorfizm, bireylerde ilaçların eliminasyon hızını, ilaç reseptörlerinin, transport proteinlerinin ve hedef hücrelerdeki diğer yapıların

niteliğini ve niceliğini değiştirerek ilaç etkisinin bireyler, etnik gruplar ve ırklar arasında değişkenlik göstermesinde önemli rol oynarlar (bak. 13. Konu).

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 psişik eksitasyon yapmaya başlarlar. (ii) Neostigmin ve benzeri antikolinesteraz ilaçlar **myastenia gravis'li hastalar**da azalmış olan çizgili kas gücünü artırırlar, normal kimselerde ise çizgili kasların performansını etkilemezler. (iii) Kalp glikozidleri ve diüretikler, **konjestif kalp yetmezliği olan hastalar**da kalbin çalışma gücünü direkt veya indirekt etkileri ile artırırlar ve belirgin diürez yaparlar. Normal kimselerde bu etkiler belirgin değildir. (iv) Beta-adrenerjik reseptör blokörleri ve kolinerjik ilaçlar **bronşiyal astmalı hastalar**da 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 (bak. 13. Konu).

Bazı hastalık hallerinde ilaca verilen yanıtın değişmesinde, hücrelerde **reseptör sıklığ**ının azalmasının veya çoğalmasının ya da reseptörlere karşı vücutta **otoantikor oluşması**nın rol oynadığı gösterilmiştir. Hipertiroidizm halinde kalpteki β-adrenerjik reseptörlerin sayısının arttığı, hipotiroidizm halinde ise azaldığı deneysel incelemelerle gösterilmiştir. Bronşiyal asatmalıların bir kısmında bronş düz kaslarında, beta-reseptörlerin sayısı azalmıştır. Myastenia gravis'lilerin çoğunda asetilkolin reseptörlerine karşı ve acanthosis nigricans denilen nadir bir hastalıkta 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 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-anjiotesin sistemine ileri derecede bağımlı olduğu durumlarda ise bu ilaçlar kan basıncını fazla düşürürler.

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 geldiğ**ini 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 klerensi fazlalaşır; örneğin asetaminofen'in glükuronatlanma hızı artmıştır ve normal dozu ile yeterli etki oluşmayabilir. (iii) Böbrek kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının artması sonucu belirli ilaçların (örneğin primidon) renal klerensi

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 deneklerdekine 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 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 (bak. 7. Konu).

12. Kirallik (kiralite): İlaçların çoğunun asimetrik bağ taşıyan karbon atomu (kiral merkez) içermeleri nedeniyle R (sağ) ve S (sol) izomerleri (enantiomerleri) vardır (bak. 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** gerekir. 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 gruptan 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 ilaçlara 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, **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. Bu ilaçlar damarlarda nitrik oksid (NO) açığa çıkarmak suretiyle vazodilatör etkinlik yaparlar. Bu dönüşüm organik nitratların düz kas hücresi içinde, indirgenmiş sülfidril (-SH) grubu içeren endojen organik maddeler-

le (sistein ve asetilsistein gibi) reaksiyona girmesi sonucu olur. Ortamda organik nitratların uzun süre bulunması sulfidrilli endojen maddelerin tükenmesine ve NO oluşumunun azalmasına yol açar (bak. 40. Konu). **ii) Farmakodinamik veya hücresel tolerans:** Hücrenin ve reseptörlerin ilaca devamlı olarak maruz kalmaları halinde 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 ve amfetaminlere karşı gelişen toleransta olduğu gibi).

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; bu durum anılan etkiye karşı tolerans oluşması sonucu daha sonra kaybolur.

İlaç **devamlı olarak, kısa intervallerle 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 gelişmeyebilir. Tolerans oluşması için, ilacın **kesintisiz olarak,** yeterli bir süre vücutta az veya çok bulunması esastır.

Radyoligand bağlama yöntemleri ile yapılan deneylerde, bazı agonist ilaçların uzun süre uygulanmaları halinde etkiledikleri hücrelerde reseptör sıklığının (dansitesinin) giderek azaldığı saptanmış ve bu durumun farmakodinamik tolerans oluşumundan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Böyle bir durum **reseptörlerin azaltılması (down-regulation)** suretiyle hücrelerin ilacın devamlı etkisine karşı kendilerini savunmaları olarak yorumlanabilir. Membran reseptörlerinin azaltılması, genellikle reseptörün fosforilasyonu ve/veya hücre içine alınması (internalizasyon) suretiyle yapılır. 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. Diğer bazı ilaçlara karşı ise tolerans gelişmesi ileri derecede olur; kişi, ilacın mutad günlük dozunun birkaç yüz katını hergün rahatlıkla kullanabilir. 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 bağ-

lı 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-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. Bunların yaptığı taşifilaksi, Paton'un hız teorisine (bak. 9. Konu) göre disosiyasyon hız sabitelerinin düşük olması ile de açıklanabilir.

Desensitizasyon (duyarsızlama): Bu deyim, genellikle, in vitro (izole organlarda) agonist uygulanması sonucu bir saniyeden birkaç saate kadar değişen kısa bir süre içinde hedef hücrelerin yanıt verirliğinin (dolayısıyla ilaç etkisinin) 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, 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, depolarizasyon azalır ve sonra kaybolur. Bu olayın, reseptörlerin agonist (asetilkolin) ile temas sonucu **aktif konformasyondan** (R konformasyonu) asetilkolin'e yanıt vermeyen **inaktif (R') konformasyona dönüştürülmeleri**ne 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 dönüşüm hızının yavaş olmasına bağlıdır. Olayın tümünün kinetik yönü şematik olarak, aşağıda basitleştirilmiş şekilde gösterilmiştir:

$$\begin{array}{ccccc} & & \text{Hızlı} & & \\ \text{Asetilkolin+R} & \rightarrow & \text{Asetilkolin-R} & \rightarrow & \text{Depolarizasyon} \\ \text{Yavaş} \uparrow & & & & \downarrow \text{Yavaş} \\ \text{Asetilkolin+R'} & \leftarrow & \text{Asetilkolin-R' (etkisiz)} & & \\ & & \text{Hızlı} & & \end{array}$$

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 aracılığı ile hedef hücreyi etkileyen ilaçların yaptığı desensitizasyonun aynı hücreyi başka tür reseptörler 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 adenilat 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, 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 fosfodiesteraz**da indüklenmeye (adaptif değişmeye) yol açar; bunun sonucu agonistin etkisi azalır. bu durum da heterolog desensitizasyona yol açar.

13. 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, ilaçtan 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.

14. Diğer ilaçların vücutta bulunması: Bu konu, farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşmeler bölümünde ayrıntılı olarak belirtilmiştir (bak. 11. Konu).

15. 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 ilaçlara özgü farmasötik şekillere sokulan, fakat gerçekte ilaç değil inert bir madde içeren preparatlar bir dereceye kadar ve genellikle geçici bir süre için terapötik etkinlik 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 esas olarak ülserin doğal seyri gereği hafiflemesi veya nedbeleşmesine bağlıdır.

Bu gözlemler modern farmakolojik teknikler ile daha sonra etkisiz olduğu hükmüne varılan bazı 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 ve yorumunun 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.

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-verici**dir. (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 kolay-

* Latince "memnun edeceğim" demektir.

ca 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 olayı kimyasal bir maddeye etki kazandırması veya onun mevcut etkinliğini artırabilmesi dışında aşağıdaki durumlarda da **pratik önem** arzeder: (i) Tedavisi mümkün olmayan veya tedavisine hekimce gerek görülmeyen durumlarda hastanın cesaret ve moralini korumaşı için ilaç yerine kullanılır. (ii) Yeni ilaçların klinik etkinliğinin değerlendirilmesi için yapılan klinik denemelerde kontrol grubuna verilir; denenen ilacın, plasebonun gösterdiği etkililiğin üstünde bir terapötik etkililiğinin bulunup bulunmadığını anlamaya yarar. Ayrıca, hastalığın doğal seyrine bağlı değişmeleri, ilaç etkisine bağlı olanlardan ayırt ettirir.

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. Ancak yukarıda belirtilen hekimlik pratiği ile ilgili durumlarda, vitamin içeriği düşük vitamin müstahzarları, "tonik" şuruplar veya fizyolojik salin ampulu gibi ucuz preparatlar gerektiğinde "plasebo" yerine kullanılabilirler. **İlaç denemelerinde kullanılan plasebo** ise, denenecek ilacın farmasötik şeklini taklit edecek şekilde o ilacın müstahzarını imal eden üreticiye özel olarak hazırlatılır. Denemede, yanlılığı ortadan kaldırmaya yönelik kontrollu inceleme tekniklerinin ve çift-kör deneme yönteminin uygulanmasına olanak sağlar.

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 **uyuncsuzluk** 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 uyuncsuzluk 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. Hastanın aldığı ilaçların sayısının fazla olması, uyuncsuzluğu 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 uyuncsuzluk görece sık görülür; oysaki şiddetli ağrı, ateş, dispne, bulantı ve kusma gibi sıkıntı yaratan çarpıcı belirtileri olan hastalıkların ilaçla tedavisinde uyuncsuzluk daha ufak çapta ve daha seyrek olur. Hastalıkla ilgili diğer bir durum psikiyatrik hastalıklarda, uyuncsuzluğun diğer hastalık gruplarında olduğundan daha sık olmasıdır. Çocuklarda ve yaşlı hastalarda, onların ilaç alımını gözeten yakınları yoksa uyuncsuzluk önemli boyutlara erişebilir. Ülkelerle ilgili özel bir durum Türkiye ve diğer islam ülkelerinde ramazanda **oruç tutan hastalardaki uyuncsuzluktur;** 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 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 uyuncsuzluktur. 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 kestirmeli 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
İLAÇLARIN 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 Arasındaki 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 tarafından diğer bir ilacın etkisi nitel ve/veya nicel olarak değiştiriliyorsa bu iki ilaç arasında **etkileşme** vardır. Etkileşme oluşması için iki ilacın vücutta ve özellikle etkileşme yerinde aynı zamanda bulunmaları gerektiği bir kural olarak söylenebilir. Ancak bazen ilaç vücutta kalıcı bir etkiye (örneğin bir enzimin irreversibl inhibisyonu gibi) neden oluyorsa, etkileşme böyle bir ilaç vücuttan atıldıktan bir süre sonra bile meydana gelebilir (klasik monoamin oksidaz inhibitörleri veya organofosfat insektisidler ile olan etkileşmeler gibi).

Etkileşme bazen bir ilacın terapötik etkisini diğer bir ilaçla arttırmak veya onun yan tesirlerini azaltmak için **kasten oluşturulur;** bunlar yararlı etkileşmelerdir. Diğer bazı durumlarda ise etkileşme, ilaçların bilgisizce kullanılması sonucu ya da hastada belirli bir ilaçla tedaviye başlarken onun almakta olduğu diğer ilaçların soruşturulmaması sonucu, **istenmeyen bir şekilde** oluşabilir; bunlar genellikle hasta için zararlı ve bazen ciddi tehlikeler yaratabilen etkileşmelerdir. Bazen de yeni ilaçlara bağlı **öngörülemeyen etkileşmeler** ortaya çıkabilir. Yeni ilaçları ilgilendiren etkileşmelerin bir kısmının, bu ilaçların piyasaya çıkartılmasından önce yapılan klinik denemeler sırasında göze çarpması olasılığı genellikle düşüktür. Bundan dolayı **ilaçların ve özellikle yeni ilaçların uygulanması sırasında ortaya çıkan yan tesirlerin, sadece ilacın "etkisine" değil, fakat hastanın aynı anda aldığı diğer bir ilaçla** (bu ilaç bazen tezgah-üstü ilaç, hatta halk ilacı olabilir) **veya bir besinle "etkileşme"sine bağlı olabileceğini** bir olasılık olarak hatırda tutmak gerekir.

Etkileşmeler oluş mekanizmalarına göre iki ana grupta toplanırlar:

a) Farmakodinamik etkileşmeler: Bir ilacın diğerinin etkisini: (i) onunla etki yeri (reseptör) veya çevresinde etkileşmesi; (ii) onunkine zıt veya aynı yönde bir etki oluşturması veya (iii) onunla kimyasal olarak birleşmesi sonucu değiştirmesi ile meydana gelir. Kural olarak ilacın vücut sıvılarındaki, bu arada plazmadaki, konsantrasyonu ikinci ilaç tarafından değiştirilmez.

b) Farmakokinetik etkileşmeler: Bir ilacın diğer ilacın farmakokinetiğini yani absorpsiyon, dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) ve ekskresyonunu (itrahını) değiştirmesi sonucu oluşurlar (ADME tipi etkileşmeler). Yukarıdaki tanımlamaya göre, farmakokinetik etkileşmeler genellikle ilacın etki yerinden uzakta oluşurlar ve vücut sıvılarındaki, bu arada etki yerindeki, ilaç konsantrasyonunun değişmesi sonucu etkinin azalmasına veya artmasına yol açarlar. Farmakokinetik etkileşme oluştuğunu söyleyebilmek için ilacın plazma düzeyinin, vücutta dağılım kalıbının veya yarılanma ömrünün diğer bir ilaç tarafından değiştirilmesinin deneysel olarak saptanması gerekir.

Farmasötik etkileşmeler: Bazen etkileşme, ilaçlar vücuda girmeden önce, daha vücut dışında iken meydana gelir. Vücut dışında meydana gelen etkileşmeler, **farmasötik etkileşmeler** yani ilaçlar arasındaki **geçimsizlik (inkompatibilite)** olaylarıdır. Burada farmasötik deyimi sözkonusu tipteki etkileşmelerin eczacılık alanına girdiğini telkin ederse de bunlar bazen eczacının kontrolunun dışında kalan ve tamamiyle hekimin sorumluluk alanına giren durumlarda oluşurlar. Vücut dışında hekimlerin ve onların talimatını yerine getiren hemşirelerin neden olduğu farmasötik etkileşme örneklerinin çoğu **intravenöz sıvı tedavisi ya da parenteral ilaç uygulanması** sırasında meydana gelebilir. Günümüzde intravenöz sıvı tedavisi oldukça sık başvurulan, hatta hastanelerde rutin sayılan bir tedavi yöntemini teşkil eder. i.v. infüzyonla fizyolojik sıvı (örneğin fizyolojik salin, %5'lik glukoz solüsyonu vb. gibi) verilmekte olan bir hastaya i.v. uygulanacak ilacın **(i.v. ekleni/aditif)**, rezervuara (şişe içine) ve özellikle rezervuardan venaya giden plastik borunun lastik kısmı içine injekte edilmesine sık olarak başvurulur. Bu uygulama sırasında, i.v. aditifler hakkında bilgi yetersizliği sonucu sıvı şişesi veya boru içinde birçok etkileşmelerin oluştuğu saptanmıştır. Bu etkileşme sonucu ilacın etkisi genellikle azalır ya da kaybolur; yan tesir olasılığı artabilir. Bu tür etkileşmeye bir örnek vermek gerekirse, tiopental ve süksinilkolin arasındaki etkileşme söylenebilir; bu iki ilaç arasında geçimsizlik vardır ve aynı sıvı içinde karışmaları çökmeye neden olur. Bu olay bazen

(fakat her zaman değil) bulanıklığa yol açtığı için gözle fark edilebilir. Aminoglikozid antibiyotikler (gentamisin gibi) ve asilüreidopenisilinler arasında ve ampisilin ile i.v. sıvıdaki glukoz ve laktat arasında benzer bir etkileşme vardır. Hidrokortizon sodyum süksinat solüsyonu; tetrasiklinler, kanamisin ve kloramfenikol gibi antibiyotiklerin solüsyonları ile karıştırıldığında çöküntü olur. Beta-laktam antibiyotiklerin ve sefalosporinlerin protein içeren sıvılarla karıştırılmaları immünojenik ve alerjenik kompleksler oluşturabileceğinden böyle bir işlem tavsiye edilmez. Farmasötik etkileşmelere en elverişli ortamlar kan ve i.v. beslemede kullanılan emülsiyonlardır. Bunlar i.v. infüzyon yapılırken içlerine ilaç solüsyonu eklenmemelidir.

Bazen ilaç şişe veya plastik boru çeperi ile etkileşebilir; böylece intravenöz sıvı tedavisi sırasında rezervuara ilave edilmek suretiyle uygulanan insulinin %20'sinin dolaşıma girmeden önce borunun çeperinde tutulduğu bildirilmiştir; bu olaya **sorpsiyon** adı verilir.

I. Farmakodinamik Etkileşmeler

Bu gruba giren etkileşmelerde, bir ilacın diğerinin etkisini azaltmasına veya çoğaltmasına göre, **antagonizma** ve **sinerjizma** diye adlandırılan iki durum ayırt edilir.

A. ANTAGONİZMA

Bir ilacın (antagonist), diğer bir ilacın (agonist) etkisini ikinci ilaçtan önce verilmişse önlemesi ya da azaltması veya onun etkisi meydana geldikten sonra verilmişse etkiyi azaltması ya da ortadan kaldırması olayıdır. Agonist madde **sadece ilaç değil,** fakat vücutta normal olarak bulunan bir **endojen aktif madde** de (örneğin asetilkolin, serotonin, noradrenalin, adrenalin ve dopamin gibi nöromediyatörler veya hormonlar ya da otakoidler) olabilir. Antagonizma iki yönlü bir olaydır; antagonisti vererek agonistin etkisini ortadan kaldırmak mümkün olduğu gibi; agonist vererek, zehirlenme hallerinde olduğu gibi, zehirlenme etkeni olan antagonistin etkisini ortadan kaldırmak da mümkündür.

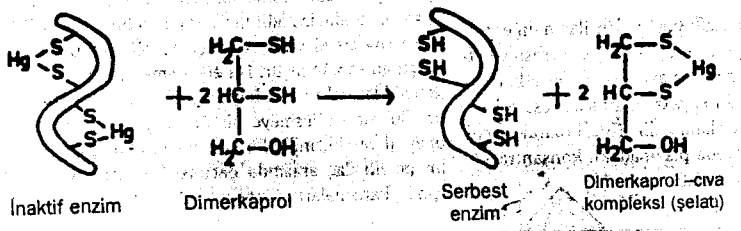
Oluş şekli bakımından **üç tür antagonizma** ayırt edilir.

1. KİMYASAL ANTAGONİZMA

Agonistin, antagonist ilaçla kimyasal olarak birleşmesi sonucu etkisiz hale getirilmesi olayıdır. Bunun çeşitli örnekleri vardır. Kanda ilaçların plazma albümini ile birleşmek suretiyle inaktif olarak tutulmaları da bir kimyasal antagonizma olayı şeklinde yorumlanabilir. Kimyasal antagonistlerin çoğu, çeşitli ilaç ve zehirlerle meydana gelen zehirlenme olaylarının tedavisinde kullanılan ilaçlardır; bu tür ilaçlar için antagonist deyiminden ziyade **antidot** deyimi kullanılır. Dimerkaprol başta cıva olmak üzere bazı metaller (altın, bizmut, arsenik) ile olan zehirlenmelerde kullanılır. Bu metaller vücutta çeşitli enzimlerin ve diğer proteinlerin tiyol (sulfhidril) gruplarına bağlanırlar; **Dimerkaprol** molekülünde bulunan iki tiyol grubunun arseniğe ve diğer bazı metallere afinitesi, protein molekülü üzerindeki aynı grupların afinitesinden daha fazladır. Böylece metal atomu, dimerkaprol tarafından protein moleküllerinden koparılır (Şekil 11.1). Meydana gelen metal-dimerkaprol kompleksi suda çözünen bir maddedir ve böbreklerden kolayca itrah edilir. **Diğer şelasyon yapıcı antidotlar,** kullanılış yerleri bazen dimerkaprolunkilerden farklı olmakla beraber, esas itibariyle aynı biçimde etki oluştururlar.

Oksimler, (pralidoksim veya obidoksim) de kimyasal antagonizmaya diğer bir örnek teşkil eder; organik fosfatlı insektisidlerin antidotudur. Kolinesteraz enzimlerinin aktif esteratik noktalarına kovalent bağla bağlanmış organik fosfat moleküllerini, bu bağları kırmak suretiyle kaldırırlar ve kendilerine bağlarlar; böylece enzimi serbest ve çalışabilir duruma getirirler. Diğer bir örnek **heparin** ile **protamin sülfat** arasındaki kimyasal antagonizmadır; bu maddelerden ilki negatif elektrikle yüklü (anyonik) antikoagülan bir ilaçtır, ikincisi ise onun antidotudur ve molekülü pozitif elektrikle yüklü bir proteindir. İkisi kanda bir araya geldiklerinde birbiriyle birleşirler ve heparin'in antikoagülan etkisi antagonize edilmiş olur.

Vücutta iltihap ve büyüme faktörü gibi proteinlere ya da belirli reseptör proteinlerine karşı hazırlanan **monoklonal antikorlar,** bunlarla kimyasal olarak birleşerek etkinliklerini inhibe eder. Tümor nekroz faktörü-alfa adlı sitokini bloke eden **infliksimab** ve epidermal büyüme faktörü 2 reseptörünü bloke eden **trastuzumab** sırasıyla romatoid artrit ve metastatik meme kanserlerinin tedavisinde kullanılır. Digoksin ve dijitoksin gibi kalp glikozidlerini bağlayan **digoksine-özgül antikor** bu ilaçlarla zehirlenmelerde antidot olarak kullanılır.



Şekil 11.1 Dimerkaprol'un inaktive edilmiş enzim üzerinde metalin etkisini antagonize etmesi.

2. FİZYOLOJİK ANTAGONİZMA (BAĞIMSIZ ANTAGONİZMA)

Bir ilacın etkisinin, ayrı bir reseptör veya mekanizma aracılığı ile aksi yönde etki yapan diğer bir ilaç tarafından azaltılması veya ortadan kaldırılmasıdır. Bu tür antagonizmada antagonistlerin her biri tek başına verildiklerinde agonisttirler. Ancak birinin agonistik etkinliği diğerininkine göre ters yöndedir. **Kolin esterleri veya nitratlar** (birinciler muskarinik reseptörleri, ikinciler ise düz kasların çözünür guanilil siklazını aktive etmek suretiyle), damarları genişletirler ve kan basıncını düşürürler. Bunların etkileri, farklı bir mekanizma ile damarları büzen **noradrenalin ve benzeri vazokonstriktör ilaçlar** tarafından antagonize edilebilir. Barbitüratlar ve narkotik analjeziklerin solunum merkezine yaptığı depresyon hafif derecede ise, bu merkezi stimüle eden doksapram ve kafein gibi analeptik ilaçlar tarafından antagonize edilir. Solunum merkezini zıt yönde etkileyen bu iki ilaç grubu birbirinin fizyolojik antagonistidir.

Fizyolojik antagonistler, aynı ilacın farmakolojik antagonistlerine göre **daha az spesifik ve daha az seçici** etki gösterirler. Bu nedenle kural olarak klinikte bir ilacın etkisini antagonize etmek için, varsa, **farmakolojik antagonist tercih edilir.**

Bazı ilaçların belirli etkileri, onların vücutta endojen aktif maddelerin (nöromediyatörler, otakoidler ve hormonlar gibi) sentez ve salıverilmesini artırmalarına bağlı **indirekt nitelikte etkiler**dir. Bu doğal maddelerin sentez, depolanma veya salıverilmesini bozan ilaçlar, bu maddeler aracılığı ile indirekt agonist etki yapan ilaçların fizyolojik antagonistleri sayılırlar. Bunlara ait birkaç örnek aşağıda belirtilmiştir: (i) Aspirin, indometasin ve benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, propranolol'un antihipertansif etkisini azaltırlar; aynı ilaçlar tiazidlerin ve furosemidin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini de azaltırlar. Bu etkiler propranolol ve furosemidin damarlarda ve böbreklerde vazodilatör prostaglandin sentezini artırmalarına bağlıdır ve aspirin ve benzeri ilaçlar dokularda prostaglandin sentezini inhibe ederler. (ii) Bazı ilaçların (efedrin, fenilpropanolamin ve tiramin gibi) sempatomimetik etkileri kısmen, adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıvermelerine bağlıdır; α-metil-para-tirozin gibi bu uçlarda noradrenalin sentezini inhibe eden ilaçlar adıgeçen sempatomimetik ilaçları antagonize ederler. (iii) Estrojenler ve estrojen içeren oral kontraseptif müstahzarlar, oral antikoagülanların kan pıhtılaşmasını inhibe edici etkisini azaltırlar. Bunun nedeni birincilerin karaciğerde protrombin ve diğer bazı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini artırmaları, ikincilerin ise sentezin son basamağını bozarak bunun tersini yapmalarıdır.

3. FARMAKOLOJİK ANTAGONİZMA*

Aynı reseptöre yüksek afiniteli ve seçici bir şekilde bağlanabilen iki ilaç arasındaki antagonizma şeklidir. Agonist maddenin reseptörle birleşmesi bir etki oluşturur; buna karşılık antagonist maddenin aynı reseptörle birleşmesi hücrede etki meydana getirmez. Ancak, etki meydana getirmez derken, direkt bir etkinin kastedildiğini belirtmek gerekir.

Vücutta devamlı olarak etkinliği (tonus'u) bulunan bir nöromediyatör maddenin (örneğin çizgili kaslarda motor sinir uçlarından salıverilen asetilkolin'in) veya bir hormon ya da otakoid gibi **endojen agonistlerin** etkilediği reseptörlere bağlanan bir antagonist ilaç tarafından bu doğal aktif maddelerin antagonize edilmesi, bazı etkilere (örneğin çizgili kasların felcine veya hormon etkisinin azalmasına) neden olur. Bu, antagonistin direkt bir etkisi değildir. Bu durum şu örnekle daha açık bir şekilde gösterilebilir: Bir çizgili kasın motor siniri kesilirse (denervasyon yapılırsa), çizgili kastaki sinir uçları dejenere olur; böyle bir kasta, nöromediyatör asetilkolin kalmadığı için d-tübokürarin ve benzeri bir ilaç (antagonist) verilmesi o kasta hiç bir farmakolojik etkiye neden olmaz. Oysa, kasın arteri içine agonist madde olan asetilkolin'in injekte edilmesi kasta kasılmaya neden olur. Diğer bazı farmakolojik antagonistler de (parasempatolitik ilaçlar, adrenerjik reseptör blokörleri ve gangliyon blokörleri gibi), efektör organlar üzerinde eferent sinirlerin devamlı olarak yaptığı fizyolojik tonik etkileri azaltmak ya da ortadan kaldırmak suretiyle kendilerine özgü indirekt farmakolojik etkileri oluştururlar.

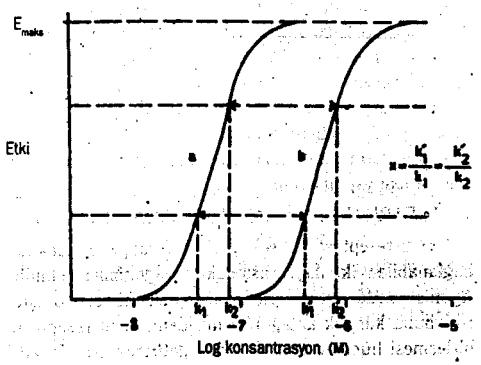
Agonist ve antagonist maddeler arasında reseptör düzeyindeki ilişki ve etkileşmenin reseptör işgal teorileri, hız teorisi ve diğer teorilere göre ne şekilde açıklandığından ve parsiyel agonist ilaç kavramından 9. Konuda sözedilmiştir.

Farmakolojik antagonizma, antagonist ilacın reseptörle reversibl veya irreversibl bir şekilde bağlanmasına göre kompetitif veya kompetitif olmayan şekillerde olur.

Kompetitif Antagonizma

Bu tür antagonizmada, agonist ve antagonist molekülleri aynı reseptör için **yarışma** (kompetisyon) halinde-

* Burada farmakolojik antagonizma basitleştirilerek sunulmuştur; deneysel farmakolojide bu konuya ilişkin daha ayrıntılı sınıflandırmalar vardır



Şekil 11.2 Kompetitif antagonizmada agonistin "log konsantrasyon (veya log doz)–yanıt" eğrisinin, antagonist tarafından sağa kaydırılması ve doz oranı (x).

a) Antagonistten önce.

b) Antagonist ortamda varken.

dirler. Her ikisinin de reseptöre bağlanması, **reversibldir ve kitle etkisi kanununa göre** oluşur. **Antagonizmanın derecesi,** ortamda bulunan agonist ve antagonist maddelerin molar konsantrasyonları arasındaki orana bağlıdır; eğer agonistin konsantrasyonu artırılırsa antagonizma tamamen ortadan kaldırılabilir. Bundan dolayı, kompetitif (yarışmalı) antagonizma, **yenilebilir** (aşılabilir, "surmountable") bir antagonizmadır.

Kompetitif antagonizmada, antagonist ilaç, agonistin sigmoid şeklindeki **"log konsantrasyon–etki" eğrisi**nde (Şekil 11.2), tipik olarak aşağıdaki değişmelere neden olur: (i) Bu eğri, ortamda belirli bir sabit konsantrasyonda antagonist varken artan konsantrasyonlarda agonist uygulamak suretiyle deney yapılıp çizilirse, antagonistin eğriyi sağa kaydırdığı görülür. (ii) Antagonistten önceki eğri ile antagonistten sonraki eğrinin lineer olan orta kısımları paraleldir. (iii) Agonistin maksimum etkisi, antagonist tarafından azaltılmaz. (iv) Antagonistin konsantrasyonu artırılırsa söz konusu eğri, artma ile orantılı bir şekilde daha da sağa kayar.

Kayma miktarı **doz oranı** diye adlandırılır ve x simgesi ile gösterilir. Doz oranı, diğer bir deyişle, antagonist ortamda varken ve yokken eşit miktarda etki oluşturan agonist ilaç dozlarının veya konsantrasyonlarının (eşit-etkin* dozların veya eşit-etkin konsantrasyonların) oranı olarak da tanımlanır. Antagonist konsantrasyonundaki artma ile doz oranındaki artma arasında lineer bir ilişki vardır; bu ilişki grafiklenirse elde edilen doğru çizginin eğimi antagonistin reseptöre afinitesinin bir ölçüsüdür. Kompetitif antagonist ile doz oranını saptarken agonistin eşit-etkin dozlarının oluşturduğu etkinin miktarı, sonucu etkilemez; çünkü doz-yanıt eğrisi antagonist tarafından paralel olarak tümüyle sağa kaydırılmıştır. Örneğin doz oranı, agonistin, maksimumun %30'una eşit miktardaki bir etkisi üzerinden veya maksimumun %70'ine eşit miktardaki bir etkisi üzerinden saptansın, aynı değer bulunur (Şekil 11.2).

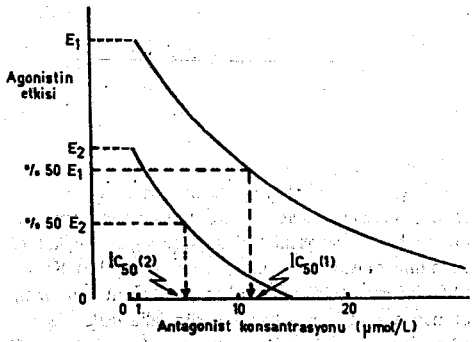
Kompetitif antagonistin, agonist ilacın doz-yanıt eğrisine etkisi; izole organ banyosunda içinden sürekli oksijen geçirilen bir fizyolojik sıvı (Ringer sölüsyonu gibi) içinde yaşatılan izole bir organda incelenirse eğrideki değişme yukarıda belirtilen ideal duruma genellikle uyar. Çünkü izole organda deney süresi boyunca agonist veya antagonist ilacın metabolizma ve dağılım suretiyle inaktivasyonu veya kaybolması nerdeyse hiçtir. Ayni inceleme deney hayvanında veya insanda in vivo yapılırsa, metabolizma, dağılım ve itrah gibi, agonist ve antagonistin incelenen reseptör çevresindeki konsantrasyonunu devamlı olarak değiştiren bozucu faktörler nedeniyle kompetitif antagonizmanın yukarıda belirtilen özellikleri her zaman gözlenmeyebilir.

Agonist ilaç ile antagonist ilaç arasındaki etkileşme, agonisti sabit bir konsantrasyonda uyguladıktan sonra **antagonisti artan konsantrasyonda vermek** suretiyle de incelenebilir. Bu durumda antagonist ilaç, agonistin sabit etkişini giderek artan bir oranda inhibe eder ve antagonist ilaç etkinliğinin kantitatif bir göstergesi **IC_{50} değeri**dir. Bu değer, agonistin oluşturduğu etkiyi %50 oranında inhibe eden antagonist konsantrasyonudur. Sabit bir değer değildir ve belirtilen yöntemle yapılan deneylerde agonist ilacın konsantrasyonu ile doğru orantılı bir şekilde artar (Şekil 11.3). Çünkü antagonizmanın kompetitif olması nedeniyle, ortamda agonist konsantrasyonu artarsa, aynı derecede bir inhibisyon oluşturmak için antagonistin konsantrasyonu da artırılmalıdır. Antagonist ilaç etkinliği ile ilgili sabit bir gösterge, **antagonistin disosiyasyon sabitesi (K_i)**'dir. Bu değer, sabit bir C molar konsantrasyonunda ortama uygulanan agonist ilacın etkisine karşı, yukarda belirtilen şekilde antagonist ilacın IC_{50} değerini saptadıktan sonra aşağıdaki formüle göre bulunur:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1+(C/EC_{50})}$$

Formülden anlaşılacağı üzere, K_i'nin hesaplanabilmesi için agonist ilacın EC_{50} değerinin daha önce saptanması gerekir. Antagonistin bu şekilde bulunan K_i değeri, aynı dokuda radyoizotopla işaretli antagonist ilaç kullanarak radyoligand bağlama yöntemi ile direkt olarak ölçülen **K_D değeri**ne eşittir (o dokuda agonistin yedek reseptörlerinin bulunmaması koşuluyla, bak. 8. Konu). Sözkonusu K_i değeri, bu bölümde ileride değinilen **K_B değeri** ile eşdeğerdir.

* Equipotent veya equiactive sözcüklerinin karşılığı olarak kullanılmıştır.



Şekil 11.3. Farklı iki sabit konsantrasyonda izole organa uygulanan agonist bir ilacın iki farklı konsantrasyondaki etkisinin (E_1 ve E_2), artan antagonist (inhibitör ilaç) konsantrasyonlarında kompetitif inhibisyonu ve IC_{50} kavramının şematik anlatımı.

Antagonist ilaca bağlı olarak agonist'in doz-etki eğrisinin sağa kayması halinde agonistin yeni EC_{50} değeri aşağıdaki formülle bulunabilir:

$$\begin{pmatrix}\text{Antagonist}\\ \text{varkenki}\\ EC_{50}\end{pmatrix} = \begin{pmatrix}\text{Antagonist}\\ \text{yokkenki}\\ EC_{50}\end{pmatrix} \times [1+([B]/K_i)]$$

Burada [B], ortamdaki antagonistin molar konsantrasyonudur. 7. Konuda belirtilen, etki (E) formülünde EC_{50} yerine, EC_{50}'nin antagonist varkenki değeri konulursa, agonist-antagonist karışımının değişik konsantrasyonları ile izole organ preparatları gibi ideal bir sistemde elde edilecek **agonist etkisinin değeri**ni **(E')** gösteren aşağıdaki ilişki ortaya çıkar:

$$E' = \frac{E_{maks} \times C}{C+EC_{50}\,(1+[B/K_i])}$$

Kompetitif antagonizmaya birkaç örnek, (i) Asetilkolin ile atropin ve diğer parasempatolitik ilaçlar arasındaki, (ii) Morfin ile nalokson arasındaki, (iii) Histamin ile antihistaminik ilaçlar arasındaki ve (iv) Testosteron ile siproteron arasındaki veya adrenalinle propranolol arasındaki antagonizma olaylarıdır.

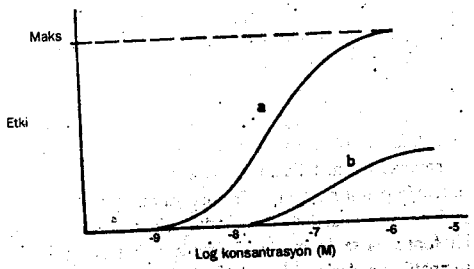
Parsiyel agonist niteliğindeki kompetitif antagonistler: Kompetitif antagonistlerin bir kısmı tam antagonist değil, fakat parsiyel agonist (bak. 9. Konu) ilaçlardır. Parsiyel agonist niteliğindeki antagonist ilaç in vitro incelemelerde tek başına verildiğinde agonist gibi hareket eder ve reseptör aktivasyonuna bağlı özel agonistik etkiyi oluşturur. Eğer parsiyel agonist aynı reseptörü etkileyen tam agonistin yüksek konsantrasyonu ile birlikte uygulanırsa onun etkinliğini azaltır yani antagonist gibi hareket eder. Parsiyel agonist ilacın davranışı in vivo incelendiğinde, durum yukardakinden değişik olabilir. Şöyle ki parsiyel agonist ilacın vücutta etkilediği reseptörler üzerinde özgül hormon, nöromediyatör veya otakoidler gibi endojen maddeler tarafından oluşturulan belirgin bir **tonus varsa** (damarlar üzerinde anjiotensin'in veya sempatik sinirlerin, adrenal bezden salgılanan hormon adrenalin'in oluşturdukları büzücü tonus gibi), o takdirde parsiyel agonist tek başına verildiğinde bu tonusu azaltır veya kaldırır yani antagonist gibi hareket eder.

Parsiyel agonist ilaç, tam agonist ilacın düşük konsantrasyonda verildiği zaman oluşturduğu zayıf agonistik etkiyi veya endojen etkin maddelerin ufak konsantrasyonları ile vücutta oluşmuş bulunan düşük tonusu azaltmayabilir; fakat agonist gibi hareket edip bu etki veya tonusu hafif artırabilir. Bu davramş klinik kullanılışta parsiyel agonist niteliğindeki antagonist ilaç için bir avantaj sayılabilir; çünkü böyle bir ilaç **tonusun dengeli bir şekilde değiştirilmesi**ne olarak verir yani tonus azalmışsa ona dokunmaz veya hafif artırır, fakat tonus patolojik derecede yükselmişse onu azaltır. Tam antagonist niteliğindeki ilaçla uzun süren tedavide meydana gelen reseptör "up-regulation"u (bak. 10. Konu) olayının ve ona bağlı komplikasyonların, parsiyel agonist niteliğindeki bir antagonist ile oluşmadığı veya daha az oluştuğu ileri sürülmüştür; bu da parsiyel agonist ilaçlar için bir klinik üstünlük sağlayabilir.

Parsiyel agonist niteliğindeki bir antagonist ilacın agonist gibi veya antagonist gibi hareket etmesi organın türüne göre de değişebilir. Şöyle ki böyle bir ilacın, **reseptör rezervi** (yedek reseptör oranı) yüksek bir organda agonist gibi, fakat yedek reseptörü olmayan veya düşük oranda olan bir organda antagonist gibi hareket etmesi beklenir.

Parsiyel agonist niteliğindeki bazı antagonist **ilaç örnekleri** şunlardır: (i) Beta-adrenerjik reseptör blokörü olan pindolol ve asebutolol, (ii) Alfa-adrenerjik reseptör blokörü olan fentolamin, ergotamin ve dihidroergokristin, (iii) Anjiotensin reseptör blokörü olan saralazin, (iv) Morfin ve diğer opiod ilaçların antagonisti olan nalorfin ve (v) Estrojen reseptör blokörü olan tamoksifen ve raloksifen.

Ters agonist: Reseptör – ilaç etkileşmesi ile ilgili işgal-aktivasyon teorisi ve iki – durum modeli (bak. 9. Konu) reseptörlerin agonistlerle indüklenerek aktif duruma geçtiklerini öngörür. Diğer teorilerde ise reseptörün serbestken daima inaktif durumda olduğu, ancak ago-



Şekil 11.4. Kompetitif-olmayan bir antagonist tarafından agonistin "log konsantrasyon-yanıt" eğrisinde meydana getirilen değişme.

a) Antagonisten önce,

b) Ortamda antagonist varken.

nist molekülleri ile kombinasyondan sonra aktif duruma geçtiği varsayımlanır.

Öte yandan, bazı deneysel gözlemler, bazı yerlerdeki reseptörlerin ortamda agonist bulunmadığı halde spontan olarak (başka bir deyişle yapısal yani konstitütif olarak) aktif durumda (R*) olduğunu göstermiştir (bak. 9. Konu). Bu koşullar altında ortamda, endojen agonist dahil, herhangi bir agonist bulunmaksızın da o reseptörleri taşıyan dokuda etkinlik vardır. Dokuda aktif durumdaki (R*) ve inaktif durumdaki (R) reseptörler arasında denge vardır:

$$R \rightleftharpoons R^*$$

Eğer bir ligand (L), inaktif durumdaki reseptörlere aktif durumdakilere göre çok daha yüksek afinite gösteriyorsa, tercihen inaktif reseptörlerle kombine olur; böyle bir agonist ilaç aktif durumdaki reseptör fraksiyonunu ve varolan spontan etkinliği azaltır:

$$LR \rightleftharpoons L + R \rightleftharpoons R^*$$

Bu koşullar altında denge sola kayar. Böyle bir agoniste **ters agonist** (invers agonist) adı verilir. Ters agonist, reseptör makromolekülü üzerinde ya normal agonistin bağlandığı yere ya da allosterik bir noktaya bağlanır; birinci durumda ters agonist, aynı yere bağlanan normal agonist ile kompetisyona girdiği için böyle bir ters agoniste **ters antagonist** adı da verilir.

Kompetitif - olmayan Antagonizma

Kompetitif-olmayan antagonizmanın görece sık görülen bir şeklinde, antagonist molekülleri, reseptörler ile **kovalent bağlarla irreversibl bir şekilde** bağlanırlar. Kompetitif antagonizmanın aksine, ortamda agonistin konsantrasyonunun artırılması antagonizmayı ortadan kaldıramaz; başka bir deyişle kompetitif-olmayan antagonizma yenilemez (aşılamaz, "insurmountable") nitelik-tedir.Bazı antagonistler, başlangıçta kompetitif bir şekilde ve sonra moleküllerinde oluşan kimyasal bir dönüşme sonucu kompetitif-olmayan şekilde antagonizma yaparlar. Kompetitif-olmayan antagonizmada, ortamdaki antagonist konsantrasyonuna göre reseptörlerin belirli bir yüzdesi irreversibl olarak kapatılmıştır. Böylece agonistin etkisine **açık reseptör sayısı azaldığından,** agonistle elde edilmesi mümkün maksimum yanıtın büyüklüğü azalır. Antagonist, ayrıca, kompetitif antagonizmada olduğu gibi **log doz-yanıt eğrisini** sağa kaydırır; fakat, eğrinin lineer kısmının eğimini azaltır (Şekil 11.4). Kompetitif-olmayan antagonistin konsantrasyonunun arttığı oranda, agonistin maksimum etkisi daha fazla düşer ve eğim daha fazla basıklaşır. Bazen antagonistin düşük konsantrasyonlarında kompetitif antagonizmada olduğu gibi log doz-yanıt eğrisi sağa paralel olarak kayabilir; maksimum etki pek azalmaz ve eğimde değişme olmayabilir. Bu durum **yedek reseptörlerin varlığı** ile açıklanır; bu tip reseptörler ilaç tarafından tümüyle kapatıldıktan sonradır ki etki maksimumunda ve eğimde azalma başlar. Eğer agonistin **yedek reseptörü yoksa** yani agonist ilaç maksimum etkisini dokudaki reseptörlerin ancak, tümünü aktive ederek oluşturabiliyorsa kompetitif-olmayan antagonist, agonistin maksimum etkisini daima azaltır.

Yedek reseptörler; bir agonist ilaç, maksimum etki oluşturan en düşük dozunda veya konsantrasyonunda verildiği zaman hala serbest kalan reseptörlerdir (bak. 9. Konu). Örneğin kalp kasında adrenalin maksimum kasılma (pozitif inotropik etki) oluşturduğu zaman, adrenalin'in bu etkisine aracılık eden beta-adrenerjik reseptörlerin ancak %10'u ilaç molekülleri tarafından kapatılmıştır; o halde myokardda bu reseptörlerin % 90'ı yedek reseptörlerdir. Bir dokuda belirli bir agonist ilaca özgü reseptörlerin ne oranda yedek reseptör oldukları, o reseptörleri irreversibl olarak kapatan kompetitif-olmayan bir antagonist ilacın hangi konsantrasyonundan sonra agonistin maksimum etkisinin azaldığına bakarak saptanabilir. Örneğin kalp kasında adrenalinin maksimum inotropik etkisinin azalması, beta-adrenerjik reseptörlerin %90'ını kapatmaya yetecek kadar yüksek bir kompetitif-olmayan antagonist konsantrasyonundan sonra başlar.

Kompetitif-olmayan antagonizmada, antagonistin reseptörden ayrılması sözkonusu olmadığından, vücutta bu reseptörlerin blokajına bağlı olarak meydana gelen in vivo etkinin **devam süresi** ilacın eliminasyon hızına değil, ilaçla kapatılan reseptörler yerine yeni reseptör sentez edilmesinin hızına (yani **reseptörlerin turnover hızına**) bağlıdır. Kompetitif-olmayan antagonizmaya bir örnek **adrenalin veya noradrenalin ile fenoksibenzamin** arasında alfa-adrenerjik reseptörler düzeyindeki antagonizmadır.

Kompetitif-olmayan antagonizmanın diğer bir şekli, antagonistin reseptörlere dokunmaksızın reseptör-sonrası olaylarda kalıcı veya reversibl bozukluk yapması sonucu oluşanıdır. Buna **non-spesifik kompetitif-olmayan antagonizma** da denilir. Yeni bir antihipertansif ilaç olan prazosin'in kısmen, α-adrenerjik reseptörlerle ilgili reseptör-sonrası olayları bozmak suretiyle vazodilatasyon yaptığı ileri sürülmüştür.

Kompetitif Antagonizmanın Kinetiği

Kompetitif antagonizmada agonist (A) ve antagonist (B) molekülleri ile reseptör molekülü arasındaki reaksiyon aşağıdaki şekilde gösterilebilir:

$$\text{Agonist+Antagonist+Reseptör} \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \text{Agonist-reseptör kompleksi} \rightarrow \text{Etki}$$

$$\text{Agonist+Antagonist+Reseptör} \underset{k'_1}{\overset{k'_2}{\rightleftharpoons}} \text{Antagonist-reseptör kompleksi} \rightarrow \text{Etkisiz}$$

Bu olayda agonist molekülleri tarafından işgal edilen reseptörlerin tüm reseptör sayısına oranı r ve antagonist molekülleri tarafından işgal edilen reseptörlerin oranı r' ile gösterilirse, serbest reseptörlerin oranı 1-r-r' olur*.

Yukarıda şematik olarak gösterilen reaksiyonların kantitatif ifadesi aşağıda belirtildiği gibidir:

$$[A] + (1-r-r') \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} (r)$$

$$[B] + (1-r-r') \underset{k'_2}{\overset{k'_1}{\rightleftharpoons}} (r')$$

Burada, çoğu kez olduğu gibi her bir reseptör noktanın sadece bir antagonist molekülü tarafından işgal edildiği kabul edilmiştir. Agonist-reseptör kompleksinin disosiyasyon sabitesi (K_A) ve antagonist-reseptör kompleksinin disosiyasyon sabitesi (K_B)'nin değerleri aşağıda gösterilmiştir**:

$$K_A = \frac{k_2}{k_1} = \frac{[A] \cdot (1-r-r')}{r}$$

$$K_B = \frac{k'_2}{k'_1} = \frac{[B] \cdot (1-r-r')}{r'}$$

Her iki denklem, (r')' nü ortadan kaldıracak şekilde düzenlenirse aşağıdaki eşitlik bulunur:

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

İn vitro deneylerde değişik düzeylerde sabit tutulan antagonist konsantrasyonuyla, her bir düzeyde, artan agonist konsantrasyonlarına verilen yanıtlar ve reseptör işgal oranları (r) ölçülebilir. Bu çeşit deneylerde [A], [B] ve r arasındaki ilişki yukardaki denkleme uyar. Her bir sabit B konsantrasyonunda, artan [A] ile ona uyan r'nin değeri; dikey eksende r'yi, yatay eksende ise log [A] yı göstermek suretiyle grafiklenirse, sigmoid şeklinde eğriler elde edilir. Bunlara **log konsantrasyon** (ya da **doz)-işgal oranı eğrileri** adı verilir. [B] nin artan değeri, sözkonusu eğrilerde paralel olarak sağa kaymaya neden olur.

Yukarıdaki denklem **ortamda antagonist yok iken:**

$$\frac{[A_o]}{K_A} = \frac{r}{1-r} \text{ olur.}$$

Burada (A_o) ortamda antagonist yok iken agonist ilacın artırarak uygulanan molar konsantrasyonunun her birini ifade etmektedir.

Ortamda [B] konsantrasyonunda antagonist varken belirli bir büyüklükteki etkiyi meydana getirmek için uygulanması gereken agonist konsantrasyonunun, [A'] olduğu **kabul edilirse** ve **eşit etki yapan** [A_o] ve [A'] konsantrasyonlarında (antagonist yokken ve varken) agonistin işgal ettiği reseptör oranının reseptör işgal teorilerine göre **aynı (r'ye eşit) olduğu dikkate alınırsa** aşağıdaki eşitlik elde edilir:

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

Bu denklem bir öncekine bölünürse:

$$\frac{[A']}{A_o} = 1+\frac{[B]}{K_B} \quad \text{bulunur.}$$

Denklemin sol tarafı tanım gereği olarak **doz oranı (x)** dır. Bu simge yerine konulup denklem yeniden düzenlenirse:

$x - 1 = [B]/K_B$ bulunur.

Her iki tarafın logaritması alınırsa:

$\log (x - 1) = \log [B] - \log K_B$ olur. Buna **Schild denklemi** denilir.

Schild adlı araştırıcı kompetitif antagonizmada antagonistin etki gücünün bir göstergesi olarak **pA_x kavramını** ortaya atmıştır. pA_x, agonistin log doz-yanıt eğrisini, **x doz oranı kadar sağa kaydıran antagonist**in molar konsantrasyonunun ($[B_x]$'in) **negatif logaritması**dır:

* Burada tüm reseptör sayısı birim yani 1 olarak kabul edilmiştir; buna göre reseptörlerin örneğin % 10'u agonist molekülleri tarafından işgal edilmişse r = 0.1'dir. Ayrıca agonistin yedek reseptörleri olmadığı varsayılmıştır.

** Köşeli parantez, içine giren ilacın molar (mol/litre) konsantrasyonunu gösterir.

$pA_x = -\log [B_x]$.

Antagonist konsantrasyonu **mol/litre yani molar** olarak (M simgesi ile) ifade edilir ve genellikle çok küçük bir değerdir (1×10^{-7} M gibi). Molar hidrojen konsantrasyonunun negatif logaritması olan pH'ye benzetilerek antagonist konsantrasyonunun da pAx şeklinde ifade edilmesi kolaylık sağlar.

pA_x'in yukardaki değeri bir önceki denklemde log [B] nin yerine konulursa:

$\log (x - 1) = - pA_x - \log K_B$ olur.

Eğer **doz oranı iki ise (x = 2)** yani antagonistin belirli bir konsantrasyonda $[B_2]$ ortama girmesinden sonra aynı miktar yanıt (etki) elde etmek için agonistin iki misli dozda (konsantrasyonda) verilmesi gerekiyorsa (yukarıdaki denklemin sol tarafı $\log (2 - 1) = \log 1 = 0$ olduğundan) :

$pA_2 = - \log K_B$ olur.

Tanım gereği $pA_2 = -\log [B_2]$ olduğundan: $- \log [B_2] = \log K_B$'dir veya iki taraftaki eksiler kaldırılırsa: $\log [B_2] = \log K_B$ olur. Logaritmaları eşit olan sayıların kendileri de eşit olduğundan: $K_B = [B_2]$ bulunur.

Bu duruma göre belirli bir antagonistin deneysel olarak bulunan $[B_2]$ konsantrasyonu, onun **disosiyasyon sabitesi**ni verir. B_2 konsantrasyonunda, antagonistin incelenen dokuda varolan reseptörlerin yarısını işgal ettiği kabul edilir (yedek reseptörler bulunmaması koşuluyla). Antagonistin pA_2 değeri ne kadar yüksekse, reseptöre karşı o kadar kuvvetli afiniteye sahiptir ve o kadar fazla selektif olabilir. O halde pA_2 değeri antagonistlerin **reseptöre karşı afinitesinin bir göstergesidir.**

pA_2 değeri ile ilgili basit bir varsayımsal örnek aşağıda gösterilmiştir: Ortamda antagonist yok iken agonistin belirli bir dozu uygulansın ve meydana getirdiği etkinin büyüklüğü ölçülsün. Daha sonra bir kompetitif antagonist öyle bir konsantrasyonda uygulansın ki antagonist eşliğinde aynı büyüklükte bir etki meydana getirmek için agonistin iki misli dozda verilmesi gereksin. Antagonistin bu konsantrasyonu $[B_2] = 1 \times 10^{-8}$ M ise, $pA_2 = -\log 10^{-8} = 8$ bulunur.

pA_2 değeri Furchgott (1972) tarafından geliştirilen aşağıdaki formüle göre de bulunabilir:

$$pA_2 = \log\left(\frac{E'}{E} - 1\right) - \log [B]$$

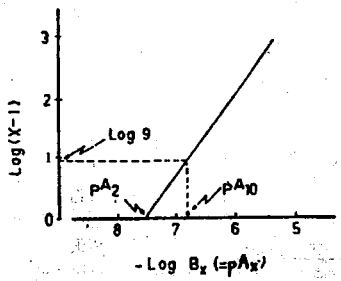
Bu formülde E' ve E, sırasıyla ortamda antagonist ilaç [B] konsantrasyonunda varken ve yokken agonistin EC_{50} (maksimum yanıtın yarısını oluşturan konsantrasyon) değerleridir.

Schild grafiği: Şurası hemen belirtilmelidir ki yukarıdaki örnek tamamiyle bir varsayımdan ibarettir. Çünkü antagonistin $[B_2]$ konsantrasyonunu deneysel olarak **doğrudan doğruya saptamak** pratik bakımdan nerdeyse olanaksızdır. Ayrıca buna gerek de yoktur. Kompetitif antagonistlerin pA_2 değerleri, deneysel verilerle **Schild grafiği çizilerek bulunur.** Antagonistin etki gücünü değerlendirmek için pA_{10} değeri de saptanabilir. Bu değer, pA_2 değerinden daha küçüktür. Kompetitif antagonizma halinde, $pA_2 - pA_{10} = \log 9 = 0.95$'tir.

Belirli bir dokuda agonist ile antagonist arasındaki antagonizmanın kompetitif tipte olup olmadığını ortaya koymak için saptanması gereken pA_2 ve pA_{10} değerleri doğrudan doğruya değil, fakat grafik üzerinden şu şekilde bulunur:

Deneysel preparata antagonist ilaç, artan B_x konsantrasyonlarında ilave edilir ve her bir konsantrasyonda agonistin doz oranı (x) ölçülür. Bulunan değerlere göre, **log (x -1) dikey eksende ve $-\log [B_x] = pA_x$ yatay eksende gösterilmek suretiyle grafik çizilir.** Bu grafiğe ilk kez tanımlıyanın adıyla **Schild grafiği** denilir (Şekil 11.5). Eğer agonist ilaç ile antagonist ilaç arasındaki ilişki kompetitif antagonizma şeklinde ise bu iki değer arasındaki ilişki **lineer**dir ve **çizginin eğimi genellikle 1**'dir (Şekil 11.4). Bu grafikte çizginin yatay ekseni kesiş noktası pA_2'ye ($x = 2$, $x - 1 = 1$, $\log 1 = 0$) tekabül eder. pA_{10} değeri çizim ve izdüşüm suretiyle bulunabilir. Eğer her bir reseptör noktaya birden fazla (n sayıda) antagonist molekülü bağlanıyorsa Şekil 11.5'teki biçimde çizilen Schild grafiğinde eğim = n dir. Bağlanan molekül sayısı 1 ise ve kooperatif bir etkileşme yoksa yani dokudaki bir reseptöre ilaç molekülünün bağlanması, onun yanındaki reseptörlere diğer ilaç moleküllerinin bağlanmasını olumlu (pozitif kooperatiflik) ya da olumsuz (negatif kooperatiflik) şekilde etkilemiyorsa, eğim, yukarıda belirtildiği gibi, 1 olur.

pA_x 'in deneysel farmakolojideki önemi: pA_x kavramı ve özellikle pA_2 ve $pA_2 - pA_{10}$ değeri **deneysel farmakolojide üç** bakımdan önemlidir:



Şekil 11.5. Schild grafiği ve pA_2 ile pA_{10}'un çizimle bulunuşu.

(i) pA_2 değeri aynı tür reseptör üzerine etki yapan antagonist ilaçların daha önce belirtildiği gibi, **gravimetrik etki gücü**nü gösterir.

(ii) Bu değerler, çeşitli dokularda belirli bir agoniste (örneğin histamin veya asetilkolin'e) ait reseptörlerin **aynı tipte olup olmadıklarını** saptamaya yararlar. Bunun için agonist ilaç, kendisinin kompetitif antagonisti olan belirli bir ilaçla çeşitli dokularda denenir. Eğer antagonistin pA_2 değeri aynı bulunursa, bu dokularda agonistin etkilediği reseptörler aynı tiptedir. Örneğin kobay ileumu, sıçan ileumu ve kurbağa kalbi gibi farklı yapılarda agonist olarak **asetilkolin** ve bunun kompetitif antagonisti olan **atropin** kullanılarak pA_2 değeri saptandığında her üç yerde de 8.8 olarak bulunmuşsa ve $pA_2 - pA_{10}$ değeri = 0.95 ise, bu durum sayılan üç yerdeki asetilkolin etkisinin aynı tip kolinerjik muskarinik reseptörler aracılığı ile oluştuğunu ve asetilkolin ile atropin arasındaki antagonizmanın kompetitif tipte olduğnu gösterir. Diğer bir örnek histamin ile ilgili olarak Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde gösterilmiştir (bak. s. 266).

(iii) Ayrıca, bu değerler çeşitli agonistlerin belirli bir dokuda **aynı tip reseptörlere etki yapıp yapmadıklarını** saptamaya ve onların sınıflandırılmasına yardım eder. Bunun için belirli bir dokuda çeşitli agonistlere karşı, İnceleme konusu olan reseptörü bloke eden bir kompetitif agonist kullanılarak deney yapılır. Elde edilen veriler pA_2 değerinin bütün agonistler için aynı olduğunu gösterirse, bu agonistlerin aynı reseptörlere etki yaptığı sonucuna varılır.

B. SİNERJİZMA

Bir ilacın diğerinin etkisini artırmasına sinerjizma denilir. Sinerjizma*, artırmanın derecesine göre iki türlü olur.

1. SUMASYON (ADİTİF ETKİLEŞME)

Aynı etki türünü meydana getiren iki ilaç belirli dozlarda bir arada verildiklerinde oluşturdukları kombine etki, bunların aynı dozlarda tek başlarına verildikleri zaman yaptıkları bireysel etkilerin cebirsel toplamına eşit ise iki ilaç arasındaki etkileşmenin **sumasyon (aditif etkileşme)** biçiminde olduğundan sözedilir. Ancak, bu klasik tanım, gerçeği tam olarak yansıtmadığından aşağıdaki iki açıklamanın bilinmesine gerek vardır.

(1) Bir ilacın dozu ile, yaptığı etkinin şiddeti (büyüklüğü) arasındaki ilişkinin, hiperbol şeklinde bir eğri olduğu 7. Konuda belirtilmiştir. Bu eğrinin özelliği nedeniyle, dozun katlar halinde artırılması etkide o katlar kadar artma yapmaz. Şekil 11.6'da gösterilen eğride, birim olarak seçilen dozun, maksimum etkinin %39'una eşit olan bir "birim etki" oluşturduğu kabul edilmiştir. Doz iki katına çıktığında, yanıt iki katına değil, yaklaşık 1.6 katına çıkar ve maksimum'un % 64'üne erişir.** Doz 5 kat artarsa, etki şiddeti bu kez maksimumun %97'sine erişir ve birim etkiye göre 2.5 kez artmış olur. Öte yandan, dozdaki artma derecesi, 3 birim dozdan 6 birim doza geçişte de iki kat olduğu halde, etki "% 80 maksimum" değerden "%100 maksimum" değere çıkmıştır; 20/80 yani aşağı yukarı 0.4 oranında artmıştır. O halde belirli bir oranda **doz artmasının yanıttaki artmaya yansıma derecesi** sabit olmayıp dozun, doz-yanıt eğrisindeki konumuna bağlıdır; yanıttaki artma oranı dozdaki artma oranına göre **daima daha azdır.**

(2) Eğer A ilacının **a dozu**, belirli bir büyüklükte etki (örneğin kan basıncında 30 mm Hg değerinde yükselme) yapıyor ve aynı yönde etki yapan B ilacının **b dozu**nun yaptığı etki de buna eşit ise (diğer bir deyişle bu dozlarda iki ilaç **eşit-etkin** ise), bunların a ve b dozlarında bir arada verilmesiyle oluşan aditif etki, A'nın 2 a veya B'nin 2 b dozunda verilmesiyle oluşana eşittir. Benzer şekilde iki ilaç eşit-etkin dozlarının yarısına eşit dozlarda bir arada verildiklerinde yaptıkları etki, bunların eşit-etkin dozda tek başlarına verildikleri zaman yaptıkları etkiye eşittir.

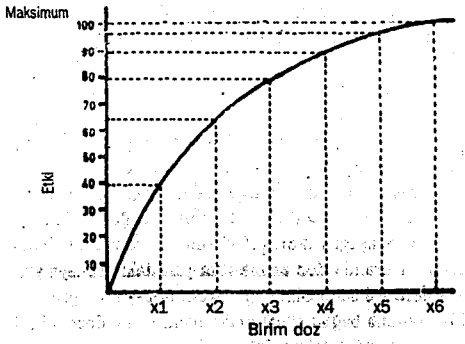
Yukarıda açıklandığı gibi aditif etki genellikle bireysel etkilerin cebirsel toplamına eşit değil, ondan daha azdır. Örneğin, doz-yanıt ilişkisi Şekil 11.6'da gösterilen grafiğe uyan ve eşit-etkin dozları maksimumun %39'una eşit olan iki ilacın kombinasyonu halindeki aditif etki, maksimumun %64'ü kadar olmuştur. **Kombine etki** bu değeri aşarsa, sinerjizma sumasyon biçiminde değil, potansiyalizasyon biçimindedir. Kombine etki bundan az olursa bir ilaç diğerini antagonize ediyor demektir; ilaçlardan biri antagonist veya parsiyel agonist olabilir.

Sumasyon biçimindeki etkileşmeye bir örnek parasetamol ve aspirin'dir. 0.5 g aspirin ile 0.5 g parasetamol'un eşit derecede ağrı kesici etki oluşturdukları söylenebilir. Aynı etki "0.25 g aspirin + 0.25 g parasetamol" kombinasyonu ile elde edilebilir. (yarı dozların doz eşiğinin altında olmaması koşuluyla).

Sumasyon şeklindeki etkileşme, **tedavi yönünden** olduğu gibi **toksikoloji yönünden** de önemlidir. Bu şekilde etkileşen aynı veya farklı farmakolojik gruplardan iki ilacın bir arada kullanılması halinde toksik belirtiler fazlalaşmış bir şekilde ortaya çıkabilir. Aditif etkileşme sonucu artan bazı toksik etkiler ve bunlara neden olan ilaçlar Kitabın 7. Baskı 1. Cildinden gösterilmiştir (bak. s. 269).

* Bazı kaynaklarda sinerjizma, aşağıda tanımlanan potansiyalizasyon ile eşanlamlı olarak kullanılır. Bu, doğru değildir.

** Kombine etki, bireysel etkilerin cebirsel toplamına eşit olsaydı, maksimum etkinin %39 + %39 yani %78'ine eşit olması gerekirdi.



Şekil 11.6. Dozun katlar halinde arttırılması sonucu etki şiddetinde meydana gelen artmalar (etki şiddeti maksimum etkinin yüzdesi olarak değerlendirilmiştir).

2. POTANSİYALİZASYON*

İki ilaç bir arada verildiğinde oluşturdukları kombine etkinin miktarı, onların bireysel etkilerinin sumasyonundan beklenenden fazla ise, sinerjizma, **potansiyalizasyon** biçimindedir. Bu tür sinerjizmada, sumasyondan farklı olarak ilaçların ikisinin de etkin olması mutlaka gerekmez. Bazen tek başına etkisiz gözüken bir ilaç, etkin ilaçla beraber verilince onun etkisini potansiyalize edebilir. Potansiyalizasyona **supra-aditif etkileşme** adı da verilir.

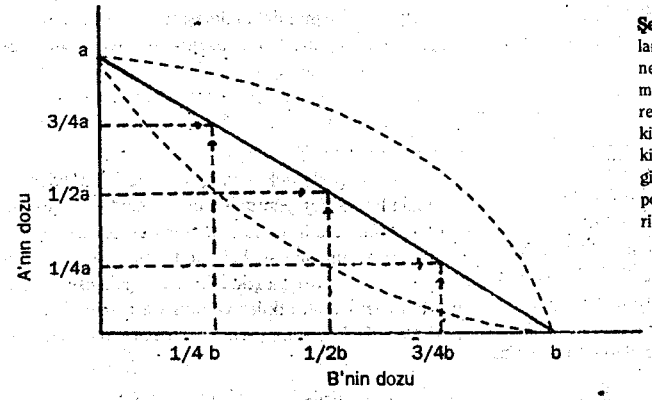
Bir ilaç diğerinin etkisini genellikle, onun metabolizma, dağılım, itrah ve reseptör dışındaki yerlere bağlanma gibi **dispozisyonuna ve eliminasyonuna yol açan durumlarını engellemek** suretiyle potansiyalize eder. Bundan dolayı potansiyalizasyon olayları, çoğu kez farmakodinamik etkileşmeye değil, **farmakokinetik etkileşmeye** bağlıdırlar. Potansiyalizasyonun **birkaç örneği** şunlardır: (i) Kolinesteraz enzimlerini inhibe eden antikolinesterazlar; asetilkolin ve kolinesterazlar tarafından hidroliz edilen diğer kolin esterlerini potansiyalize ederler. (ii) Kokain; katekolaminlerin, özellikle noradrenalin'in, adrenerjik sinir uçlarına alınmasını (uptake'ini) veya sinir ucundan salıverilmişse geri alınmasını (re-uptake'ini) inhibe ederek onları potansiyalize eder. (iii) Monoamin oksidaz enzimi tarafından vücutta büyük ölçüde inaktive edilen tiramin, efedrin ve benzeri feniletilamin türevleri, monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlar tarafından potansiyalize edilirler.

Bir ilaç, diğerinin **reseptörlerinin sıklığını (dansitesini) artırmak suretiyle** de onun etkisini potansiyalize edebilir. Ancak bu , tipik bir farmakodinamik etkileşme değildir; şu nedenle ki birinci ilacın, ikinciden önce, bir süre verilmesinden sonra ortaya çıkar; örneğin tiroksin ve liotironin tedavisi (veya hipertiroidizm hali) kalpte beta-adrenerjik reseptörlerin sıklığını artırır ve adrenalin ve benzeri ilaçların kalpteki stimülan etkilerini potansiyalize eder. Antagonist ilaçlarla uzun süren tedavi de reseptör sıklığını artırır (beta-adrenerjik reseptör blokörü ilaçlarla olduğu gibi) ve bu ilaçlar kesildikten sonra bir süre için agonist ilaçların ve doğal adrenerjik nöromediyatör veya hormonların o reseptör üzerinden oluşan etkisi bir süre potansiyalize edilir; klinikte **"rebound'un eşlik ettiği aşırı-duyarlık"** denilen durum ortaya çıkabilir.

İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞME TÜRÜNÜN SAPTANMASI İLE İLGİLİ İZOBOL KAVRAMI

İki ilaç arasındaki etkileşmenin sumasyon, potansiyalizasyon veya antagonizma gibi etkileşme türlerinden hangisine uyduğu deney verilerinin özel bir şekilde grafiğini çizmek suretiyle bulunabilir.

Bunun için iki ilacın belirli bir etkiyi oluşturan **eşit-etkin dozları** deneysel olarak saptanır. **İlaçlardan bi-**



Şekil 11.7. A ve B ilaçlarının eşit-etkin dozları ve eşit-etkin karışımları ile elde edilen lineer **izobol** (sumasyon olayı). Aditif etkileşmede metinde tanımlanan noktaları birleştirerek a ile b arasında elde edilen eğri bu şekilde olduğu gibi düz çizgi şeklinde olur. Etkileşme antagonizma şeklindeyse eğri bu çizginin üstünde konveks bir eğri, etkileşme potansiyalizasyon şeklindeyse konkav bir eğri şeklinde olur.

* Fransızcadan alınmış bir terimdir; inglizcesi potentiation'dır.

rinin eşit-etkin dozunun çeşitli fraksiyonlarına (1/10, 1/4, 1/2, 3/4'ü gibi), belirli etki miktarını oluşturmak için **diğer ilacın hangi fraksiyonel dozda** ilavesi gerektiği saptanır. **Eşit-etkin karışımların** her birindeki fraksiyonel ilaç dozlarına, uyan noktalar eksenler üzerinde işaretlenir. Bu noktalardan çıkan dikey çizgilerin kesişme noktaları bulunur. O noktaları birleştiren çizgi **izobol** adını alır. Örneğin A ilacının belirli şiddetteki etkiyi yapan dozu **a** ve B ilacının eşit-etkin dozu **b** olsun. Aynı etki 1/4a + 3/4b, 1/2a + 1/2b, 2/3a + 1/3b fraksiyonel dozlarına uyan karışımlarla elde edilir ise, izobol **düz bir çizgidir** (Şekil 11.7).

Bu şekilde yapılan deneyler sonucu elde edilen **izobolun şekline bakarak** etkileşmenin türü hakkında aşağıdaki sonuçlara varılır: (i) İzobol, ilacın eşit-etkin dozlarını (örnekte a ve b'yi) birleştiren bir doğru çizgi şeklinde belirirse, etkileşme **sumasyon** tipindedir (Şekil 11.7). (ii) Bu iki noktayı birleştiren **çizginin altında kalan konkav bir eğri** şeklindeyse etkileşme potansiyalizasyon tipindedir, (iii) Bu **çizginin üstünde kalan konveks** bir eğri şeklinde ise iki ilaç arasında **antagonizma** tipinde bir etkileşme söz konusudur.

II. Farmakokinetik Etkileşmeler

Gül Dülger

Farmakokinetik ilaç etkileşmeleri absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrah düzeyinde meydana gelen etkileşmelerdir ve dolayısıyla bu tür etkileşmelere, bu sözcüklerin baş harflerinden oluşan bir adla **ADME** tipi etkileşmeler de denir. 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 etki yerindeki 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. Benzer şekilde, **doz-yanıt eğrisi dik** olan ilaçların da etki yerindeki konsantrasyonlarındaki ufak artışlar etkide ciddi artışlara 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. verilmelerini takiben klerensleri itrakonazol tarafından etkilenmez; çünkü i.v. klerensleri karaciğer kan akımı ile kısıtlıdır ve ekstraksiyon oranları çok yüksek olduğu için metabolik inhibisyondan fazla etkilenmezler; alprazolam ve triazolam her ikisi de benzodiazepin türevi ve CYP3A substratı olmakla beraber ketokonazol bu iki ilacın farmakokinetiğini farklı şekilde etkiler. İlaçla ilgili diğer bir özellik de, ilacın tedavi edici dozu, doz-yanıt eğrisinin alt kısımlarına uyuyorsa etkileşme sonucunda ilacın etki yerindeki konsantrasyonunun azalması etkinliğin 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 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 (istenmeyen gebelik ya da Addison hastalığı belirtilerinin şiddetlenmesi gibi). Bilinmeden ilaç kullanımı, ya da farklı doktorların birbirinden habersiz reçete yazması da 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 sadece absorpsiyonunda 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 lokal etkinliğini artırmak ve kana toksik miktarda geçmesini önlemek mümkündür.

Oral yoldan ilaç uygulanması en sık başvurulan uygulama yolu olduğu için bu şekilde verilen ilaçlar arasında 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:

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 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 sisaprid gibi prokinetik ilaçlar ise, mide boşalmasını hızlandırdıkları için diğer ilaçların emilimini hızlandırırlar. 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 absorpsiyon hızını değiştirebilir: Peptik ülser tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlar mide pH'sini yükselttikleri (asiditeyi azalttıkları) için aside dayanıksız ilaçlardan biyoyararlanımı artırırken, asid ya da baz yapısındaki ilaçların iyonizasyon derecesini değiştirecekleri için çözünme ve emilim hızlarını değiştirebilirler; zayıf baz yapısındaki ilaçların 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 için se tersi geçerlidir. Bunun çeşitli örnekleri Tablo 11.3'te 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. Omeprazol gibi proton pompası inhibitörlerinin asid salgısını baskılayıcı etkileri irreversibl ve dolayısıyla mide suyunun pH'sini yükseltici etkileri uzun süreli olduğu için bunları kullanan hastalarda bu tür etkileşme görülme olasılığı H_2-reseptör blokörlerine ve antiasidlere 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 lümeninde 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 antiasid ilaçlarla gözlenen bir durumdur ve Tablo 11.3'te görüldüğü gibi, antiasidler çeşitli ilaçların absorpsiyonunu bozabilirler. 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 lümende iyonize halde bulunan ilaçlarla zor emilen kompleksler oluşturabilirler. Bu nedenle siprofloksasin, tetrasiklinler, 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 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 bilinmeyen bir mekanizma ile malabsorpsiyon sendromuna neden olur ve penisilinin, ayrıca glukoz, tiamin, B_{12} vitamini, demir gibi besin ögelerinin emilimini bozar. Kolşisin villusları zedeleyerek benzer bir etki oluşturur.

TABLO 11.3
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, Paresetamol, vs.
	Opioidler, β-agonistler	Absorpsiyon hızı artması	Klorotiazid, Riboflavin
Mide boşalma hızını artırma	Prokinetik ilaçlar: metoklopramid, sisaprid	Absorpsiyon hızı artması	Parasetamol Siklosporin
Barsak motilitesini hızlandırma	Magnezyumlu antiasidler, Proton pompası inhibitörleri, H_2 reseptör antagonistleri		
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
Barsakta 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

e) Barsak çeperinde P-glikoprotein ve CYP3A düzeyinde etkileşmeler: Son yıllarda intestinal ilaç metabolizmasının ve ilaçların aktif olarak lümene atılmasından sorumlu efluks sistemlerinin oral yoldan verilen ilaçlardan biyoyararlanımı etkileyen önemli faktörler olduğu anlaşılmıştır. Bilindiği gibi, mide-barsak kanalı enterositlerinin villus uçları P-glikoprotein (Pgp) ve CYP3A açısından çok zengindir. Enerjiye bağımlı bir ilaç eflüks (hücre içinden lumene ilaç atılmasından sorumlu) pompası olan P-glikoprotein (bak. 3. Konu) intraselüler ilaç konsantrasyonlarının azaltılmasından sorumludur. İnsanda faz I reaksiyonlarından sorumlu en önemli enzimler olan CYP3A isoformları ise (Bak. C.Biyotransformasyon Düzeyinde Etkileşmeler ve 5. Konu) barsak epitelindeki ilaç metabolize edici enzimler içinde de en önemli grubu oluşturur. Genelde barsak epiteli ve karaciğerdeki CYP3A enzimlerinin substratları ve bunları indükliyen ya da inhibe eden bileşikler 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 absorpsiyon düzeyinde meydana geldiği bildirilmektedir. Pgp ve CYP3A grubu enzimlerin ince barsak enterositlerinde birlikte ve fazla miktarda bulunmaları, ayrıca substratlarının hemen hemen aynı olması, bunların oral yoldan verilen ilaçların emilimini sınırlayan faktörler olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan, bu proteinler hemen hemen aynı maddeler tarafından indüklenir veya inhibe edilirler ve bu maddeler sözü edilen enzimlerin 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, ikin-

ci ilacın emilimini her iki mekanizma ile de değiştirmektedir. Greypfrut suyu da gene bu enzimleri etkilemek suretiyle diğer ilaçlarla etkileşmeye girmektedirler. 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, doğal olduğu için 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, özellikle ABD ve AB ülkelerinde antidepresan ilaç olarak yaygın biçimde kullanılmakta olan St John's wort (SJW) olarak bilinen *Hypericum perforatum* ekstreleri ile görülen etkileşmelerdir. SJW'nin kronik kullanımının, beraberinde kullanılan indinavir, siklosporin ve digoksin gibi çeşitli ilaçların biyoyararlanımını azalttığı bildirilmiştir. 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 dolaşıma 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 yeniden 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 plazma proteinlerine (albümin gibi) ileri derecede bağlanan iki ilacın bağlanma noktaları için birbiri ile yarışması anlaşılır. 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 için, sonuçta ikinci ilacın dağılım hacmi artacaktır. Serbest kalan ilacın plazmada artmasının etkiyi artırması beklenir. Ancak total vücut sıvısı hacmi, plazma sıvısı hacmına göre çok büyük olduğu için, proteinden ayrılan ilacın plazmada bulunan serbest fraksiyonunda önemli bir artma meydana gelse bile, serbest ilaç total vücut sıvı hacmında 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 varmış gibi görünse de, bu artış vücut sıvılarına daha düşük oranda yansıyacak ve etkide çok belirgin bir değişme olmayabilecektir. 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 fazla bağlanan ve sanal dağılım hacmi 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 antidiyabetiklerin serbest fraksiyonundaki artış hipoglisemik reaksiyona neden olabilir (Tablo 11.4). 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

TABLO 11.4

Kan dolaşımında plazma proteinine bağlanma düzeyindeki ilaç etkileşimleri

Etkilenen (serbest fraksiyonu artan) ilaç	Etkileyen ilaç
Varfarin	Fenilbutazon, oksifenbutazon, klofibrat, salisilat, triklorasetik asid
Tolbutamid	Salisilat, fenilbutazon, oksifenbutazon
Klorpropamid	Fenilbutazon
Metotreksat	Salisilat, sulfonamid
Fenitoin	Salisilat, fenilbutazon
Tiopental	Sulfafurazol
Bilirubin	Salisilat, sulfonamid

ve yenidoğanda kan-beyin engeli gelişmemiş olduğundan kernikterusa yol açabilir.

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 ilacın biyotransformasyon hızının değiştirilmesi ile ortaya çıkar (bak. 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 gözlenen 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 klerenste 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 ve K_i değerleri, farmakolojik etki yerindeki ana ilaç ve/veya metabolitinin konsantrasyonlarındaki göreceli değişme derecesi ve ilaçların terapötik indeksleri tarafından belirlenir.

Enzim inhibisyonu: Her bir CYP izoformu geniş bir substrat grubu üzerinde katalitik etkinlik gösterir (bak. 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 bir CYP izoformunu da inhibe ederek (ya da indükliyerek) diğer ilaçların biyotransformasyonunu etkileyebilir, yani 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 (bak. 5. Konu Tablo 5.4). 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 klerensi 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 başlıca 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 ilaçlar**ın biyoyararlanımını artırarak da diğer ilacın farmakokinetiğini etkiler. Dolayısıyla bu enzimin inhibe edilmesi çok sayıda ilaç etkileşmelerine neden olur. 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 kinidin-benzeri etkisi belirginleşir ve kardiyotoksisitesi artar. Benzer bir etkileşim prokinetik bir ilaç olan sisaprid ile ketakonazol arasında da gözlenebilir. Aslında ilk ilaç tek başına da kardiyotoksiktir ve terfena-

TABLO 11.5

İdrar pH'sının 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	Amitriptilin
Sulfamerazin	İmipramin
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.

din gibi o da piyasadan kaldırılmıştır. CYP3A4 inhibitörleri statinler ile birlikte kullanıldıkları taktirde statinlerin toksik etkisi olan rabdomyolize neden olabilirler; ayrıca dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörlerinden bazılarının hipotansif etkisini şiddetlendirebilir, 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 etkisi 1-2 günde sona erdiği halde, itrakonazol gibi yavaş elimine edilen ($t_{1/2}$ 36 saat) ilaçların inhibisyon yapıcı etkisi de 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 bireyler arasında önemli oranda değişkenlik gösterir (bak. 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 edenlerde 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. 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 (bak. 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 taktirde, genelde doz ayarlaması ile tedavi düzenini sağlamak 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 klerenslerini azaltmakta ve bunlara ait istenmeyen etkilerin görülme sıklığını artırmaktadır. Simetidinin klinik kullanımındaki azalmanın 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 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 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 (bak. 10. Konu). Diğer bir özellik de rifampisin gibi bazı ilaçların nonspesifik 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 yanıttır. Genelde indüksiyon sırasında indüklenen enzimin geninin transkripsiyonu arttığı halde, bazen farklı bir mekanizma da söz konusu olabilir (bak. 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 bozulacaktır. 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 5.4'te gösterilmiştir.

Enzim inhibisyonunda olduğu gibi enzim indüksiyonu da hızlı metabolize edenlerde yavaş metabolize edenlere göre daha belirgindir. Örneğin rifampisin uygulanması, CYP2C19 enzimi için yavaş metabolize edici olanlarda S-mefenitoin metabolizmasını etkilemediği halde hızlı metabolize edenlerde S-mefenitoin metabolizmasını artırır. Bunun nedeni, S-mefenitoin'in CYP2C19 tarafından metabolize edilmesi ve yavaş metabolize edenlerde bu enzimin olmamasıdır. Enzim indüksiyonunda bazen bunun tersi bir durum görülür; ilaç kendisinin eliminasyonunu da indükliyor ise hızlı metabolize edenlerde indükleyici etken hızlı elimine edildiği için indükleyici etkinliği daha düşük olur, Yavaş metabolize edenlerde 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 rol oynayan en önemli organlar olmaları nedeni ile, **önemli ölçüde 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 akımı, renal klerens düzeyinde etkileşme ve idrar pH'si gibi çeşitli faktörler ilacın itrah hızını, dolayısıyla kinetiğini değiştirir. Bir de barsak epitelinde olduğu gibi, özellikle proksimal tübülüslerin epiteli de Pgp bakımından zengindir ve bu proteinin bazı ilaçlar tarafından indüksiyon veya inhibisyonu bu proteinin substratı olan bazı ilaçların itrahını etkileyecektir.

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 klerensini artırarak tedavinin başarısız olmasına yol açabilirler.

Böbrekten itrah düzeyinde meydana gelen ilaç etkileşmelerinde en sık görülen durum, ilaçların **tübüler sal-**

gılanma sırasında proksimal tübül hücresindeki taşıyıcı sistem (transportör molekül) için aralarında yarışmalarıdır. Burada genellikle kompetitif (yarışmalı) inhibisyon görülür, bazı hallerde ise inhibisyon nonkompetitiftir. 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 (bak. 6. Konu). Prokainamid, sisplatin, simetidin, 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 klerensini anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir. PAH (paraamino-hippurat), penisilin G, probenesid, siprofloksasin, sefalosporinler ve riboflavin **anyon transport sistemi** ile taşınan bileşiklere örnektir. Aynı taşıyıcı sistem tübüllerden hem salgılanma hem de geri emilmede (reabsorpsiyonda) 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 itrahını 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 Pgp pompası ile atılan ilaçların eliminasyonu CYP3A inhibitörlerinden veya indükleyicilerinden etkilenir. Klaritromisin veya itrakonazol gibi bazı lipofilik ilaçlar böbreklerde Pgp'i inhibe ederek veya rifampisin gibi ilaçlar indükleyerek diğer ilaçların böbreklerden klerensini, sırası ile azaltabilir veya artırabilirler. Örneğin, digoksin böbreklerden Pgp 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 ise Pgp inhibisyonu ile digoksin ve kinidinin renal klerensini azaltmaktadır; bu nedenle de azol antifungaller gibi güçlü Pgp 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 itrahı 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 boyutu tamamen ilacın pKa değeri ve ortam pH'si ile ilgilidir, yani ortam pH'si ilacın pKa değerine ne kadar yakınsa iyonizasyonda gözlenen değişme de o derecede fazladır ve dolayısıyla ilaç itrahında da aynı oranda fazla değişme (atılma veya geri emilme) meydana gelir.

İlacın tübüllerden **aktif transport yolu ile geri emilmesi** de kompetitif veya nonkompetitif biçimde değiştirilerek idrarla itrah hızı artırılabilir. Ancak, bu şekilde aktif transportla geri emilme, ksenobiyotikler için çok ender bir olaydır ve iki ilaç arasında bu düzeyde etkileşme bilinmemektedir. 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 (bak. 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 klerensin total klerensteki payı gibi çeşitli faktörlerin belirlenmesi gerekir.

Sonuç olarak, hasta aynı zamanda birden fazla ilaç kullanıyorsa bu ilaçlardan biri veya bir kaçı arasında farmakokinetik etkileşme olasılığı bulunduğu hatırlanmalı ve buna bağlı olarak da tedavinin yetersiz kalmaması veya istenmeyen durumların ortaya çıkmaması için gerekli özen gösterilmelidir.

129–151

12. Konu
İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ VE TOKSİKOLOJİNİN TEMEL KAVRAMLARI

Giriş • I. Yalın Toksik Tesirler • 1. Fonksiyonel (Farmakodinamik) Toksik Tesirler • 2. Biyokimyasal Toksik Tesirler • 3. Yapısal Toksik Tesirler • Hücresel zedelenme mekanizmaları ve hücrenin cevabı • II. Özel Toksik Etkiler (Mutajenik, Karsinojenik, Reprodüktif ve Teratojenik Toksik Etkiler) • İlaçların Teratojenik Etkisi • Teratojenik Etki Mekanizmaları • Teratojenik etkinin çeşitli yansımaları • Embrionun Gelişme Dönemlerine Göre Teratojene Duyarlığın Değişmesi • Teratojen Etkiyi Değiştiren Faktörler • İnsanlarda Teratojenik Etkinin Önlenmesi • Teratojenliğin Saptanması • İlaçların Teratojenik Risklerine Göre Sınıflandırılması • İnsanlarda Teratojenik Etkisi Olan İlaçlar • Behevyoral teratojenler • Geç Olarak Beliren Teratojenik etkiler • III. İlaç Alerjisi • İlaca bağlı alerjik reaksiyonların diğer istenmiyen etkilerden farkları • Hapten ve antijenik determinant • Çapraz alerji • Alerjik Reaksiyon (İlaca İmmün Cevap) • İmmün cevapların ortak özellikleri • Antikor (immünoglobülin) türleri • T lenfositi türleri • İmmünoloji Bakımından Alerjik Reaksiyon Tipleri • 1. Anafilaktik (tip I) reaksiyonlar • 2. Sitotoksik (tip II) reaksiyonlar • 3. Toksik immün kompleks çökmesine bağlı (tip III) reaksiyonlar • 4. Gecikmiş tipteki (tip IV) reaksiyonlar • Otoimmünite • İlaç Alerjisinin Klinik Tipleri • IV. Dayanıksızlık (Aşırı-Duyarlık) Reaksiyonları • V. İdiyosenkrazi ve Genetik Farklılığa Bağlı Reaksiyonlar • İlaç Toksisitesinin Deneysel Olarak Ölçümü ve Tedavi İndeksi •

Kitabın iki ciltten metin kısaltılmaksızın bir cilde indirgenebilmesi için yardımcı bilgi niteliğindeki bu Konu elektronik ortama aktarılmıştır; <www.turyay.com.tr> veb sitesinden erişilebilir.

13. Konu

FARMAKOGENETİK

GENETİK FARKLILIĞA GÖRE İLAÇLARIN METABOLİZMA VE ETKİLERİNİN BİREYLER ARASINDA DEĞİŞMESİ

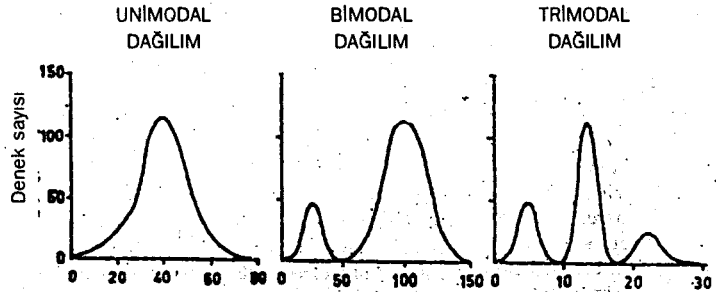
Atila Bozkurt

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 Durumlar • 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** değişmesi ile uğraşan bir bilim dalıdır. Son yıllarda ABD'de yapılan İnsan Genomu Projesi çerçevesinde yapılan çalışmalar sonucu farmakogenetiğin kapsamı daha da genişleyerek yeni bir dal olan **farmakogenomik** (bak. 1. Konu) ortaya çıkmıştır. 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 körükleyici (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 ikizleri**nden (eş-ikizler) ve **çift yumurta ikizleri**nden (kardeş ikizler) oluşan iki ayrı özne grubunda nicel olarak karşılaştırmalı bir şekilde incelemektir.

İkiz incelemelerinde ölçülen parametre, genetik yapıdaki değişikliklere bağlı ise tek yumurta ikiz çiftlerinden 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 katsayısı**na Kitabın 7. Baskı I. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 392).



Şekil 13.1. Genetik kontrolun monojenik veya polijenik nitelikte olmasına göre fenotipik karakterin sayısal değerinin popülasyon içinde ünimodal veya polimodal dağılımı (eğriler, sıklık dağılım histogramında tepe noktalarını birleştirerek çizilir).

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 nicel değerinin, popülasyon içindeki bireylerde dağılımına ilişkin eğri veya özel deyimiyle **sıklık dağılım histogramı,** birden fazla doruk (mod) gösterir (Şekil 13.1). 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 **seksе-bağlı kalıtım** 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 allelerin 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).

İlaç metabolize eden 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 (bak. 8. Baskı, 1. Cilt, s.149). Genotip ise genellikle öznenin lökosit DNA'sının izolasyonunun ardından polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve kısıtlama (restriksiyon) enzimleri kullanılarak elektroforezde saptanır. Son yıllarda kısıtlama enzimlerine alternatif olarak fluoresan 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 bu 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 indüksiyonuna ve inhibisyonuna yatkınlık) bağlamında da genetik değişkenlik olur; bu konuya aşağıda ayrıca değinilmiştir.

I. İLAÇ FARMAKOKİNETİĞİNDE GENETİK FAKTÖRLERE BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

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 tarafın-

dan 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 191, 282, 341, 485, 590, 803 ve 857 sayılı pozisyonlardaki nükleotid sübstitüsyonları sonucu oluşan mutasyonların varlığı bildirilmiştir. Bu mutasyonları içeren halen 20'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 (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. CYP2D6 geninin karaciğer dışındaki yapılarda ölçülebilir miktarda transkripsiyon yapmadığı bulunmuştur. 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 70 alelik varyantın sorumlu olduğunu göstermiştir; bunlardan en sık görülenler *CYP2D6*2, CYP2D6*3, CYP2D6*4 ve CYP2D6*10'dur.* Bu mutant alellerde bir veya birkaç baz çifti veya tümü atlanmıştır. Bu aleller için homozigot olan kişilerde hepatositlerde aktif enzim sentezi yapılamaz; heterozigot olanlarda enzim yapılır, fakat hepatositlerdeki enzim miktarı hızlı metabolizma geni bakımından homozigot olanlardakinden daha azdır.

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 Etiopya'da % 29, Suudi Arabistan'da % 21 ve Türkiye'de yaklaşık % 9'dur (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 5.3'te gösterilen substrat 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 polimorfizmi**n, ilaç metabolizmasını bozmasının boyutu ve klinik önemi bakımından da geçerlidir.

* 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.

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.

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 (bak. 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 oksidlendiğinde inaktive değil, aktive edilir. (ii) Nijeryalılar'da olasılıkla çevresel toksinlere bağlı olan endemik primer karaciğer kanseri bunlarda daha seyrek görülür.

CYP2C19 polimorfizmi: S-mefenitoin'in hidroksilasyonu **CYP2C19** enzimi tarafından yapılır. Çeşitli toplumlarda, etnik kaynak farkına bağlı olarak öznelerin % 0.9-23'ünün S-mefenitoin'i hidroksilleyemediği saptanmıştır. Sözü edilen fenotip doğu Asya ırklarında, beyaz ırka göre daha yüksek oranda bulunur; örneğin Japonlarda % 18-23 oranındadır. Türk popülasyonunda % 0.9-3 oranında bulunmuştur. *CYP2C19* geninin bugüne kadar 8 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.

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* genimin *6* varyant aleli tanımlanmıştır. 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 hipoglişemi krizinin yavaş inaktive edicilerde oluşması olasıdır. CYP2C9 polimorfizmi varfarin tedavisi sırasında görülebilen hemorajinin risk faktörlerinden biridir.

CYP2C8 polimorfizmi: CYP2C alt-familyası enzimlerinden olan CYP2C8 de genetik polimorfizm gösterir. Antineoplastik bir ilaç olan paklitaksel 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 11 varyant aleli tanımlanmıştır. Yavaş metabolizör frekansının Avrupalı toplumlarda düşük olmasına karşın Asyalı toplumlarda yüksek olduğu, örneğin, gen silinmesi (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 ol-

duğu 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 6 tane mutant varyantı belirlenmiştir.

CYP3A polimorfizmi: İlaçların metabolizmasında önemli bir yer tutan (bak Tablo 5.3) **CYP3A** alt-familyasına ait enzimler polimorfizm göstermektedir. Her nekadar **CYP3A4** için 16 ve **CYP3A5** için 2 varyant alel belirlenmişse de, bunlar incelenen toplumlarda nadir olarak görülmektedir. Ayrıca işlevsel önemleri konusunda yeterli çalışma yoktur.

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 dehidrojenaz**ın (CYP2E1'in) 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 Japon asıllılar gibi) %90'ında 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 (bak. 61. Konu) diğer belirtilerine neden olur. Daha sonra $NADPP^+/NADPH$ oranında değişme olması sonucu 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. 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 (TPMT) polimorfizmi: TPMT veya diğer adıyla hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGRPT) enzimi, 6-merkaptopurin ve tioguanin gibi tiopurinleri S-metilasyonla inaktif metabolitlerine dönüştürür. TPMT enzimi genetik polimorfizm gösterir. Alyuvarlarda ölçülen TPMT etkinliğinin popülasyonda trimodal dağılım gösterdiği saptanmıştır. Otozomal resesif kalıtım gösteren TPMT yetersizliğinin görülüş sıklığı 300'de 1'dir. Enzim yetersizliği olan hastalara normal dozlarda tiopurinler verilirse, tioguanin nükleotidler hematopoetik dokularda birikir ve şiddetli hematopoetik toksisite gözlenir.

Glükuronozil transferaz (UGT-1A1) polimorfizmi: UGT-1A1 bilirubin eliminasyonunda hız kısıtlayıcı enzimdir. *UGT-1A1* genindeki bozukluklar konjüge-olmayan hiperbilirubinemiye neden olabilir Gilbert sendromu hastalarında hepatik glükuronidasyon aktivitesi %70 azalmaktadır Bu azalma *UGT-1A1* geninin promoter bölgesindeki TATA kutusunda timin-adenin nükleotitlerinden 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.

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.

Uzun süren süksinilkolin apnesi: Süksinilkolin plazmadaki **psödokolinesteraz** (butirilkolinesteraz) tarafından süksinilmonokoline hidroliz edilmek suretiyle inaktive edilen çizgili kas felç edici bir ilaçtır; anesteziyolojide kullanılır. 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 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 homozigotlarda enzim etkinliği azalmıştır; bu durum çok nadir görülür. Ko-dominant kalıtım söz konusu olduğundan ***u*** aleli taşıyan çeşitli heterozigotlarda bu alel egemendir ve enzim etkinliği % 60-85 sınırları arasında değişir. 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 hızı**nın 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.

Taşıyıcı polimorfizmi: İlaç absorpsiyonunda, dağılımında ve itrahında genetik faktörlerin katkısı konusunda, ilaç metabolizmasında olduğu kadar fazla bilgi mevcut değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ilaç absorpsiyonundan, dağılımından ve itrahından sorumlu taşıyıcıların da polimorfizminin olduğunu göstermektedir. Bu moleküllerin ilk örneği kanser kemoterapisi sırasında gelişen çoklu-ilaç rezistansından sorumlu olan **P-glikoproteindir** (bak. 9. Baskı, 1. Cilt, s. 377). Bu madde barsak epiteli, beyin kapilerleri, safra kanalikülleri ve böbrek proksimal tübül epiteli membranında da bulunan bir efluks (dışarı-atım) proteinidir. **Çoklu-ilaç rezistansı geni** (multidrug resistance gene, *MDR1*) **P-glikoprotein**'i kodlar. Söz konusu protein adenozin trifosfat (ATP)-bağlayan kaset (ABC) proteini familyasına aittir. *MDR1* geninde fazla sayıda tek nükleotid polimorfizmi (SNP) bulunmuştur. Bunlardan *MDR1* C3435T (Ala893Ser) mutasyonu (*MDR1*2* genotipi) bakımından homozigot olanların barsaklarında P-glikoprotein ekpresyonu azalmıştır. Bu bireylerin beyaz toplumlarda frekansı yaklaşık % 25'tir ve bunlarda plazma digoksin düzeyleri normal bireylere göre daha yüksekdir.

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 oksidleyici 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 GS-SG). 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 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 göreçe sık görüldüğü saptanmış ve bu koinsidensin, söz konusu defektin alyuvarlarda 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), dimerkaprol, nalidiksik asid, kinidin, kloramfenikol ve probenesiddir; güveye karşı kullanılan naftalin de hemolize neden olur.

Nörotransmiterler ve hormonlarla ilişkili reseptörlerin ve diğer fonksiyonel moleküllerin polimorfizmleri: Son yıllarda nörotransmiterlerin sentezinde veya inaktivasyonunda rol oynayan enzimlerin, adrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik reseptör tiplerinden bazılarının ve ayrıca sinir ucu membranındaki dopamin ve serotonin taşıyıcılarının da ("transporter") genetik polimorfizm gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 13.1). 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 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.

Vazopresin, paratiroid hormonu ve testosteron reseptörlerinin genetik polimorfizmine bağlı endokrin hastalıklara 76. Konuda değinilmiştir.

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.

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 kesinlikle 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.

D vitaminine-rezistan raşitizm: Bazı bebeklerde, günlük diyetlerinde normal miktarda D vitamini ve kalsiyum 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 (bak. 80. Konu).

Malign hipertermi ve kas rijiditesi: Halotan ve diğer inhalasyon genel anestezikleir ve süksinilkolin verilmesi halinde, bazı kimselerde vücut sıcaklığı ileri derecede yükselir ve kaslarda rijidite olur (girişim yapılmazsa ölümle sonuçlanır). Hastalık çizgili kasların T tübül ile ilişkili triad kavşaklardaki **sarkoplazmik retikulum membranındaki** ryanodin reseptörlerinin genetik polimorfizmi sonucu, retikulumdan sitoplazmaya aşırı Ca^{2+} salıverilmesi ile ilişkilidir. 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.

Kalıtsal methemoglobinemi ve hemoglobinopatiler: Bu durumlarda kendisi veya metaboliti oksidleyici özelliğe sahip ilaçlar (organik nitratlar gibi) syanoza neden olur (bak. 9. Baskı 1. Cilt s.155).

Diğer enzim polimorfizmleri: Bunlar arasında akatalzia (hidrojen peroksidi yıkıp köpürmeye neden olan enzimin yokluğu), paraoksonaz (paraokson ve diğer organofosfat insektisidleri yıkan enzim) polimorfizmi, flavin monooksijenaz (FMO)-3 polimorfizmi (bozuk balık kokusu sendromu), katekolaminleri yıkan KOMT (katekol-O-metil transferaz) polimorfizmi gibi durumlara Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s.155). Bunlar aslında seyrek görülen ve polimorfizm tanımından çok, nadir fenotip tanımına uyan durumlardır.

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 hidrokarbon (PAH) bileşiği olan metilkolantren (bak. 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 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* 'nin 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.

Diğer bir örnek **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 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 sentetazın ilaçlar tarafından indüklenme mekanizmasına Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 158).

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 derecesi**nin 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 Pratik Önemi

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 (individüalize 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.

Tablo 13.1: Klinik önemi gösterilen farmakogenetik durumlar[1]

Molekül	Gen	Polimorfizm	İlaçlar	Sonuç
Faz I enzimleri	*CYP2A6*	Gen delesyonu	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	Hipersensitivite
			Hidralazin	ve toksisite
	Tiopürin-S-metiltransferaz	Gen inaktivasyonu (YM)	Merkaptopurin	Miyelotoksisite
Taşıyıcılar	*MDR1*	Ala893Ser	Birçok ilaç	İlaç transportunun değişmesi
Reseptörler	β_1-adrenoseptör	Arg389Gly	İzoproterenol	Afinite azalması
	β_2-adrenoseptör	Arg16Gly ve Thr164Ile	Reseptör	Afinite azalması (agonistlere)
	5-HT_{2A} reseptörü	His452Tyr	Klozapin	Azalmış yanıt
	MiRP1	Ala116Val	Antibiyotikler	Aritmi oluşması
	Lipooksijenaz A	SP-1 bağlanma motifi	Zileuton	İlaç etkisinin oluşmaması
Belirteç (marker)	APOE-4	5' yukarı bölgesinde mutasyon	Takrin	Alzheimer hastalığında yanıtın azalması

1. Ingelman-Sundberg, 2001'den alınmıştır. Parentez içindeki kısaltmalar YM: yavaş metabolizör; ÇHM: çok hızlı metabolizör.

161-166

14. Konu
AKUT İLAÇ ZEHİRLENMESİ TEDAVİSİNDE GENEL İLKELER

Giriş • 1. Absorpsiyonun Engellenmesi • Kusturma ve mide yıkama • Barsaklardaki zehiri uzaklaştırma • 2. Sistemik Antidotla Tedavi • 3. Absorbe Edilmiş İlacın Eliminasyonunun Hızlandırılması • 4. Semptomatik veya Destekleyici Tedavi Yöntemleri •

Kitabın iki ciltten metin kısaltılmaksızın bir cilde indirgenebilmesi için yardımcı bilgi niteliğindeki bu Konu elektronik ortama aktarılmıştır; <www.turyay.com.tr> veb sitesinden erişilebilir.

15. Konu

REÇETE YAZMA KURALLARI VE RASYONEL İLAÇ KULLANIMI

Şule Oktay ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • I. Reçete Yazma Kuralları • Müstahzar ve formülasyon şeklindeki ilaç reçeteleri • Bir ilaç için yazılmış reçetenin bölümleri • Reçetede İlaçlar Arasındaki Geçimsizlik • Kontrol Altındaki Narkotik ve Psikotrop İlaçlara ait Reçeteler • Reçetesiz İlaçlar • Reçetelerin Tekrarlanması • Reçetedeki Kısaltmalar • Reçete Örnekleri • II. Rasyonel İlaç Kullanımı • Türkiye'de Akılcı Olmayan İlaç Tedavisi Örnekleri • Akılcı-olmayan Reçete Yazma ve İlaç Kullanımının Nedenleri ve Sonuçları • Çözüm Önerileri • Akılcı İlaç Tedavisi İçin Uygulama İlkeleri •

Tıpta kullanılan ilaçlar genellikle müstahzarlar (ilaç ürünleri) şeklinde hazırlanmış olarak, eczacının denetimi ve gözetimi altında ilgili yasa hükümlerine göre kurulmuş eczanelerde kullanıma sunulurlar. 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:

Reçete yazma genellikle şekil ve standart ifadelerle ilgili rutin kurallara göre yapılır. Ancak reçeteye yazılacak ilaçların hastanın gereksinimine ve içinde bulunduğu koşullara uygun olarak seçilmesinde daima rasyonel 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 rasyonel ilaç kullanımı ile esaslara değinilmiştir.

I. REÇETE YAZMA KURALLARI

Reçete, reçeteyi yazan hekimden, ilacı verecek kişiye yazılan bir talimattır. Ancak tedavinin başarısızlığında hastanın tedaviye uyuncsuzluğunun çok önemli bir payı olduğundan, reçete hastanın da anlayacağı biçimde yazılmalıdır. Reçete yazarken belirli esaslara ve kalıplara uyulur; fakat 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 cevap veren rasyonel bir reçete yazılamaz. Hastada iyi bir tedavi yapabilmek için gereken diğer bir nokta, hekimin farmakoloji bilgisini klinik durumlara uygulayabilme yeteneğini kazanmış olmasıdır. Kısaca "rasyonel 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 doğal hakkıdır; ancak özel indikasyonlarda kullanılan az sayıda ilacın ilgili uzmanları tarafından yazılması, ayrıca bazı ilaçların sadece hastahanede yatan hastalarda kullanılması gerekebilir. Hastanın tedavisi ile ilgili geçerli bir uzman raporu varsa bu tür ilaçların reçetesinin tekrarlanması pratisyen hekim tarafından yapılabilir. Türkiye'de halen sınırlı sayıda bazı ilaçlar dışında, tüm ilaçların reçeteyle satılması yasalarla zorunlu kılınmıştır; başta değinildiği gibi yalnızca hekimlerin ve diş hekimliğinde kullanılan kısıtlı sayıda ilaç için diş hekimlerinin reçete yazma yetkisi vardır. Kamu kurumlarının çalışanları, Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) ve Bağkur'ca sigortalı çalışanlar ve emekliler ve T.C.Emekli Sandığına bağlı emekliler ile onların ailelerine yazılacak reçeteler kısmi geri ödemeye tabidir (reçete bedelinin büyük kısmı bu kuruluşlarca ödenir). Maliye Bakanlığı bu reçeteler için uygulanacak **geri ödeme** koşullarını her yılın başında Resmi Gazete'de yayınlamak suretiyle ilgili kişi ve kuruluşlara duyurur. Özel sağlık sigortası yapan şirketler ise kendi koşullarını belirler ve bunu sigorta edilen kişilere bildirirler. Hastanın durumuna göre bu koşullara uygun reçete yazılmalıdır.

Üzerinde yasal olarak bulunması gereken bilgiler bulunmak koşuluyla, **reçete herhangi bir kağıt üzerine yazılabilir**. Ancak genellikle üzerinde hastane 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 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**

* Yitilik sözcüğü burada, ingilizcedeki strength sözcüğünün karşılığı olarak kullanılmaktadır, yiti sıfatından türetilmiştir. Her ne kadar masa başında hazırlanan sözlüklere girmemişse de yiti, bazı bölgelerde halk tarafından çay, sirke vb. sıvı maddelerin koyuluğunu veya keskinliğini ifade etmek için kullanılan öz Türkçe bir sözcüktür.

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 ve varsa uzmanlık belgesi numarası, adresi**, hasta ve/veya eczacının kendisine ulaşabileceği **telefon numarası**. İlaçları hastaya vermeden önce eczacının bu bilgileri kontrol edip, reçete ile ilgili herhangi bir sorusu varsa hekime telefonla ulaşabilmesi gerekir. Sağlık bakım kuruluşlarında çalışan hekimler, o kuruluşun adını taşıyan basılı reçete formlarını kullanır. Reçeteye mutlaka hastanın adı ve soyadı ile bebek ve çocuk reçetelerine hastanın yaşı yazılmalı ve mutlaka **hekimin imzası** bulunmalıdır.

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. Özellikle hasta kendi kontrolunda değilse, hekimin 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 T.C. Emekli Sandığı 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 önemlidir), **cinsiyeti, adresi**. Bazı ülkelerde reçete üzerine **tanı**nın da yazılması zorunluluğu vardır. Türkiye'de böyle bir zorunluluk olmamakla birlikte, tanının reçeteye yazılması uygundur.

İlaçla ilgili bilgiler

Bir ilaç 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 müstahzarının adının, farmasötik şeklinin ve varsa yitiliğinin yazıldığı kısımdır.

İlacın/Müstahzarın 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/formülasyon ve bu şekildeki reçetelere **majistral reçete** adı verilir. Majistral reçetedeki ilaç, reçete eczaneye geldikten sonra, yazılı formülasyona göre eczacı tarafından galenik farmasi yöntemlerine uyularak hazırlanır. **Majistral formülasyonda** formülasyona giren ilaçların ve yardımcı maddelerin adları ve miktarları yazılır. Reçeteye müstahzar 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. Çevredeki hekimlerin sık kullandığı birkaç basit formülasyon dışında, majistral formülasyonların yapılması için gereken saf ilaç veya yardımcı maddeler eczanelerde bulunmaz. Ancak hekim, bir eczaneyle anlaşıp eczacının formülasyon için gereken maddeleri sağlamasından sonra bazı formülasyonları majistral olarak yazabilir (ayrıntılı bilgi için bak. 9. Baskı 1. Cilt 15. Konu).

Müstahzar 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 (bak. 1. Konu) reçeteye yazabilir. Böyle bir durumda, vereceği müstahzara eczacının karar verme yetkisi vardır. Geri ödemeli reçeteler bağlamında, Maliye Bakanlığının kurallarına göre, bu durumda eczacı verdiği müstahzarın ticari adını reçeteye işlemelidir. Reçeteye ticari adlar yazılmışsa, ve geçerli tıbbi nedenlerle, eczacının diğer bir ticari müstahzarı vermesi istenmiyorsa, reçetenin üzerine "benzerini vermeyiniz" veya "yazılan müstahzarı veriniz" şeklinde uyarı koyulması gerekir. Aksi halde eczacı reçetede yazılı ilacın farmasötik eşdeğerini verme hakkına sahiptir. Böyle bir durumda resmi kurumların geri ödeme yapabilmesi amacıyla, hekim tarafından reçeteye yazılmış olan ilacın yerine, farmasötik eşdeğerinin verilebilmesi için, verilecek ilaç bedelinin yazılı ilaç bedelinin belirli bir yüzdesinden fazla olmaması ve eczacı tarafından reçete üzerine "..... ilacı yerine ..... ilacını veriyorum, farmasötik eşdeğeri olduğunu onaylıyorum" ibare-

sinin yazılarak kaşelenip imzalanması şarttır. Özellikle katı farmasötik şekildeki (tablet ve kapsül gibi) müstahzarlarda farmasötik eşdeğer müstahzarların biyoeşdeğerliği de kanıtlanmamışsa bir müstahzar yerine farmasötik eşdeğerinin kullanılması, aynı tedaviyi sağlamayabilir.

İlaçların jenerik adlarının yazımında Türkçe'deki okunuşları esas alınmalıdır. 1993 yılında Bakanlar Kurulu'nca kabul edilen Avrupa Farmakopesi Gelişmesine Dair Sözleşmeye göre hazırlanmakta olan **yeni Türk Farmakopesi** bu bakımdan standart bir kaynak işlevi yapabilir. Türkiye'de pazarlanmış ilaçların Türkçe'de okundukları şekilde yazımını gösteren özel bir başvuru kitabı halen yoktur. Bu konuda farmakoloji kitaplarından ve bir formülerden (Kayaalp, 2001) yararlanılabilir. Türkçe okunuşa esas alınan yabancı dildeki genel (jenerik) ilaç adları, az sayıda ilaç için çeşitli batı ülkelerinde az veya çok fark gösterebilir; örneğin Fransa'da ve ABD'de "phenobarbital", İngiltere'de "phenobarbitone" denmesi gibi. Ancak müstahzar adları ambalajının üzerinde belirtildiği gibi aynen yazılır. Türkçe okunuşa göre değiştirilemez. Reçetede müstahzar adlarının ve jenerik ilaç adlarının okunaklı bir şekilde yazılması gerekir. İlacın adı, yanlış okunmaya daha az yol açacağından, tercihan **büyük harflerle** yazılmalıdır. Günümüzde kullanılan ilaçların ve müstahzarların ad benzerliği nedeniyle yanlışlığa yol açanlarının sayısı küçümsenemiyecek kadardır.

Farmasötik şekil: Aynı etkin maddenin ya da aynı ticari müstahzarın aynı ticari adı taşıyan birden fazla farmasötik şekilde 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 müstahzarlarda yitiliğin göstergesi konsantrasyondur ve % olarak da belirtilebilir; örn. % 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.

Majistral bir formülasyon yazılmışsa bu kısımda onun farmasötik şekli, farmasötik şekil sayısı ve gerekirse yapılışına ilişkin kısa bilgi yazılır. Müstahzarlarla ilgili olarak belirtilmesi gereken bir nokta, Türkiye'de müstahzarların belirli sayıda farmasötik şekil içeren ambalajlar (şişe, tüp, kutu vb.) içinde pazarlanmış olmasıdır. Bu orijinal ambalajlar bölünerek verilemez. Bu nedenle, hastaya verilecek müstahzarın miktarı, reçetede farmasötik şekil sayısı üzerinden değil, **ambalaj (kutu) sayısı** üzerinden belirtilir. Müstahzar içindeki oral katı farmasötik şekiller cam şişe, plastik veya aluminyum tüp ya da 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)'den oluşan, birbirine sıkıca preslenmiş iki yaprak arasına konulmuştur. Farmasötik şekiller ne içine konulmuş olurlarsa olsun dış ambalaj karton kutudur. Bu nedenle müstahzar şeklindeki ilaçların miktarı reçetede **kutu** birimi üzerinden belirlenir (1 kutu, 2 kutu vb. gibi). Dikkat edilmesi gereken bir nokta, **belirli bir müstahzarın** bazen farklı sayıda farmasötik şekil içeren kutularının bulunmasıdır; bu durumda, kutu sayısı ile birlikte **kaçlık kutu** istenildiği belirtilmelidir. Benzer şekilde, fakat daha seyrek olarak sıvı farmasötik şekildeki müstahzarların içindeki sıvı ilaç hacmi iki farklı boyutta olabilir (örneğin 40 ml ve 70 ml gibi).

Reçete edilecek ilaç miktarı hesaplanırken tedavinin süresi, maliyeti, suistimal olasılığı, potansiyel toksisite veya aşırı doz ve hastanın hekimle temasını sürdürme gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır*. Örneğin bir streptokokal 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. 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 hacmi vb. gibi) ve bir tablette ya da 5 ml'de bulunan etken madde miktarını biliyor olmalıdır.

Müstahzarlar 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. Müstahzarların 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 ancak kısıtlı bir ölçüde böyle bir uygulama yapılmaktadır.

Hastane eczaneleri, müstahzarları ilaç yapımevlerinden veya ecza depolarından büyük ambalaj yani **hastane ambalajı** içinde alırlar (örneğin 1000 kapsüllük şişeler şeklinde). Bu nedenle, hastanelerde müstahzarlar hasta tabelasına farmasötik şekil sayısı üzerinden yazılır.

Diğer bir önemli faktör de hastanın sağlık güvencesi bulunup bulunmamasıdır. Hastanın özel sağlık sigortası varsa, bunun koşullarının hastanın beyanına göre göz önüne alınması uygun olur. Maliye Bakanlığı; resmi kurumlar, T.C.Emekli Sandığı, Bağkur ve SSK gibi kurumların çalışanlarına, emeklilerine ve onların aile bireylerine bir reçetede en fazla kaç ilaç ve kaç günlük tedaviye yetecek ilaç yazılmasını kabul ettiğini her yılın başında Resmi Gazete'de ilan eder. Örneğin, 2002 yılında bu, 4 ilaç ve 10 günlük tedavi ile sınırlanmıştır. Bu kurallara göre her ilaçtan yalnızca bir kutu yazılabilecek, ancak bir kutu içindeki ilaç miktarı on günlük tedaviyi karşılamayacaksa daha fazla verilebilecektir. Kronik hastalığı bulunan ve sürekli ilaç kullanması hekimi tarafından gerekli görülen kişiler için heyet raporu düzenlenmesi halinde bu kurallar işletilmez. Kronik hastalıklarda uzun süre ve bazen hayat boyu ilaç kullanılır. Bu durumda reçeteye yazılacak ilaç miktarının hastanın en fazla üç aylık gereksiniminden fazla olmaması tavsiye edilir; çünkü bu sayede hastanın belirli aralarla hekime başvurması ve yeni durumuna göre ilaç verilmesi veya eskiden verilen ilaçların dozlarının ayarlanması sağlanabilir; ayrıca uyuncsuzluk göstermesi ihtimali olan hastalara verilen ilaçların veya suistimali sözkonusu olan ilaçların reçetedeki miktarı mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. Suistimal edilebilecek ilaç içeren reçetelerin eczanede tekrarlanması veya hekim tarafından tekrar yazılması durumunda da dikkatli olunmalıdır. Şurası da belirtilmelidir ki suistimal edilebilecek ilaçların çoğu kontrol altındaki ilaçlar olduğu için özel reçetelere yazılmaları gerekir ve bu reçeteler zaten tekrarlanamaz (her seferinde ayrı reçete yazılır).

Resmi kurumların Maliye Bakanlığınca saptanan geri ödeme kurallarına göre, ambalaj şekli, farmasötik şekli ve birim farmasötik şekil içindeki ilaç miktarı hekim tarafından belirtilmediyse, eczacı hastanın yaşını, durumunu gözönüne alarak tedaviyi sağlayabilecek en küçük yitilik ve ambalaj içinde olanı verebilecektir. Ancak bu durum bazan 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 rakamını ve Fransızca kutu anlamındaki "boite"ın kısaltması olarak "B" harfini kullanmaktır. Örneğin bir ilaçtan iki kutu verilecekse reçeteye şu şekilde yazılır: "D: II B". Bu gereksiz bir fantazidir. Örnekteki durumda "2 kutu" yazılması yeterlidir. Romen rakamının kolay tahrif edilebileceği düşünülerek resmi kurumlar ve resmi güvence kurumlarınca geri ödemeye tabi reçetelerde rakamın yanına parantez içinde sayının sözcük olarak (bir, iki, vb.) yazılması gerekir. Artık reçetelerde olabildiğince kısaltma yapılmasından kaçınılması tavsiye edilmektedir. Özellikle kontrollu veya suistimal edilen 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 **dozda**, hangi **yoldan** ve ne **sıklıkta** alınacağını, ve varsa herhangi bir özel **uyarı veya talimatı** içerir ve özellikle hastanın anlayacağı biçimde ve **Türkçe** yazılmalıdır. Ancak yine de, hekim ve eczacıların bilgileri için ekte geçmişte sık kullanılan Latince kısaltmalar tablosu verilmiştir (Tablo 15.1). Bazen "kullanmadan önce şişeyi iyice çalkalayınız", "aç karnı-

* Türkiyede 1990 yılından itibaren reçete bedeli devlet kuruluşlarınca (Emekli Sandığı ve SSK dahil) ödenen memur, işçi, emekli ve onların aile bireyi gibi hastalara yazılan reçetelerde her bir ilacın miktarı **on günlük tedavi için gereken miktarı aşmayacak** şekilde kısıtlanmıştır. Bir kutu içindeki farmasötik şekil sayısı veya hacmi on günlük tedaviye yetiyorsa bir kutudan fazla yazılamaz.

na 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 kaplıyacaksa, bu bilgilerin ayrı bir kağıda yazılarak hastanın eline verilmesi önerilir. Eczanede ilaç verilirken eklenecek 32 standart uyarma ve bilgilendirme etiketi örneği, Kayaalp (2001)'de gösterilmiştir (bak. Ek 8). Eczacılar bunlardan yararlanabilirler.

Tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri **hasta uyuşmazlığı** 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, seyahat sıklığı, vb.) hakkında bilgi edinilmelidir. Aksi halde, düzenli aralıklarla alınması gereken bir ilacın yemeklerde alınması öğütlendiğinde, hasta gece boyunca ilaçsız kalacak ve bu sürede ilaç 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.

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.

Her ne kadar ülkemizdeki uygulamada istenmeyen etkiler ilaç kutularında bulunan prospektüslerde yazılıysa da, bu prospektüslerde genellikle okunması çok zor olan küçük puntoda harfler ve her türlü sosyokültürel düzeydeki hastanın anlaması mümkün olmayan bir dil kullanıldığından, bazı özel ilaçlar için dikkat edilmesi gereken hususların ve uyarıların da reçetede belirtilmesi ve bu bilginin de eczacı tarafından ilaç kutusunun üzerine aktarılması bir takım tıbbi hataların önüne geçecektir (örneğin alkolle almayınız, sersemlik yapabilir, otomobil kullanmayınız vb. gibi). Kullanım şekli ile ilgili talimatlar açık olmalı ve günlük maksimum doz belirtilmelidir.

Tablo 15.1. Reçetelerde ve hastane tabelalarında sık karşılaşılan Latince kısaltmalar

Kısaltma	Açıklaması
āā	herbirinden (Latince ana)
ac	yemeklerden önce
bid	günde iki kez
c	ile
kap	kapsül
D5W, D_5W	su içinde % 5 dekstroz
dil	çözündür, sulandır
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 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	her saat
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
s	....siz, ...sız
SC, sc, sq, s.k.	subkütan, cilt altına
Sig, S	etikete yazınız
sos	gereksinim olursa
ss, ss	yarım
stat	bir defada
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
i, ii, iii, iv vb	bir, iki, üç, dört vb

Gerekiyorsa, reçetenin tekrar edilmemesi veya kaç kez ya da hangi tarihe kadar tekrar edilebileceği hakkında reçete üzerinde eczacıya bilgi verilmelidir.

Hastaya ilaç verilirken kullanılan bazı miktar ölçüleri: Reçetede sıvı farmasötik şekil halindeki müstahzarların hastaya verilecek dozu aşağıdaki ölçülere göre belirlenir:

Damla: Az miktarda verilmesi gereken ve etkin madde konsantrasyonu yüksek olan 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 müstahzarlardan pek çoğunun 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, müstahzarın 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.

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
KOŞUYOLU CADDESİ, ALTUNİZADE - İSTANBUL
TEL: 0216-327 10 10

HASTANIN ADI-SOYADI: Münevver Kutman
TARİH: 10.4.1998
YAŞI: 46 **CİNSİYETİ:** K
PROTOKOL NO.: 349876
ADRES VE TELEFON NO.: Yazıcıbaşı sok. 36/4, Suadiye, İstanbul, 0216-348 98 00

R/ 1) Metoklopramid 10 mg tablet
Bir kutu vrz (veriniz)
S: Migren nöbetinin başlayacağı hissedildiğinde bir tablet yutulacak
2) Parasetamol 500 mg tablet
Bir (1) kutu vrz.
S: Metoklopramidden en az 20 dakika sonra iki tablet yutulacak (günde en fazla 8 tablet alınabilir.)

"Muayene kurumumuzda yapılmıştır."
İMZA
HEKİMİN ADI, SOYADI, İMZASI: Dr. Ayhan Sönmez
DİPLOMA NO.: 76AA118
_____no'lu ilaçlar)ın farmasötik eşdeğerini verebilirsiniz.
_____no'lu ilaçlar)ın farmasötik eşdeğerini vermeyiniz.

REÇETE TEKRARI _____KEZ
:10/7/1998'A 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 ticari adları ile yazılmaktadır, burada genel adlar yazılmıştır). Basılı olması önerilen kısımlar koyu harflerle yazılmıştır.

Sık Karşılaşılan Reçete Hataları

Bütün reçeteler **okunaklı,** belirsizliğe yol açmayacak şekilde **anlaşılır, tarihli** ve **imzalı** olmalıdır. Gerekli ve yeterli bilginin reçeteye yazılmaması, müstahzar adı, doz ve doz aralığı konusunda hatalı uygulamaya neden olabilecek derecede okunaksız el yazısı ve uygunsuz ilaç seçimi en sık karşılaşılan reçete hatalarıdır.

(i) Gerekli bilginin reçeteye yazılmaması: Sık karşılaşılan bazı örnekler şunlardır: İlacın kullanım talimatları bölümüne "tarif üzerine" yazılması veya ilaç uygulama yolunun yazılmaması (örn. supozituvarın rektal (makattan) uygulanacağının yazılmaması) ve hastaya yeterince açıklanmaması sosyokültürel seviyesi düşük hastalarda tedavinin başarısını önemli derecede etkiler. Düzenli olarak 6 saat arayla alınması gereken bir ilaç (örneğin bir antibiyotik) için "4 X 1" yazılması halinde hastalar genellikle sabah, öğle, akşam yemeklerinde ve yatarken ilacı

Ağızdan veya parenteral kullanılacak ilaçlara ait bir 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 içilecek

Dıştan (lokal) kullanılacak formüllere ait bir örnek:
Kaşıntı için kullanılacak bir solüsyon

Rp		
Mentol		
Fenol	āā	1 g
Gliserin		15 g
Alkol	qsp	240 g

S : cilt üzerine sürülecek

Şekil 15.2. Majistral reçete örnekleri.

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. Müstahzar adlarının reçeteye 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, birim farmasötik şekil içinde bulunan etkin madde miktarının 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 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, formülerden 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 rasyonel tedavi düzenleme süreci içinde yukarıda sözü edilen ilkelere uyma gayreti içinde olmalarıdır.

Reçetede İlaçlar Arasındaki Geçimsizlik

Bazı ilaçlar bir reçetede veya bir majistral formülde bir arada verildikleri zaman, çeşitli nedenlerle birbirinin terapötik etkisini azaltırlar, ortadan kaldırırlar veya 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 reaksiyona girerek etkili veya etkisiz yeni bir bileşik meydana getirebilir veya formülün fiziksel özelliğinde değişikliğe yol açabilir. Sonuçta ilacın etkinliği azalabilir ve yan tesir yapma olasılığı artabilir. Bu bağlamda kimyasal ve fiziksel nitelikteki farmasötik geçimsizlik örneklerine Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s.167).

Farmasötik geçimsizliklerin, bir bölümü, **i.v. sıvı tedavisi sırasında** bu sıvıya karıştırılan **eklenti (i.v. aditif)** iki ilacın, kendi aralarında veya sıvının bir öğesi ile fiziksel veya kimyasal bir reaksiyona girmeleri sonucu oluşur ve genellikle çökme şeklindedirler (bak. 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 katılması 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 ve hem de pilokarpin'in bir arada bulunması, antihipertansif amaçla reçete edilen anjiyotensin çevirici enzim inhibitörü ile birlikte steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç verilmesi gibi). İkinci durumun örnekleri, bir reçetede kalp glikozidleri ile kalsiyumun parenteral şekillerinin veya bir monoamin oksidaz inhibitörü ile fenilpropanolamin, efedrin veya benzeri sempatomimetik aminlerin ya da trisiklik antidepresanların bir arada bulunmalarıdır.

Kontrol Altındaki Narkotik ve Psikotrop İlaçlara Ait Reçeteler

Keyif artırıcı etkileri nedeniyle insanlar tarafından suistimal edilen, 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 Komisyonu'ndan 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) sözleşmeleridir. Ayrıca ilaç veya diğer sanayi kollarında kullanılan kimyasalları kapsayan ve ilaçların tıbbi kullanımına yansımayan 1988 Sözleşmesi vardır.

İlk iki sözleşmeye göre, bağımlılık yapan veya suistimal riski olan ilaçlar, risklerinin önem derecelerine göre

4 listeye ayrılmışlardır; ancak iki sözleşmenin kapsamına giren ilaçlar farklıdır ve bu nedenle listeleri arasında farklar vardır. Sözkonusu uluslararası sözleşmeler Birleşmiş Milletler Örgütü öncülüğünde, Dünya Sağlık Örgütü'nün yardımıyla yapılmışlardır ve uygulanmaları onların gözetimi altında sürdürülmektedir. Bu sözleşmelerde adıgeçen psikotrop madde deyimi bu sözleşmelerin metninde ve onların uygulanmasında özel anlamda kullanılmıştır. Farmakolojik anlamda psikotrop, **psikoaktif** ile eşanlamlıdır. Sözleşmelerde ise "narkotik" denilenler de farmakolojik yönden psikotrop madde veya ilaç sayılabilir.

Türkiyede Sağlık Bakanlığı tarafından "uyuşturucu (narkotik) madde" listesine alınmış olan ilaçlar, özel **"uyuşturucu reçetesi"** ne yazılırlar. 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 kısıtlı miktarda yazılabilirler; bir reçete ile verilen miktarları az sayıdaki istisnalar dışında 5 günlük tedavi dozunu geçemez; günlük tedavi dozu standartı ilacın bir günlük maksimal 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 Müdürlüğü'nün 3.7.1986 günlü genelgesinin Yüksek Sağlık Şurası'nın Kasım 1997 tarihli kararı ile değiştirilmiş şekline göre hazırlanan aşağıdaki listede toplu halde gösterilmiştir.

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 **"İkinci 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 da 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 doktor bir kopyasını kendi dosyasında saklar ve aslı ile diğer kopyasını hastaya verir. Eczanede reçetenin kopyası tutulur ve aslı ertesi ayın 20'sine kadar Sağlık Bakanlığı'na gönderilmek üzere İl Sağlık Müdürlüğü'ne teslim edilir. Boş reçeteler serbest hekimler veya hastanelerce İl Sağlık Müdürlüğünden ücreti karşılığı temin edilir. Kırmızı ve ye-

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 µg (1.5 mg)
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.

şil reçeteler tekrarlanmazlar, her seferinde yeniden yazılmaları gerekir.

İkinci listedeki ilaçların, suistimal edilmelerini önleyen **"caydırıcı"** ilaç veya ilaçlar içeren **kombine müstahzarları** da o listedeki üç opioid ilacın belirli bir sınırın altındaki miktarda ilaç içeren müstahzarları gibi, yeşil reçete uygulaması dışında bırakılmıştır. Örneğin, kontrola tabi bir opioid ilaç olan difenoksilatın belirli miktarda atropin ile kombine edilmiş müstahzarı 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 suistimalinin önlenmesini ve yasal üretim ve dağıtım yollarından "sokak" piyasasına kaydırılmalarının (diversion'larının) 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 gereksinen 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. Türkiyede de bu durum bazen gözlenmektedir. Bu, sakınılması gereken bir durumdur.

Reçetesiz Satılan İlaçlar

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 klşinin bunları kolayca alıp kendi başına kullanması (**self-medikasyon**) 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: aspirin, asetaminofen ve ibuprofen gibi uzun yıllar denenmiş ağrı kesici ilaçlar, yara ve birinci derecede (hafif) yanık gibi durumlarda dışardan kullanılan antiseptik ilaç müstahzarları, bağımlılık yapmayan sentetik öksürük kesici ilaç müstahzarları, hafif alerjik reaksiyonlara karşı oral veya dıştan kullanılan antihistaminik müstahzarları, 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 müstahzarların 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 ilacın eczaneden **reçete ile alınmasını zorunlu kılan** iki neden vardır: (i) Devlet sektöründe çalışan memur ve işçilerle, bunlardan emekli olanların kendileri ve bakmakla yükümlü oldukları aile bireyleri için yazılan reçete bedeli çalışılan kurum, Emekli Sandığı, veya SSK tarafından kısmen geri ödenir. Özel sektörde çalışan sigortalıların ve kendi iş yerlerinde çalışan sigortalıların ilaç bedeli geri ödemesi sırasıyla SSK ve Bağkur tarafından yapılır; bu uygulama emeklilikte de devam eder. **Geri ödeme** için reçetenin eczaneye teslimi gerekir. (ii) Sağlık Bakanlığı son yıllarda belirli müstahzarların **mutlaka reçete ile** eczaneden alınmasını öngören bir liste yayımlamıştır. Bu listedeki ilaçlar geri ödeme sözkonusu olsun veya olmasın sadece reçete ile alınabilirler. Sonuç olarak, Türkiye'de halen eczanelerde reçete zorunluluğuna uyulmamakta ise de, bölgeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte, ilaçların yaklaşık %70'i geri ödemeden yararlanmak için zorunlu olarak reçete ile alınmaktadır.

II. 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 göreçe 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, akılcı tedavi yaklaşımlarının gerekliliği bir kez daha ortaya çıkacaktır. Ülkemizde ayrıntılı olarak belgelenmemiş de olsa, akılcı olmayan reçete yazma alışkanlıkları ve standart tedavi şemalarını uygulamada yetersizlikler gözardı edilmiyecek düzeydedir. Hastanın 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 rasyonel 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 rasyonel 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 hizmeti gruplarının gerek mezuniyet-öncesi, gerekse mezuniyet-sonrası dönemlerde, rasyonel ilaç kullanımı ilkeleri ve kendilerine düşen rol açısından eğitilmeleri esastır.

Türkiye'de kişi başına ilaç harcamaları 1998'de 35 $ olarak hesaplanmıştır (European Federation of Pharmaceutical Industries' Association-EFPIA verileri). Toplam nüfusla çarpıldığında, bir yılda ilaç tedavisi için ülkemizde milyarlarca dolarlık bir kaynak kullanıldığı görülmektedir. Sınırlı kaynak kullanımında adalet ilkesi gereğince bu kaynağın akılcı bir biçimde paylaştırılmasının gerekli olduğu da açıktır. Akılcı ilaç tedavisi açısından en önemli sorumluluk hekimlerindir. İlacın hekim tarafından rasyonel bir şekilde seçilmesi, genel tıp bilgi ve deneyimine ilave olarak ilaçlar hakkındakl 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 rasyonel ilaç kullanımına yönelik klinik farmakoloji eğitiminin uygulamalı olarak ve kanıtadayalı tıp kavramına uyularak verilmesine ve (ii) iyi örgütlenmiş ve belirli yaptırımlara bağlanmış mezuniyet-sonrası sürekli eğitime dayanır. Öte yandan, "akılcı ilaç kullanımı" tanımı içinde hastaların, yani ilaç kullanıcısının rolü unutulmamalıdır. Ülkemizde halkın sağlık eğitimi yetersizdir ve bunu gidermek için yapılmakta olan çalışmalar, halen nitelik ve nicelik bakımından sorunu çözmekten çok uzaktır.

Türkiye'de Akılcı-Olmayan İlaç 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 "akılcı" ya da "akılcı-olmayan" reçete yazma ifadesi bu anlamda algılanmalıdır. Akılcı-olmayan (irrasyonel) reçete yazma, gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerde görülen global 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 Türkiyede 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 akılcı-olmayan ilaç tedavisi örnekleri, iyi planlanmış ve geniş kapsamlı araştırmalarla saptanmış değildlr. Oysa bir sorunun çözülebilmesi için öncelikle sorunun iyi tanımlanmış olması gereklidir. Ülkemizdeki, az sayıda çalışma ve daha çok gözleme dayalı **örnekler** şu şekilde sıralanabilir: Çocuk ishallerinde antibiyotik tedavisi; fonksiyonel kabızlıkta laksatif alışkanlığı; soğuk algınlığı vb. viral enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımı; astmada (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 H_2-reseptör blokörlerinin kullanılması; peptik ülserde proton pompası inhibitörleri ve H_2-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 suistimali (örneğin aynı reçetede birden fazla non-steroidal antünflamatuvar ilacın bulunması); vitamin suistimali (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.

Akılcı ilaç tedavisi sürecinin önemli bir bileşeni de **hastayı** gerek hastalığı, gerekse tedavisi ile ilgili olarak **bilgilendirmektir.** Tedavinin başarısı hastanın olaya katılmasına bağlıdır. Bu nedenle, hasta, başına gelecekler ve bununla ilgili olarak kendisine düşen sorumluluklar konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Bu konuda ülkemizdekl durum, yine iyi araştırılmamış olmakla birlikte, gözlemler oldukça olumsuzdur. Genellikle hekimlerimiz hastayı bilgilendirmek konusunda cimri davranmaktadırlar. 1999 yılında İzmir Göztepe SSK hastanesi 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 başka hekimlere yönelmesine, yetersiz tedavi edilmesine veya tamamen yanlış uygulamalara yol açmaktadır.

Akılcı-Olmayan Reçete Yazma ve İlaç Kullanımının Nedenleri ve Sonuçları

Akılcı-olmayan ilaç tedavisi sorununun temel nedenlerinden biri **eğitim yetersizliği**dir. Ülkemizdeki Tıp Fakültelerinin çoğunda farmakoloji dersleri 2. ve 3. sınıflarda, birkaçı dışında hemen hepsinde konferanslar şeklinde, yani tümüyle pasif eğitim yöntemiyle, ilaç-merkezli olarak verilmektedir. Sonraki yıllarda uygun klinik farmakoloji eğitimi genellikle verilmemekte ve 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. Akılcı tedavi kriterleri, iyi ve doğru reçete yazma, maliyet etkililiği 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 Dünya Sağlık Örgütü'ne göre uygulamalı farmakoloji bağlamında, "ilaçların akılcı 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 rasyonel farmakoterapi eğitimi ile ilgili sorunların boyutları yeterince araştırılmadığından tam anlamıyla ortaya konulamamaktadır. Ancak ülkemizde yaygın ve etkin bir STE programı ve organizasyonu, ayrıca bununla ilgili yaptırım bulunmamaktadır. Başta pratisyen hekimler 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 temsilcilerinden almaktadırlar. Bu nedenle rasyonel ilaç tedavisi hakkında STE etkinlikleri özellikle önem kazanmaktadır.

Türkiye'de geleneksel komşuluk ve akrabalık ilişkileri, kişilerin birbirlerine ilaç tavsiye etmeleri, kuruluş hekimine yakınları için kendi üzerinden reçete yazdırma ve hekimin meslek etiğine uymadığı hâlde buna ses çıkarmaması gibi faktörler soruna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, yasal olarak reçeteyle satılması gereken ilaçların, geri ödeme için zorunlu olarak reçete ile alınanlar dışında da kalanlarının eczanelerden rahatlıkla reçetesiz alınabilmesi, akılcı-olmayan ilaç tedavisinin önemli nedenlerinden biridir.

Yukarıda tıp eğitimi ile ilgili olarak söz edilen temel sıkıntılar **eczacılık eğitimi** için de geçerlidir. Gerek hekimlerin düzenlediği ilaç tedavisinin başarısında, gerekse reçetesiz satılan ilaçların hastalar tarafından akılcı kullanımının yönlendirilmesinde eczacının önemli bir rolü vardır. Akılcı ilaç kullanımı ilkeleri ve bu süreçte eczacının sorumlulukları konusunda iyi eğitilmemiş eczacıların ülkemizde yaygın olarak karşımıza çıkan akılcı-olmayan ilaç kullanımı örneklerine 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 etme işlevinin resmi bir eczacılık eğitimi almamış "eczacı kalfaları/çırakları" tarafından yerine getirilmesidir.

Sağlık sigortası sistemlerinde yetersizlik, uygunsuz tedavi yardımı ve geri ödeme koşulları tüm dünyada akılcı olmayan reçete yazma nedenleri arasında sayılmaktadır. Bunlardan ülkemize özel bir durumdan özellikle söz edilmesi yerinde olacaktır. Çalıştığı kurumun ya da Emekli Sandığı, Sosyal Sigortalar Kurumu veya Bağkur'un sağlık güvencesi altında bulunan çalışanlara ve emeklilere fiilen reçete bedelinin tümü geri ödendiği için bu kesimde ilaç bedava alınan bir gereksinim maddesi olmuştur. Aslında bu kesimdeki çalışanların, reçete bedelinin %20'sini ve emeklilerin ise %10'unu cebinden ödemesi gerekirse de çoğu eczane bunu istememektedir. Reçete başına en fazla 5 ilaç yazılabilmesi kuralı uygulanmakta iken, ekonomik sıkıntılar nedeniyle 2001'de bu sayı 4'e indirilmiştir. Teorik olarak işe yararmış gibi görünen bu kural, uygulamada "gerekmese de, evde bulunsun amacıyla 4 veya 5 ilaç alma" şekline dönüşmüştür ve hekimler bu konuda hastaların baskılarına ne yazık ki direnememektedirler. Oysa reçete başına ortalama ilaç sayısı Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği **sağlık belirteçleri**nden biridir ve bu sayı bir ülkede hekimlerin akılcı/akılcı-olmayan reçete yazma alışkanlığı hakkında değerli bilgiler verir. Gereksiz ilaç kullanımını önlemenin etkin bir yolu, reçete bedelinin tümü için geri ödeme yapılmaması ve hastanın ilaç bedelini kısmen cebinden ödemesidir. Ancak resmi reçetelere uygulanması gereken bu hüküm, yukarıda değinildiği gibi uygulamada sıfıra indirgenmiştir.

Akılcı 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 akılcı-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.

Akılcı-Olmayan İlaç Kullanımının Önlenmesi

Bu konuda alınması gereken önlemler aşağıda açıklanmıştır.

Sorunun tanımlanması ve alınan önlemlerin sonuçlarının izlenmesi: Ülkemizde var olduğunu bildiğimiz akılcı 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 Bakanlığı'nın, Türk Tabipleri Birliği, Türk Eczacıları Birliği v.b. meslek örgütlerinin, Tıp ve Eczacılık Fakülteleri'nin katkıları nicelik ve nitelik açısından belirlenmelidir. Bir ülkede akılcı-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/reçete yüzdesi, antibiyotik ilaç/reçete yüzdesi, injeksiyonluk ilaç/reçete yüzdesi, formüllerde 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 akılcı-olmayan ilaç kullanımı profilinin bilinmesi, çözüm önerilerine ilişkin **yakın ve uzak vadeli eylem planı** oluşturulması için temel teşkil edecektir.

Eğitim: Türkiye'de mezuniyet-öncesi ve -sonrası eğitimdeki aksaklık ve eksikliklere başlangıç kısmında değinilmişti. Dünya Sağlık Örgütü ile Sağlık Bakanlığı arasındaki 1998/99 Orta Vadeli İşbirliği Programı kapsamında, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün koordinatörlüğünde, Tıp Fakültelerinde bulunan Farmakoloji Anabilim Dalları'nın katılımı ile gerçekleştirilen bir toplantının sonuç raporunda özetle şöyle denmektedir:

1. Tıp Fakültelerinde mezuniyet-öncesi rasyonel farmakoterapi eğitimine kesinlikle gereksinim vardır. Mevcut farmakoloji eğitimine ek olarak, klinik stajların yapıldığı dördüncü ve beşinci sınıflara **rasyonel farmakoterapi becerileri**nin kazandırılacağı ders ve/veya stajların eklenerek yaygınlaştırılması gereklidir. İkinci ve üçüncü sınıflarda verilmekte olan tıbbi farmakoloji dersleri de yukarıda sözedilen anlayışa uygun olarak yeni baştan düzenlenmelidir.

2. Gerek tıbbi farmakoloji gerekse rasyonel 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 kullanına ilişkanlığı tıp fakültesi öğrencilerine erken sınıflardan itibaren kazandırılmalıdır.

3. Farmakoterapi programları **bilgi ve beceri kazandırma ve tutum değiştirme**ye uygun biçimde tasarlanmalıdır. Rasyonel tedavi kararları verilebilmesi ve **doğru reçete yazma becerileri**nin 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 rasyonel 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 rasyonel ilaç uygulamasına yaptığı katkılar açısından sağladığı başarı, hem de eğitim etkinliklerinin yöntemsel başarıları yönünden sürekli **izlenmesi ve değerlendirilmesi** gereklidir.

Temel ilaç listesi veya ulusal / bölgesel / kurumsal ilaç formülerleri: Dünya Sağlık Örgütü 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, kontrolu 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 dağı-

tım sistemleri gelişmiş ülkeler için geçerliliği ve gerekliliği 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 primer amacı, marjinal ilaç ve tedavilerin kullanımını sınırlandırmaktır. Formülerler açık formüler, kapalı formüler veya kısmen ya da seçici olarak kapalı formüler olarak hazırlanabilirler. 1999'da Sağlık Bakanlığı, Türk Tabipleri Birliği (TTB) ve Türk Eczacıları Birliği (TEB)'nin desteğiyle yayımlanan, iki yılda bir yenilenen Türkiye İlaç Kılavuzu/Formüleri, İngiliz Ulusal Formüleri'nden yararlanılarak hazırlanmış olmakla birlikte, bu alanda ülkemizdeki ilk örnek olması ve İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası'nın mali desteği ile hekim ve eczacıların büyükçe bir kısmına ücretsiz olarak ulaştırılması önemli bir aşamadır ve mevcut boşluğu doldurmuştur.

Ulusal formülerlere ek olarak bölge hastaneleri için düzenlenen formülerlerde 150-200 kadar ilaç bulunur. Sağlık ocakları 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. Geri ödeme 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 pratisyen hekimler için bilimsel kanıtlara dayandırılarak ve ilgili dalların uzmanları tarafından hazırlanmalıdır. Bu kılavuzların birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında yapılması gerekenlere 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.

İlaç bültenleri: Sağlık Bakanlığı, Türk Tabipleri Birliği, Türk Eczacıları Birliği, Türk Farmakoloji Derneği ve Klinik Farmakoloji Derneği dahil klinik uzmanlık dernekleri gibi kurum ve kuruluşların aktif katılımı ile oluşan bir kurul 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 rasyonel 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 sanayi ile ilişkilerinin düzenlenmesi: Yeni ilaç geliştirilmesi ve kaliteli ilaç üreterek halkın sağlığını korumak ve düzeltmek amacıyla hekimlerin kullanımına sunulması süreçlerinde ilaç sanayinin önemi yadsınamaz. Ayrıca ilaç sanayii ülkemizde özellikle birinci basamakta sağlık hizmeti vermekte olan hekimler için eylemli olarak ilaçlarla ilgili en önemli bilgi kaynağı olma işlevini de taşımaktadır. İlaç üreticilerinin ilaç tanıtım etkinliklerinin uluslararası etik normlarda olmasına özen gösterilmelidir. Bu konuda Sağlık Bakanlığı'nın yürürlüğe koyduğu yönetmelik ve İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası'nın üyelerine uyguladığı "İEİS Tıbbi İlaç Tanıtım İlkeleri Kılavuzu" rasyonel tedavinin tanıtımla ilgili gereklerini önemli ölçüde yerine getirmektedir. Ancak bu kurallara uyumun sürekli izlenmesi ve yeterli yaptırım uygulanarak aksi davranışların etkin şekilde engellenmesi önemlidir.

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 akılcı ölçüler içinde kişisel özgürlüğün ve hasta haklarının bir öğesi olarak kabul edilir. Bu gibi durumlarda reçetesiz satın alınabilecek tezgah-üstü (OTC, over-the-counter) 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 etkileri ve ilaç etkileşmelerinin farkedilmemesi 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.

Hasta uyuncunun artırılması ve halkın sağlık eğitimi: Rasyonel 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 (bak. 10. Konu), tedavinin başarısını doğrudan etkilemektedir. Bu faktörün atlanması rasyonel 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 ilaçla ilgili olarak hekimin yaptığı **bilgilendirmenin** eczanede eczacı ve klinikte hemşire tarafından **pekiştirilmesi** önemli gerekliliklerdir. Hekim tanı koymada ve akılcı 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-medikasyon) uygulamalarının akılcı bir biçimde yapılabilmesi için halkın sağlık eğitimine önem verilmelidir. Halkın, sağlığın korunması için alınacak temel önlemlerin, hastalıkların tanınması ve zamanında hekime başvurulmasının önemi, 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 ve televizyon aracılığıyla halkın sağlık eğitimine örgütlenmiş bir şekilde katkıda bulunmaları gerekir.

Diğer önlemler: Akılcı ilaç tedavisi açısından önemli sonuçları olabilecek bir diğer girişim de **ilaç prospektüslerinin** kolay okunacak büyüklükteki harfler ve olabildiğince şekiller kullanılarak, halkın anlayabileceği bir dille hazırlanmasıdır. Halen ülkemizdeki uygulamada ilaç prospektüsleri, hekimin anlayacağı tıbbi bir dille hazırlanmakta ve bu haliyle hastaların aklını karıştırmaktan başka bir işe de yaramamaktadır.

Türkiyede ilaç ruhsatlandırılması işlemlerinin gittikçe artan bir şekilde Avrupa Birliği normlarına yaklaştırılarak güncelleştirilmesi ve böylece ilaç piyasasına kaliteli, etkili ve güvenli ilaçların sunulması, ayrıca müstahzarların terapötik eşdeğerliğinin koşulu olarak jenerik ilaçlarda biyoeşdeğerlik uygulamasının başlatılması rasyonel ilaç kullanımının altyapısı ile ilgili önemli noktalardır.

Akılcı İlaç Tedavisi İçin Uygulama İlkeleri

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 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.

Akılcı ilaç tedavisi kararı verirken en temel noktalardan biri, **tanının doğru konmasıdır.** Hastanın hekime başvurma nedeni, altta yatan hastalığa ait bir belirti, psi-

Tablo 15.2. Akılcı tedavisi sürecinin basamakları

PROBLEMİN TANIMLANMASI	Hastanın problemini tanımlayın.
HİPOTEZ	Bu hasta için tedavi amaçlarını belirleyin. Daha önce bu indikasyon için seçtiğiniz tedavinin, bu hasta için (etkinlik, güvenlilik, uygunluk ve maliyet açısından) doğru seçenek olup olmadığını sorgulayın ve uygun tedaviye karar verin.
DENEY	Hastayı hastalığı ve tedavisi hakkında bilgilendirin, ilaç ve ilaç dışı tedavi ile ilgili talimatları ve uyarıları anlatın. Tedaviye başlayın.
SONUÇLARIN İZLENMESİ	Tedavinin sonuçlarını izleyin, gerekirse devam edin veya durdurun.
BEKLENEN SONUÇ ALINAMAZSA BASAMAKLARIN YENİDEN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ	Tedavi başarılı olmadıysa, başarısızlık nedenlerinin anlaşılması için basamakları yeniden gözden geçirin.

kososyal 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, ekzersiz gibi gerekli yaşam biçimi değişiklikleri konusunda hasta uyarılmalıdır. Akılcı 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, akılcı reçete yazma, tedavi alternatifleri arasından kendisine en uygun olanın seçilmesi ve tedaviye başlanması süreci, herhangi bir **problem çözme sürec**ine benzetilebilir. Bu süreç problemin tanımlanmasını, çözümüne yönelik bir hipotez kurulmasını, bu hipotezin bir deneyle sınanmasını ve sonucun gözlenmesini, gerekirse doğrulanmasını içerir (Tablo 15.2). Hekimi tedavi hedeflerine ulaştırabilecek **ilaç alternatifleri,** etkililik (efficacy), güvenlilik (safety), uygunluk (suitability) ve maliyet (cost) açısından birbiriyle karşılaştırılmalı ve en iyi seçenek belirlenmelidir. 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.

Dünya Sağlık Örgütü İlaç Eylem Programı (WHO - DAP) çerçevesinde Groningen Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı ile ortak bir **Akılcı İlaç Tedavisi Eğitim Programı Modeli** geliştirilmiştir. Bu modelde Dünya Sağlık Örgütü tarafından bastırılmış olan **"İyi Reçete Yazma Kılavuzu"** (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 İngilizçesi 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, 185
17. KONU BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER I: PENİSİLİNLER, 210
18. KONU BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER II: SEFALOSPORİNLER VE DİĞERLERİ, 234
SEFALOSPORİNLER, 234
DİĞER BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER, 245
19. KONU MAKROLİD, LİNKOZAMİD, STREPTOGRAMİN ANTİBİYOTİKLER VE LİNEZOLİD, 249
I. MAKROLİDLER, 249
II. LİNKOZAMİDLER, 254
III. STREPTOGRAMİNLER, 256
IV. LİNEZOLİD, 256
20. KONU TETRASİKLİNLER, 257
21. KONU AMFENİKOLLER, 265
22. KONU AMİNOGLİKOZİDLER, 270
23. KONU DAR SPEKTRUMLU ANTİSTAFİLOKOKAL VE ANTİANAEROBİK İLAÇLAR VE POLİPEPTİD YAPILI ANTİBİYOTİKLER, 280
I. ANTİSTAFİLOKOKAL İLAÇLAR,
II. ANTİANAEROBİK İLAÇLAR,
III. POLİPEPTİD YAPILI ANTİBİYOTİKLER,
24. KONU FLUOROKİNOLONLAR, 288
25. KONU SULFONAMİDLER, KO-TRİMOKSAZOL VE TRİMETOPRİM 294
26. KONU ANTİFUNGAL ANTİBİYOTİKLER VE DİĞER ANTİFUNGAL İLAÇLAR, 301
27. KONU ANTİMİKROBİK İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞMELER VE KOMBİNASYONLAR, 310
28. KONU TÜBERKÜLOZ VE DİĞER MİKOBAKTERİ İNFEKSİYONLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR, 313
29. KONU ÜRİNER İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNE ÖZGÜ İLAÇLAR, 325
30. KONU ANTİAMİBİK İLAÇLAR VE DİĞER ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR, 328
31. KONU ANTİMALARYAL İLAÇLAR, 336
32. KONU ANTHELMİNTİK İLAÇLAR, 345
33. KONU EKTOPARAZİTLERE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR, 352
34. KONU ANTİVİRAL İLAÇLAR, 357
35. KONU ANTİSEPTİKLER VE DEZENFEKTANLAR, 370
36. KONU KANSER KEMOTERAPİSİNİN ESASLARI VE ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR, 380
I. KANSER KEMOTERAPİSİ İLE İLGİLİ TEMEL BİLGİ VE KAVRAMLAR, 380
II. ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR,
III. ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN UYGULAMALI FARMAKOLOJİSİ, 408
37. KONU İMMÜN SİSTEM BOZUKLUKLARI VE İMMÜNOMODÜLATÖR İLAÇLAR, 416
I. İMMÜNOSÜPRESİF İLAÇLAR, 418
II. İMMÜNOSTİMÜLAN İLAÇLAR, 424

16. Konu

KEMOTERAPÖTİKLERE GİRİŞ
İNFEKSİYON TEDAVİSİNİN FARMAKOLOJİK VE FARMAKOKİNETİK ESASLARI

Giriş • Kemoterapinin ana ilkesi • Antibakteriyel etki derecesi • Antimikrobik spektrum • Antibakteriyel Kemoterapötiklerin Etki Mekanizmaları • Rezistans • Kemoterapötik İlaçların Seçimi ve Klinik Etkinlikleri ile İlgili Bazı Yöntemler ve Kavramlar • İnfeksiyon etkenlerine göre antimikrobik ilaçların tercih sırası (Tablo) • Antimikrobik Tedavide Başlıca Başarısızlık Nedenleri • Kemoterapötiklerin Profilaktik Olarak Kullanılışı (Kemoprofilaksi) • Kemoterapötik İlaçların Veriliş Yolu ve Dozları • Eliminasyon Organlarının Yetmezliği Durumunda Antibakteriyel İlaç Kullanılışı •

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 (helmintler; amip, plazmodi, layşmanya ve diğer protozoonlar; bakteriler; funguslar; viruslar klamidyalar ve riketsiyalar gibi), kemoterapide kullanılan ilaçlar da yapıca 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 de 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 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 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 yapmıştır.

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 infesiyonlarının 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 stafilokok suşlarına 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.

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 tabiatındaki 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, tümlüğünü 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. (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
Aminoglikozidler	Kloramfenikol
Vankomisin	Eritromisin
Amfoterisin B (fungisid)	Klindamisin
Rifampin	Metronidazol
Fluorokinolonlar	Mikonazol (fungistatik)

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 konsantrasyonudur. 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 kemoterapötiğe

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 rezistansa yol açabilirler.

Antimikrobik ilaçların spektrumu ortamdaki ilaç konsantrasyonuna ve bakteri suşuna göre değişkenlik gösterir:

(i) Bir antimikrobik ilaç için ilerideki bölümlerde söz konusu edilen spektrum, o ilacın mutad dozlarının verilmesi sonucu plazma ve diğer vücut sıvılarında kolayca elde edilen etkin ilaç konsantrasyonlarında etkilenen organizma türlerini gösterir.İn vitro ortamde elde edilen yüksek konsantrasyonda belirli bir ilaç daha başka organizma türlerini de etkileyebilir. Konsantrasyonla ilgili diğer bir durum idrar yolları infeksiyonlarının tedavisinde ortaya çıkar. 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 yolları infeksiyonuna karşı etkili olabilir.

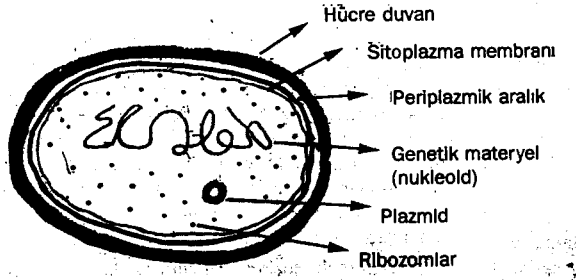
(ii) Belirli bir kemoterapötik ilacın spektrumuna giren bakteri türlerinin bazı suşları, bu ilaç tarafından etkilenmeyebilirler. Bunun tersi de daha seyrek de olsa doğru olabilir yani belirli bir kemoterapötiğin spektrumuna girmediği belirtilen bir mikroorganizma türünün bazı suşları o ilaca duyarlı bulunabilirler.

ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

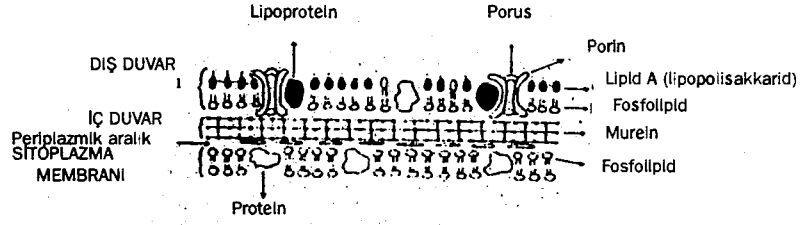
Bakteri infeksiyonlarında kullanılan antibiyotik ve diğer antibakteriyel ilaçların etki mekanizmaları aşağıda beş grup halinde belirtilmiştir.

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 tümlüğünü 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.



Şekil 16.1. Bakteri hücresinin kemoterapötik ilaç etkisi ile ilgili yapıları.



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.

Hücre duvarının ana maddesi olan **murein** ve yapıca insektlerdeki kitin maddesine benzeyen rijid bir polimer bileşiktir. Bu madde, bir mukopolisakkarid olan **lineer peptidoglikan zincirlerinin** yan dallarla birbirine bağlanması sonucu oluşur. Mureini oluşturan paralel peptidoglikan zincirlerinin yapıtaşını oluşturan **glikan,** 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 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 dalının 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.** Prekürsor iki nükleotid, UDP gruplarını kaybederek birbiri ile bağlanırlar. Böylece uzun bir polimer (glikopeptid) olan **lineer peptidoglikan zincirleri** oluşur. Bu zincirde iki modifiye heksozun 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. Kopma, vankomisin tarafından inhibe edilir. Polimer oluşumuna eşlik eden bir olay, pentapeptid yan dalındaki üçüncü amino aside (L-lizil rezidüsüne) **pentaglisin köprüsü**nün 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 ve 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 analogu (antimetaboliti) oldukların-

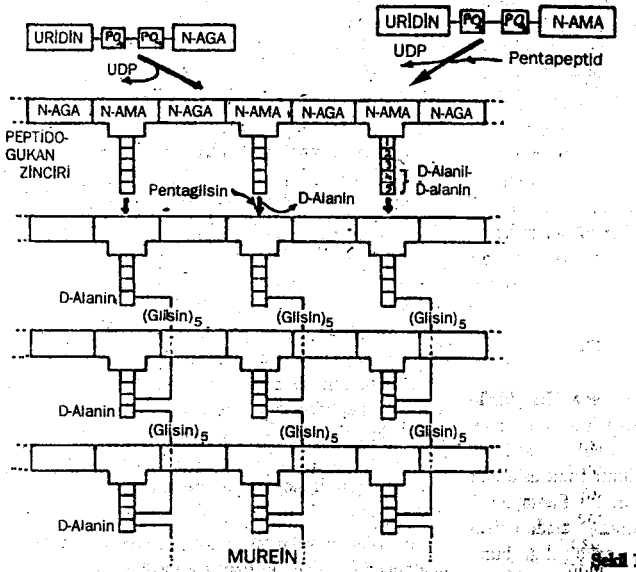
dan, transpeptidaz enzimlerini irreversibl olarak inhibe ederler; enzim inhibisyonunda daha başka karmaşık mekanizmaların rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür. Her ne şekilde olursa olsun transpeptidazların inhibisyonu, bu antibiyotiklerin enzime selektif bir şekilde ve **kovalent** bağla **irreversibl** olarak bağlanmaları ile olur, 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.

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 lizise uğratılmasında 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.

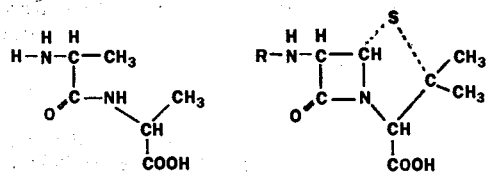
Sikloserin adlı antibiyotik, ortamda mevcut L-alanin'in, D-alanin haline dönüşümünü sağlayan **alanin rasemaz** enzimini ve ayrıca iki D-alanin molekülünden D-alanil -D-alanin oluşmasına sağlayan **dipeptidil sentetaz** enzimini inhibe etmek suretiyle pentapeptid yan dalının oluşmasını bozar. Sikloserin, 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, bu membran içinde pasif difüzyon veya taşıyıcı-aracılı transport ile geçmek suretiyle alınırlar.

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**



Şekil 16.3. Peptidoglikan zincirlerinin oluşumu ve murein sentezi. N-AGA: N-asetilglukozamin; N-AMA: N-Asetilmuramik asid.



Şekil 16.4. Penisilinler ile D-alanil-D-alanin arasındaki yapı benzerliği

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 orada **ulak RNA** (messenger RNA, mRNA) tarafından yönetilen protein sentezini bozarlar. Bunlar genellikle memeli hücrelerindeki protein sentezini bozmazlar. Memeli hücrelerindeki ribozomlar, bakterilerde bulunanlardan farklı tiptedirler. Şöyle ki **ribozomların** sentrifügasyon hızlarına göre **üç farklı tipi** vardır (80 S, 70 S ve 55 S ribozomları); bakterilerin ribozomu 70 S ribozomudur ve ökaryot hücrelerin (bu arada insan hücrelerinin) 80 S ribozomuna göre antibiyotiklere fazla duyarlık gösterir. Ancak, sadece memelilerin mitokondrilerinde bulunan 55 S ribozomları antibiyotiklere duyarlık bakımından bakteri ribozomlarına benzerler. **Bakteri 70 S ribozomları** sadece protein ve RNA'dan oluşurlar (sırasıyla % 40 ve % 60 oranında). 70 S ribozomunun başlıca üç tür proteini vardır; bunlar 23 S, 16 S ve 5 S proteinleridir.

Bakteri ribozomlarında protein sentezi: Ribozomlarda protein sentezi DNA'daki genler tarafından kodlanan ve çok sayıda bitişik kodonlardan oluşan özgül mRNA molekülleri (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, iniyasyon 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 tekrar birleşerek 70 S ribozomu protein sentezine hazır durumu geçer.

(iii) Peptid bağı sentezi ve zincir uzaması (elongasyon): Peptid zinciri oluşumu, **50 S alt-birimi üzerindeki A noktası** (akseptör veya aminoasil noktası) **ve P noktası** (donör veya peptid noktası) ile etkileşme suretiyle meydana gelir. Aminoasil-tRNA'nın 50 S ribozomu üzerinde 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. 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 nok-

tasındaki 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. 50 S alt- birimindeki P noktasına tutunmuş olan peptid zinciri giderek uzar.

(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 hücresi için gerekli belirli proteinlerin, bu arada belirli enzimlerin, sentezini engellerler.

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 "çevirisine" neden olabilirler.

Streptomisin ve diğer aminoglikozidler, bakterilerin 30 S ribozomlarına irreversibl bir şekilde bağlanırlar; böylece mRNA'nın, 30 S 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** 30 S ribozomlarına bağlanırlar; böylece A noktasına aminoasil tRNA'nın bağlanmasını kompetitif bir şekilde engellerler ve büyüyen peptid zincirine amino asid ilavesini olanaksız duruma getirirler. **Kloramfenikol,** 50 S ribozomunu 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.

Bu gruptaki antibiyotikler, memeli hücrelerinin mitokondrilerinde 55 S ribozomları tarafından yapılan protein sentezini, 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. Memeli hücrelerinde tetrasiklinleri aktif transportla 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 bozulması ile oluşan etki: Bu gruptaki ilaçların büyük bir kısmı, memeli hücresinin çekirdeğini de etkilediklerinden **sitotoksik ilaçlar**dır. Bunların antibakteriyel etkileri olmasına karşın çoğu bu amaçla kullanılmazlar. Bir kısmı antineoplastik ilaç olarak maliny tümörlerin tedavisinde kullanılırlar. (mitomisinler, aktinomisinler, daunorubisin ve doksorubisin gibi). Memeli hücresi üzerinde fazla toksik olmayan rifamisinler (rifampin ve benzerleri) ile kinolonlar antibakteriyel ilaç olarak kullanılır. DNA'yı etkileyerek antibakteriyel etkinlik oluşturan ilaçlar şunlardır:

(i) Aktinomisinler ve rifamisinler DNA'nın oluşturduğu kalıba göre, genetik materyelde yapılan mRNA sentezini yani **transkripsiyonu** inhibe ederler. Bu etkiyi, sözkonusu olayı katalize eden **DNA'ya bağımlı RNA polimeraz** enzimini inhibe etmek suretiyle yaparlar. Bu ilaçlardan ilki antibakteriyel olarak kullanılamayacak kadar fazla toksiktir. (ii) **Kinolonlar** (nalidiksik asid, oksolinik asid ve fluorokinolonlar) bakterinin **DNA jiraz** ve **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. iii) **Mitomisinler ve benzerleri,** dialkilleme suretiyle DNA çift-zincirindeki (çift-ipliğindeki)

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
Ketokonazol ve diğer antifungal imidazollar	**5. İntermediyer metabolizmayı bozanlar (bakteriyel antimetabolitler):**
Flukonazol ve diğer antifungal triazollar	Sulfonamidler, trimetoprim
	Sulfonlar
	İzoniazid, etambutol, PAS

iki DNA molekülünün çapraz bağlanmasına neden olurlar (intercalation) ve birbirinden ayrılmasını olanaksız hale getirirler. Böylece DNA replikasyonu engellenmiş olur.

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 sentezini önlerler. Bakteriler için **antimetabolit** niteliğinde olan maddelerdir. Etki mekanizmalarının ayrıntılarından ileride sözedilecektir (bak. 24. ve 28. Konu).

REZİSTANS

Rezistans (direnç) 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 rezistandır yani o ilaç tarafından etkilenmezler **(doğal rezistans)**; örneğin Proteus türleri ve Pseudomonas aeruginosa penisilin G, tetrasiklinler, kloramfenikol, streptomisin ve sulfonamidler dahil, 1960'lardan önce tedaviye girmiş olan kemoterapötiklere doğal rezistans gösterirler. M. tuberculosis de yukarıda sayılan ilaçlara (streptomisin hariç) doğal olarak rezistandır. Bazı bakteriler belirli kemoterapötiklere bölünme ve gelişme dönemlerinde duyarlı oldukları halde, bu dönemi izleyen "durgunluk" döneminde rezistandırlar. Kural olarak, antimikrobik ilaçların spektrumları dışında kalan patojen mikroorganizmalar onlara doğal olarak rezistan olan mikroorganizmalardır. Bu nedenle doğal rezistans öngörülebilir niteliktedir ve klinik bakımdan sorun yaratmaz.

Rezistansın ikinci şekli **kazanılmış rezistans**'tır. 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 rezistans gelişir. Hemen her antimikrobik ilaca karşı er veya geç rezistans gelişebilir. Rezistans gelişmesinin göstergesi, ilacın o mikroorganizmadaki MİK ve MBK değerlerinin giderek yükselmesidir. Bundan dolayı, başlangıçta belirli bakterilere karşı oldukça düşük konsantrasyonlarda etkili olan bir antimikrobik ilaç, kısa veya uzun bir süre sonra, aynı bakteri türüne karşı, bu konsantrasyonlarda (bazen binlerce kez daha yüksek konsantrasyonlarda bile) etkisiz bulunabilir. Rezistans, 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 rezistans 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 rezistans kazanabilir. Bu olaya **çapraz-rezistans** denir. Örneğin, oksitetrasiklin'e rezistans kazanan bir bakteri bu maddeye benzer kimyasal yapıya sahip tetrasiklin, klortetrasiklin ve doksisiklin'e karşı da rezistans kazanmış olur; ayrıca tetrasiklinlere rezistans kazanmış gram-negatif bakteriler, benzer bir antibakteriyel etki mekanizmasına sahip olan kloramfenikol'a da genellikle rezistans gösterirler. Bakterilerin birden fazla ilaca rezistans kazanmasının diğer bir şekli **multipl (çoklu) rezistans**'tır; bu, bakterilerin, yapısı ve antibakteriyel etki mekanizması farklı birçok ilaca karşı kazandığı rezistans durumudur. Multipl rezistans, genellikle bakterinin kromozomlarında ve özellikle plazmidlerinde birden fazla türde rezistans geninin bulunmasına bağlıdır; örneğin rezistan Enterobacteriaceae türlerinde 10 veya daha fazla antibakteriyel ilaç çeşidine karşı rezistans oluşmasına yol açan genleri taşıyan plazmidlerin varlığı gösterilmiştir. Multipl rezistans 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 rezistans oluşmasına yol açar.

Rezistans gelişmesi ile ilgili **fenotipik mekanizmaları** (beta-laktamazların üretimi gibi) kodlayan genlerden bazıları belirlenmiş ve adlandırılmıştır. Bazı bakterilerde rezistans ile ilgili gen her zaman fonksiyonel değildir; başka bir deyişle her zaman ekspresyona uğramaz. Bazı çevresel koşullar bu geni aktive ederek yani indükliyerek fenotipik rezistans 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 ve bu olay bakterinin ilaca rezistans kazanmasında rol oynar. Diğer bazı bakteri türlerinde ise beta-laktamazlar devamlı üretilir yani bu enzimler indüklenebilir değil, **yapısal (konstitütif)** niteliktedir.

Kazanılmış rezistans, (i) bakterinin kromozomlarında oluşan mutasyon sonucu veya (ii) bakterinin ortam-

dan ya da diğer bakterilerden, transdüksiyon, transformasyon ve konjügasyon olaylarından biri vasıtasiyle, rezistans yapan gen paketini alması (yani R plazmidleri veya transpozonlar aracılığı ile olan rezistans) sonucu meydana gelir.

Kromozomal Mutasyonla Olan Rezistans: Bu şekil rezistansa 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. Mutasyon bakteride genellikle **spontan** olarak oluşmaktadır. 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 rezistan mutant bakteriler, popülasyondan ilaç etkisi altında kaybolan duyarlı bakteri suşlarının veya suş içindeki duyarlı bireylerin yerini alırlar; bu durum yanlış olarak rezistansın ilaçla temastan sonra oluştuğu sanısını verir.

Kromozomal mutasyonla olan kazanılmış rezistans, 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 rezistans oluşur. Buna **streptomisin-tipi rezistans** adı da verilir. Rifampisin'e karşı E. coli ve Staph. aureus'ta bu tipte bir rezistans oluşur. Streptomisin, bakterilerde kolayca rezistans oluşması ile tanınan bir antibiyotiktir. Bu ilaçla tedaviye başlandıktan 3-4 gün gibi kısa bir süre sonra, üriner kanalda iltihaba neden olan bazı bakterilerin, bu arada Haemophilus influenzae'nin 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 rezistans gelişebilir. Mutasyon adı geçen bakterilerin, sefalosporinleri yıkan beta-laktamaz salgılamasında artmaya yol açar.

(ii) Çok aşamalı mutasyon (multiple-step mutation) : Rezistans yavaş olarak, derecesi gittikçe artan bir biçimde oluşur. Buna **penisilin-tipi rezistans** adı da verilir. Kabul edildiğine göre bu tipteki rezistansın gelişmesi için DNA molekülünde farklı yerlerdeki genlerde birbirini izleyen (ardışık) bir dizi mutasyon olayının meydana gelmesi gerekmektedir. Penisilinlere ve tetrasiklinlere karşı bu tip rezistans oluşabilir.

Kromozomal mutasyonla olan rezistans, plazmidler veya transpozönlar aracılığı ile olana göre **daha seyrek**tir. Çünkü: (i) Rezistansın yayılması hücre bölünmesi ile kısıtlanmıştır 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 rezastansın terapötik sorun oluşturan başlıca örnekleri şunlardır: Rifampisin, izoniazid veya nalidiksik aside rezistans ve Staph, aureus'ta metisilin'e rezistans.

R Plazmidleri ve Transpozonlar Aracılığı ile Olan Rezistans: Aktarılabilen rezistansın oluşmasında rezistan bireyden rezistan olmayana geçen ve yeni bireyin rezistans 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 **rezistans plazmidleri (R plazmidleri)** adı verilir. Rezistansın 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 şeklin**dedir; 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 resistansa göre plazmid aracılığı ile olan rezistans **çok daha sık** görülür ve bakteriler ya da diğer mikroorganizmalar arasında aktarılabilir (transfer edilebilir). Ancak belirli bir bakteri her plazmid türünü, içine almaz. Plazmidlerin başka hücreden veya ortamdan hücreye transferinde rol oynayan, 3 mekanizmadan birini oluşturan **trandüksiyon** olayında, bakteriyofajlar yani bakteri virusları, rezistans 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 reziştan duruma getirirler. İkinci mekanizmayı oluşturan **konjügasyon** olayında rezistan bakteri, duyarlı bakteriye yanaşır ve arada bir sitoplazma köprüsü oluşur; rezistan bakterideki R plazmidlerinden biri duyarlı hücreye, geçer ve onu da rezistan yapar. Üçüncü mekanizma olan **transformasyon** olayında diğer bakterilerin lizisi sonucu ortama dökülmüş R plazmidleri veya DNA kırıntıları duyarlı bakteri tarafından sitoplazmaya doğrudan doğruya alınırlar; kırıntılar bakteri kkoromozomuna eklenirler. Sonuçta duyarlı bakteri rezistan 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 rezistans oluşturabilirler. Böylece multipl (çoklu) rezistans oluşmuş olur. Çoklu-rezistans transpozonlar aracılığı ile olan rezistans olayında da görülür. Diğer bir önemli nokta, R plazmidlerinin ve transpozonların sadece bir bakteriden ayni türden diğer bir bakteriye değil, fakat başka türden bir bakteriye de geçebilmeleridir. Örneğin penisilinaz salgılaması nedeniyle penisiline rezistans 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 rezistanstan 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 rezistans oluşturma mekanizmaları: Rezistansın ortaya çıkmasında **aşağıda sayılan fenotipik mekanizmalar** rol oynarlar:

(i) Rezistan bakteri **kemoterapötik ilacı parçalayan bir enzim** salgılar. Örneğin penisilinlere ve sefalosporinlere karşı rezistans oluşması, çoğu zaman bakterinin hücre membranında 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 rezistanstır; bu olayda rezistan 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 rezistans oluşmasının örneği aminoglikozid antibiyotiklerde görülür. Bu ilaçlara rezistan 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) Rezistan bakteride ilacın hücre içindeki hedefine yani etki yerine bağlanmasının azalması ve enzim sübstitüsyonu: Aminoglikozid antibiyotiklere rezistans oluşmasında bu mekanizma da rol oynar. Bunun diğer bir örneği, eritromisin, linkomisin ve streptogramine karşı çapraz rezistans 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 rezistans oluşmasının özel bir tipidir; bu örnekte rezistan bireylerin hücre membranında, penisilinlerle inhibe edilen penisilin bağlayan proteinlerin (PBP'lerin) türleri değişmiş ve ilaca afiniteleri azalmıştır. Örneğin stafilokoklarda metisiline rezistansta mutant bir PBP türü olan PBP 2a oluşması rol oynar. Aynı şekilde fluorokinolonlara, rifampisine, sulfonamidlere ve trimetoprime rezistans 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) Hücre çeperinin **ilaca permeabilitesinin ve ilacı uptake yapmasının azaltılması** : Penisilinlere ve kloramfenikola rezistans 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 rezistans gram-negatif bakterilerde daha sık görülür; onlarda önemli bir permeabilite bariyeri dış duvardaki (bak. Şekil 16.2) poruslardır ve rezistan bireylerde, porusları 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 mültipl rezistans oluşmasında olduğu gibi).

Rezistan bakteri türünde antibakteriyel ilacın ortamdan alınması (uptake'i) azalabilir. Bu olay; bakteride enerji metabolizmasının bozulması sonucu, ilacı içeri pompalayan aktif transport mekanizmasının blokajına bağlı olabilir. Aminoglikozidler ve tetrasiklinler gibi, primer etki yeri ribozomlar olan ilaçların sitoplazmaya girebilmeleri için sitoplazmik membranı aktif transportla aşmaları gerekir.

(vi) Bazı durumlarda ilacın bakteri içindeki konsantrasyonunun azalması veya birikmemesi, ilacı bakteri hücresi içinden **dışarı pompalayan bir aktif efüks proteininin** (P-glikoprotein gibi) oluşmasına bağlıdır. Bu proteinin sentezi çoklu ilaç rezistansı genleri *(MDR1)* tarafından düzenlenir. Bu olay penisilin ve diğer beta-laktamlara, tetrasiklinlere, fluorokinolonlara ve eritromisine rezistansta gösterilmiştir.

Kromozomal mutasyon sonucu oluşan rezistansta 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 rezistans 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 otolizin inhibitörü olan lipoteikoik asid salgalanmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Tolerans, laboratuvar testleri ile saptanabilen bir durumdur; kokuslara bağlı endokardit olguları dışında klinik önemi belli değildir.

Klinik Uygulama Yönünden İlaca Karşı Rezistans

Rezistans ile ilgili olarak belirtilmesi gereken pratik bir nokta, kemoterapide, kazanılmış rezistans durumunun izafiliğidir. Şöyle ki rezistan 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, ayni bakteriye bağlı idrar yolları infeksiyonunda bazen etkili olabilir; bunun nedeni, bazı kemoterapötik ilaçların konsantrasyonlarının, idrarda plazmadakine göre çok daha yüksek olabilmesidir.

Rezistansla ilgili diğer bir izafi nokta, belirli bir bakterinin rezistan suşlarının sıklığının **ülkeden ülkeye veya ayni ülkenin bölgeleri arasında** ya da aynı bölgede **hastaneler ile hastane-dışı yerler** arasında değişiklik göstermesidir. Kemoterapötiklerin yoğun bir şekilde kullanıldığı hastaneler ve gelişigüzel kullanıldığı gelişmekte olan ülkeler rezistan suşların "cenneti"dir. Belirli bir bakteri türünün rezistan suşlarının sıklığı hastanelerde, hastane dışından elde edilen izolatlardakine göre genellikle daha fazladır. Ayni kentte hastaneler arasında da sıklık farkı bulunabilir. Çeşitli ülkelerde yapılan incelemeler bir ülkede veya bölgede kullanılan kemoterapötik miktarı ile rezistans sıklığı arasında korrelasyon olduğunu göstermiştir. Buna tipik bir örnek İndonezya ve A.B.D.'de kloramfenikola rezistan Salmonella typhi sıklığıdır; birinci ülkede kloramfenikol diyare tedavisinde yaygın kullanılır ve rezistans oranı % 35-50 bulunmuştur; ikincide kullanım ileri derecede kısıtlanmıştır ve rezistans nadir bir durumdur. Günümüzde ulaşım araçlarının hızlı oluşu ve yolcu trafiğinin fazlalığı ve yaygınlığı rezistan bakteri suşunun dünya üzerinde yayılmasını kolaylaştırır. Bunun tipik bir örneği penisilinaz salgılayan (penisiline rezistan) N. gonorrhoeae'dir. Bu bakterinin rezistan 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 rezistans gelişmiş ve buna bağlı pnömoni ve menenjitin tedavisinde başarısızlık oranı artmıştır. Aynı yıllarda tüberküloz New York'ta epidemi boyutunu almış ve bunun rezistans 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 rezistans olasılığının arttığı durumlarda genellikle **2, 3 ve hatta 4 ilaç birlikte** kullanılır.

Kemoterapötik ilaçlara karşı bakterilerde rezistans oluşmasının **hekimlik pratiği yönünden başlıca sakıncaları** şunlardır : (i) Mutad ilaçlarla yapılan tedavinin başarısız kalmasına neden olur, bu durum hastaneye yatırma zorunluluğunu ve orada kalış süresini artırır. Ayrıca, mortaliteyi de artırabilir. (ii) Mutad doz etkin olmadığı için dozun artırılmasına ve tedavi süresinin uzamasına yol açar; sonuçta hastada yan tesir olasılığı artar ve tedavinin parasal maliyeti yükselir. (iii) Henüz rezistans oluşmamış, pahalı ve bazen de daha toksik olan yeni ilaçların kullanılmasını veya kombine ilaç kullanılmasını gerektirir; bu da tedavinin maliyetini artırır. A.B.D'de antimikrobik ilaç rezistansının görünmeyen parasal zararı 1990'larda yılda 100.000.000 dolar olarak kestirilmiştir.

Bakterilerin rezistans kazanması **olasılığını azaltmak için** kemoterapötik ilaçları kullanırken **aşağıdaki noktalara dikkat etmek** gerekir: (i) Eğer infeksiyon etkeni ilaca duyarlı ise veya duyarlı olacağına inanılıyorsa ilaç kullanılmalıdır. Soğuk algınlığı gibi özellikle kışın sık görülen, viruslardan ileri gelen ve kemoterapötiklerin etkinlik göstermediği durumlarda kemoterapötik ilaçların kullanılması sık görülen bir suistimal şeklidir ve vücuttaki patojen olma potansiyeli olan bakterilerde rezistans 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 rezistans 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 **rezistans prevalansı** iyi bilinmelidir; bu amaca yönelik araştırmalara önem verilmelidir. Bakterilerin rezistans prevalansı devamlı izlenmeli ve sonuçlar hekimlere devamlı iletilmelidir. (v) Kemoterapötik ilaçların yoğun olarak kullanıldığı ve rezistans 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** çoğu zaman infeksiyon tedavisi için değil, et verimini artırmak (büyümeyi hızlandırmak) için genellikle yeme veya içme suyuna katılarak kullanılır. Bu nedenle profilaktik amaçla antimikrobik ilaç kullanımı hayvanlarda, insanlardakinden daha sık yapılır. Bu amaçla, insanda terapötik değeri olan kemoterapötik ilaçlar ve bu ilaçlarla çapraz-rezistans ilişkisi gösteren ilaçlar kullanılmamalıdır.

Kemoterapötik İlaçların Seçimi ve Klinik Etkililikleri ile İlgili 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 dayanmalıdır. 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 ve rezistan suşlarının sık olduğu bilinen (özgül-olmayan) bakteri türüne 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 rezistans 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 **rezistans gözetim ağları**nın verilerini toplamak ve bu verilere erişimi sağlamak üzere **Antimikrobik Rezistans Bilgi Bankası** (A-R İnfoBánk) kurmuştur. Buna http://www.who.int/eme/amr.html adresinden ulaşılabilir. Örgüt, ülkelerin anti-infektif ilaç rezistansını ortaya çıkarma, izleme ve önlem alma kapasitelerini güçlendirmeye çalışmaktadır.

Çeşitli infeksiyon etkenlerine karşı antimikrobik ilaçların tercih sırası Tablo 16.2'de gösterilmiştir. Klinik tanısı yapılmış infeksiyon hastalıklarında, kültür ve duyarlık testleri yapma olasılığı varsa bu testlerin sonucunu beklerken veya böyle bir olanak yoksa doğrudan doğruya ampirik olarak kullanılması gereken kemoterapötik ilaçlar ile ilgili ayrıntılı bir tablo Kitabın 7. Baskı 1.Cildinde bulunmaktadır (bak. 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 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 : ilacın terapötik indeksinin (penceresinin) dar olması (aminoglikozidler ile olduğu gibi), serumda bakterisid düzeye erişme zorunluluğunun olması, hastanın uyuncunun yeterli olmaması, bireylerarası biyoyararlanım farkının sözkonusu olması, intravenöz tedaviden oral tedaviye geçilmesi, hastada karaciğer veya böbrek yetmezliği olması ve hastada hemodiyaliz uygulanıyor olmasıdır. Bu ölçümler için, ilacın plato (kararlı durum) konsantrasyona erişmesi beklenen süreden sonra hastadan iki farklı zamanda nümune 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 (bak. 7. Konu). Nümunelerde ilaç ölçümü, biyolojik (biyoesey), immünolojik (radyoimmünoesey ve immünoenzimatik) 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 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 nümunesi sıvı kültür ortamı ile seriyal (geometrik) olarak (1:2, 1:4, 1:8, 1:16 vb. gibi) dilüe edilerek, 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 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 süprese edilmiş 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. 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,** nisbeten uzun aralarla verilebilirler; örneğin aminoglikozidler eliminasyon yarılanma ömürleri genellikle 1-2 saat kadar olduğu halde günde 2, hatta 1 kez verilebilirler. 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 Tablo 16.3'te gösterilmiştir.

TABLO 16.2

İnfeksiyon etkenlerine göre antimikrobik ilaçların tercih sırası (kısaltmalar için tablonun sonundaki dipnotlara bakınız)

İnfeksiyon etkeni	Birinci tercih[2]	İkinci tercih[2]	Üçüncü tercih[3]
I. GRAM-POZİTİF KOKUSLAR			
*Staph. aureus ve epididimis			
- penisilin G'ye duyarlı (seyrek) (penisilinaz üretmeyen)	Penisilin G veya V[3] (MİK<0.2μ/ml)	Sefalosp. 1 Vankomisin	Klindamisin, eritromisin ko-trimoksazol+rifampisin[5], fluorokinolonlar
- penisilin G'ye duyarsız, metisiline duyarlı (penisilinaz üreten)	PRP	Sefalosp 1 Vankomisin	Klindamisin, makrolidler, Amo/Klv, Amp/Slb, Belirli fluok'lar, ko-trimoksazol + rifampisin
- metisiline-rezistan	Vankomisin ± gentamisin	Teikoplanin Kui-dalf, Linezolid	Rifampisin[3] + ko-trimoksazol, fusidik asid
- vankomisine rezistan (orta)	Kui-dalf Linezolid Vankomisln+PRP	–	–
Staph. epidermidis	Vankomisin	Vankomisin+rifampisin	Sefalotin, PRP
* 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 Amoksisilin	Sefalosp 1	Makrolidler Klindamisin Ko-trimoksazol
- penisiline rezistan MİK≥ 1 μg/ml	Sefotaksim veya seftriakson Vankomisin	Klindamisin Belirli fluok'lar	Ko-trimoksazol sefuroksim, Amo/Klv, kloramfenikol[4]
- endokardit, menenjit ve diğer ciddi infeksiyonlar			
- penisiline duyarlı MİK< 0.1 μg/ml	Penisilin G	Seftriakson veya sefotaksim	Vankomisin
- penisilin G'ye orta rezistan 0.1 μg/ml < MİK < 1 μg/ml	Seftriakson veya sefotaksim	Vankomisin	–
- penisilin G'ye rezistan MİK ≥ 1 μg/ml	Vankomisin+rifampisin veya seftriakson veya sefotaksim	Seftriakson veya sefotaksim	–
*Streptococcus viridans grubu	Penisilin G ± gentamisin	Seftriakson	Vankomisin
* Streptococcus, anaerobik veya Peptostreptococcus	Penisilin G	Klindamisin Sefalosp1	Kloramfenikol,[4] Vankomisin
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 penisilin G	Vankomisin	Fluorokinolonlar,
• vankomisine rezistan ise	Kui-dalf Linezolid	Ampisilin Amoksisilin Fluok'lar (GP)	Kloramfenikol[4] Doksisiklin
II. GRAM-NEGATİF KOKUSLAR			
*Neisseria gonorrhoeae (gonokok)[8] (Komplikasyonsuz)	Seftriakson veya sefiksim Siprofloksasin, Levofloksasin	Sefoksitin Doksisiklin	Spektinomisin

TABLO 16.2 (devamı)

İnfeksiyon etkeni	Birinci tercih[2]	İkinci tercih[2]	Üçüncü tercih[3]
Neisseria meningitidis (menengokok)			
-menenjit, bakteremi	Penisilin G	Seftriakson, sefotaksim	Kloramfenikol[4],
-portör	Rifampisin	Siprofloksasin	Seftriakson
Moraxella (Branhamella) catarrhalis (otit, sinuzit, pnömoni) (çoğu beta-laktamaz pozitiftir)	Amo/Klv,Amp/Slb, Ko-trimoksazol,	Sefalosp 2, 3	Siprofloksasin, Tetrasiklin Eritromisin
III. GRAM-NEGATİF BASİLLER			
A) ENTERİK KAYNAKLI (ENTEROBACTERİACEAE)			
*E.coli			
- üriner infeksiyon	Siprofloksasin Levofloksasin Sefalosp 1,	Amo/Klv, Amp/Slb, Aminoglikozid	Aztreonam, nitrofurantoin, ko-trimoksazol
- diğer infeksiyonlar ve bakteremi	Yukarıdaki gibi Sefalosp.1	Aminoglikozid, Amo/Klv, Amp/ Slb, Aztreonam	Ko-trimoksazol, aztreonam
* Klebsiella pneumoniae ve oxytoca			
-üriner infeksiyon	Sefalosp.3	APAG	Ko-trimoksazol, siprofloksasin, ofloksasin
- pnömoni	Sefalos'ler+APAG	Siprofloksasin, Aztreonam	Penisilin G + PRP
* Proteus mirabilis	Ampisilin veya amoksisilin	Sefalosp 2,3, Siprofloksasin	Aminoglikozid
-diğer Proteuslar (indol-pozitif)	Siprofloksasin Sefalosp. 3	Amo/Klv, Amp/Slb	Aztreonam İmipenem
*Enterobacter türleri	Siprofloksasin, İmipenem Ko-trimoksazol	Sefepim APAG	Geniş spektrumlu penisilinler
*Salmonella typhi ve diğer türleri			
- tifo, paratifo, bakteremi	Siprofloksasin, seftriakson	Kloramfenikol, ko-trimoksazol, ampisilin	Amoksisilin
- akut gastroenterit (ilaç gerekirse)	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol	Ampisilin
*Shigella	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol	Ampisilin
*Serratia marcescens	İmipenem Sefoksitin, sefotetan,	Sefalosp 3	AP Pen Aztreonam
B) ANAEROBİK BASİLLER			
*Bacteroides türleri (oral ve farenks kaynaklı)	Klindamisin, penisilin G	Metronidazol, sefoksitin, seftizoksim	Kloramfenikol,[4] eritromisin, tetrasiklinler, imipenem
* Bacteroides fragilis	Metronidazol, klindamisin	Sefitoksitin, sefotetan Amp/Slb, Tikarsilin/Klv	Kloramfenikol,[4] imipenem
C) DİĞERLERİ			
* Acinetobacter	İmipenem, APAG	Sefalosp 3	Ko-trimoksazol
Bordetella pertussis	Eritromisinler, doksisiklin + rifampisin	Ko-trimoksazol	Ampisilin
* Brucella türleri	Doksisiklin + gentamisin Doksisiklin + rifampisin Rifampisin + trimetoprim	Ko-trimoksazol±gen-tamisin	Kloramfenikol[4]
Calymmatobacterium granulomatis (granuloma inguinale)	Doksisiklin	Ko-trimoksazol	–
Campylobacter jejuni	Siprofloksasin	Makrolidler	Klindamisin
* Francisella tularensis (tularemi)	Streptomisin	Doksisiklin	Kloramfenikol[4], siprofloksasin
Fusobacterium nucleatum	Penisilin G Klindamisin	Metronidazol, sefalosp 1	Eritromisin, dokslsiklin, kloramfenikol[4], sefoksitin
Gardnerella (Hemophilus) vaginalis	Metronidazol	Klindamisin	–

TABLO 16.2 (devamı)

İnfeksiyon etkeni	Birinci tercih[2]	İkinci tercih[2]	Üçüncü tercih[3]
* Hemophilus ducreyi (şankroid)	Sefriakson Azitromisin, Eritromisin	Fluorokinolonlar	Doksisiklin, ko-trimoksazol
* Hemophilus influenzae			
- menenjit, epiglotit, pnömoni	Sefriakson, Sefotaksim, Kloramfenikol	Ko-trimoksazol, Amp/Slb,	Siprofloksasin
- yaşamı tehdit etmeyen infeksiyonlar (bronşit, otit vb.)	Ko-trimoksazol, Amo/Klv,	Amoksisilin, ampisilin, sefuroksim aksetil (beta-laktamaz negatifse)	Siprofloksasin azitromisin, klaritromisin
Legionella pneumophila (Lejyoner hastalığı)	Azitromisin, Fluorokinolonlar	Eritromisin, klaritromisin	Ko-trimoksazol Doksisiklin
Leptotrichia buccalis (Vincent infeksiyonları	Penisilin G	Doksisiklin	Klindamisin
Helicobacter pylori	PPI[12] + metronidazol ± amoksisilin ± klaritromisin	PPI[12] + metronidazol + tetrasiklin + tripotasyum disitratobizmutat	–
*Pseudomonas aeruginosa			
-idrar yolu infeksiyonu	AP Pen, Seftazidim, sefepim, siprofloksasin	Tobramisin Aztreonam	İmipenem, meropenem, aztreonam
- pnömoni, bakteremi	AP Pen + tobramisin Seftazidim veya sefepim+ tobamisin	Siprofloksasin + AP Pen	Aztreonam + tobramisin İmipenem + 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 + seftazidim	Kloramfenikol[4]	–
Yersinia enterocolitica	APAG (sepsiste), Kloramfenikol (sepsiste), Ko-trimok-sazol (yersinioziste)	Sefalosp 3	Siprofloksasin, ofloksasin
Yersinia pestis (veba)	Streptomisin ± doksisiklin	Doksisiklin, siprofloksasin,	Kloramfenikol[4]
IV. GRAM-POZİTİF BASİLLER			
Bacillus antracis (şarbon, antraks)	Penisilin G, Siprofloksasin	Doksisiklin, eritromisin	Sefalosp 1, kloramfenikol[4]
Clostridium perfringens[10] (gazlı gangren)	Penisilin G ± klindamisin	Sefoksitin, sefotetan, seftizoksim, klindamisin	Kloramfenikol[4], imipenem, doksisiklin,
Clostridium tetani (tetanus)[10]	Penisilin G Vankomisin	Klindamisin	Doksisiklin
Clostridum difficile	Metronidazol (oral),	Vankomisin (oral)	–
Corynebacterium diphteriae[10] -farenjit, larengotrakeit, diğer lokal lezyonlar, pnömoni	Makrolidler	Klindamisin	Sefalosp1, Rifampisin
- portörler	Makrolidler	–	–
Corynebacterium, diğer türler (difteroidler)	Penisilin G±aminoglikozid Vankomisin	Penisilin G+ rifampisin Amp/Slb	–
Corynebacterium jeikeium	Vankomisin	Siprofloksasin	–
Listeria monocytogenes	Ampisilin veya penisilin G ± gentamisin	Ko-trimoksazol	Eritromisin, kloramfenikol[4] (bakteremi varsa)
V.ASİDE DAYANIKLI BASİLLER			
Mycobacterium tuberculosis[11]	İzoniazid + rifampisin + pirazinamid[11]+ etambutol	İzoniazid + rifampisin	Rifampisin + etambutol +pirazinamid[11]
Mycobacterium avium-intercellulare (AİDS'te dissemine tb. etkeni)	Klaritromisin + etambutol ± klofazimin ± siprofloksasin	Rifabutin+etambutol± siprofloksasin	Amikasin
Mycobacterium leprae	Dapson + rifampisin	Klofazimin Levofloksasin	Amo/Klv, klaritromisin

TABLO 16.2 (devamı)

İnfeksiyon etkeni	Birinci tercih[2]	İkinci tercih[2]	Üçüncü tercih[3]
VI. KLAMİDYALAR ve DİĞER BAZI İNFEKSİYON ETKENLERİ			
Chlamydia trachomatis			
- trahom	Azitromisin	Doksisiklin (lokal + oral)	–
- inklüzyon konjonktiviti	Azitromisin	Doksisiklin	Sulfonamidler
- lenfogranuloma venereum	Doksisiklin	Ko-trimoksazol, azitromisin	–
- nonspesifik üretrit, servisit, pelvik inflamatuvar hastalık	Azitromisin	Doksisiklin	Amoksisilin, levofloksasin
Chlamydia psittaci (psitakoz)	Doksisiklin	Kloramfenikol[4],[e]	Eritromisin
Chlamydia pneumoniae (pnömoni)	Doksisiklin Azitromisin Klaritromisin	Fluok'lar	Makrolidler
Mycoplasma pneumoniae (atipik pnömoni)	Doksisiklin	Makrolidler	–
Pneumocystis carinii (pnömoni, immün yetmezlikte)	Ko-trimoksazol	Hafif ve orta infeksiyon: Trimetoprim + dapson Klindamisin + primakin Ağır infeksiyon: Pentamidin Klindamisin + primakin	Atovakuon Trimetreksat
Ureaplasma urealyticum (non-spesifik üretrit)	Doksisiklin	Makrolidler	–
VII. AKTİNOMİSETLER			
*Actinomyces israelii	Ampisilin veya penisilin G	Doksisiklin	Eritromisin
*Nocardia asteroides	Ko-trimoksazol,	Minosiklin ± sulfonamidler	Amikasin, imipenem Amo/Klv, seftriakson
VIII. RİKETSİYALAR			
Ricketsia türleri (tifus, Q ateşi vd.)	Doksisiklin	Kloramfenikol[4] Siprofloksasin (R.conorii'ye karşı)	–
IX. SPİROKETLER			
Treponema pallidum (sifiliz)	Penisilin G	Doksisiklin	Diğer tetrasiklinler
Borrelia recurrentis (rekurrent ateş)	Doksisiklin	Eritromisin	Penisilin G
Leptospira (Weil hastalığı, menenjit)	Penisilin G	Doksisiklin	–
X.VİRUSLAR			
Herpes simplex virusu			
-keratokonjonktivit	Trifluridin (lokal)	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	Rimantadin, amantadin	Oseltamivir, zanamivir	–
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 HIV 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 kombinasyonu[13]
İnsan papillomavirusu	İnterferon-alfa	Sıvı azot (siğil için), % 25 Podofilotoksin (kondiloma için), 5-fluorourasil kremi (vajinal ise)	
Hepatit B virusu (kronik hepatit)	İnterferon-alfa ± lamivudin	–	–
Hepatit C virusu	İnterferon-alfa+ribovirin	–	–
XI. FUNGUSLAR (bak. Tablo 26.1)			

TABLO 16. 2 (devamı) (dipnotlar)

1. Medical Letters (1990), Kanra ve Akalın (1991), Chambers (2001), Bartlett (1997) ve Sanford ve diğ. (1997)'ye göre hazırlanmıştır. Önüne asterik konulmuş olan mikroorganizmalarda, ilaçlara karşı rezistans 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.
Kui-dalf = kuinupristin-dalfopristin
APAG = antipsödomonal aminoglikozidler (tobramisin, gentamisin, amikasin, netilmisin ve sisomisin)
Fluok'lar = Fluorokinolonlar, Fluok (GR)=Gram-pozitiflere etkisi güçlü fluorokinolon (levofloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin gibi).
PRP = Penisilinaza (beta-laktamazlara) dayanıklı (rezistan) penisilinler (metisilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin).
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) adı geçen üç sefalosporin veya alternatif ilaçlar tercih edilir.

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 (bak. dipnot 1). Fluorokinolonların bebekler ve çocuklarda kullanılmaları genellikle tavsiye edilmez; gebeler ve emziren kadınlarda kullanılmaları 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 güvenilir ilaçların etkisiz kaldığı durumlarda kullanılmasını tavsiye ederler.
5. Kokuslarda tek-basamaklı mutasyonla rifampisine çabuk rezistans 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 rezistans gelişebilir.
10. Antibakteriyel ilaçlar difterinin klinik seyrini değiştirmezler; fakat portörlük durumunda eradikasyon sağlarlar. Birlikte mutlaka difteri antitoksini uygulanmalıdır. Tetanos ve gazlı gangrende de aynı nedenle antitoksin uygulanmalıdır.
11. Pirazinamid yerine morfazinamid kullanılabilir.
12. PPİ (proton pompası inhibitörleri) olan omeprazol, lansöprazol ve pantoprazol yerine histamin H_2- reseptör blokörü (ranitidin vb. gibi) mide asid salgısını azaltıcı ilaçlar da kullanılabilir.
13. NRT (nukleozid yapılı "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.

Antimikrobik etkililiği belirleyen farmakokinetik kriterler: Antimikrobik ilaçların in vitro ortamdaki etkinliği, doğrudan intrinsik inhibitör veya bakterisid etkinliğine bağlıdır. Bir infeksiyon hastasında ise buna ilave olarak ilacın farmakokinetiği ile ilgili bazı kriterler de klinik etkililiği (efikasiteyi, "efficacy") belirler.

Bu kriterlerin 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. **(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.

* Deyim için bak. 7. Konu.

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.

Klinik etkililik göstergeleri (indeksleri): Bu göstergeler ilaçla ilgili mikrobiyolojik ölçümlere (MİK gibi) ve farmakokinetik parametrelere dayanan **karma değişkenli parametreler**dir. İlacın **dozlanmının** (doz ve doz aralığı) ve klinik etkililiğin optimal şekilde belirlenmesi yani **optimizasyonu** bakımından yararlı olurlar. Bu göstergelerin 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 rezistans 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 logaritmasına (ln2) bölünmesi ile elde edilen **değerle çarpmak** suretiyle elde edilir:

Terapötik süre = (C^{ss}_{maks}/MİK) x ($t_{1/2\beta}$/ln2)

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} 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 indeksi**dir. Daha önce açıklanan inhibitör oranını, ilaç konsantrasyonunun MİK üzerinde kaldığı süre ile çarpmak suretiyle bulunur:

Şiddet indeksi=(C^{ss}_{maks}/MİK) x (t>MİK)

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** 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 mültipl 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 veya 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, rifampisin, minoksiklin, 5-fluorositozin, ko-trimoksazol, metronidazol, sikloserin, fluorokinolonlar, vidarabin, etambutol, etionamid ve pirazinamiddir. 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 ve rifampisin 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 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 ve kloramfenikol 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 kaleviletirilmesi 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 rezistans 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 baştarafında değinilmiştir. Ancak klinik bakımından öne-

mi 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) Mültipl (çoklu) rezistan gram-negatif basillerin neden olduğu infeksiyonlar. v) Antibakteriyel ilaçların sokulmasının zor olduğu yerlerdeki infeksiyonlar (osteomyelit, menenjit ve endokardit gibi). (vi) Mültipl (çoklu) rezistan 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** (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 rezistan suşlarının daha çok olması ve bu infeksiyonların ilaca doğal olarak rezistan 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.

TABLO 16.3

Sağlam kişilerde yapılan profilaksi örnekleri[1]

İnfeksiyon	Profilaktik ilaç, alternatifleri ve dozları
Grup A streptokok infeksiyonları	1) Benzatin-penisilin G, 1.2 milyon Ü im 4 haftada bir x uzun süre
	2) Penisilin V, 250 mg po (çocuklarda 125 mg) bid x uzun süre
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
Menengokokal menenjit	Rifampin, 600 mg bid x 2 gün (1 aylık ve 12 yaş arası çocuklarda bir kezlik doz 10 mg/kg, 1 ay içindeki yenidoğanda 5 mg/kg).
H. influenzae tip b menenjiti	Rifampin, yukardaki gibi, fakat 4 gün (8 doz)
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
Tüberküloz	İzoniazid (bak. 28. Konu)
Boğmaca	Eritromisin, 12.5 mg/kg po qd x 14 gün (günde maks. 2000 mg)
E. coli bakteriürisi (özellikle gebelerde ve idrar yolu infeksiyonunda)	1) Ampisilin, 0.5 g po. yatarken x 14 gün (bakteriüride)
	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	Ko-trimoksazol, günde 1 çift-yitilikli tablet gezinin başından eve dönene kadar
Bağışıklanmamışta ikincil difteri olgusu	Eritromisin 500 mg qid. 7-10 gün. Çocuk: 2 yaşına kadar 125 mg qid; 8 yaşına kadar 250 mg qid
Tip A influenza	Amantadin, 100 mg po bid, risk süresince
Sıtma	Klorokin fosfat ve diğer ilaçlar (bak. 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 (bak. Konu 35).

1. Kısaltmalar: qd: günde bir; bid: günde 2 kez; qid: günde 4 kez.

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 suistimal edilmelerine sık rastlanır. Profilaksi, gerçekte bakterilerde **rezistans oluşturma pahasına** yapılan 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 rezistansın 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 16.3'te belirtilmiştir.

2. Diğer bir kemoprofilaksi yaklaşımı, **başka bir hastalığı olan kişilerde sekonder bakteriyel infeksiyon gelişmesini önlemek** amacıyla yapılanıdır. Bu tür profilaksi primer 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 rezistans oluşması gibi sorunlar yaratır. Bu tür profilaksi yaklaşımına ilişkin örnekler Tablo 16.4'te gösterilmiştir:

3. Cerrahi girişimlerle ilgili kemoprofilaksi: Belirli bazı girişimlerden hemen önce veya girişim sırasında,

TABLO 16.4

Belirli hastalık durumlarında yapılan profilaksi örnekleri

Primer hastalık	Önlenilmesi öngörülen infeksiyon	İlaç, alternatifler ve dozları
Konjenital, romatik ve diğer nedenlere bağlı kalp kapakçığı hastalıkları, prostetik kalp kapakçığı takılmış olması, sistemik-pülmoner şant, hipertrofik kardiyomyopati (sekonder profilaksi)	Endokardit	Bakteremi yapabilecek girişimlerden (diş çekilmesi[1] vb. gibi) önce ve sonra : 1) Penisilin V, 2 g po 1 saat önce ve 6 saat sonra (27 kg'dan küçük çocuklarda doz 1 g'dır) veya 2) Penisilin G kristalize 2 milyon Ü im veya iv (çocuklarda 50.000 Ü/kg), 30-60 dak önce ve 1 milyon Ü (çocuklarda 20.000 Ü/kg) 6 saat sonra veya 3) Eritromisin, 1 g (çocuklarda 20 mg/kg) po, 1 saat önce ve 500 mg (çocuklarda 10 mg/kg) 6 saat sonra
Romatik ateş (sekonder profilaksi)	Nüksün önlenilmesi (Grup A strep. infeksiyonu)	Benzatin-penisilin, 1.2 milyon Ü im, 4 haftada bir Penisilin V, 250 mg bid, sürekli
Lenfödem	Selülit (Grup A strep.'e bağlı)	Benzatin-penisilin G, 1.2 milyon Ü im, 4 haftada bir.
Splenektomili çocuk veya adolesan (fonksiyonel olarak asplenik sayılan orak hücre hastalığı dahil)	Pnömokokal pnömoni	1) Penisilin V, 250 mg (çocuklarda 125 mg) po bid 2) Amoksisilin, günde 20 mg/ kg) (veya ampisilin 25-50 mg/kg), po x uzun süre 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
Bacakta yukardan amputasyon veya büyük travma	Gazlı gangren	Penisilin G kristalize 500.000-1.000.000 ünite im/iv qid, 5 gün. Penisilin alerjisi varsa, onun yerine 500 mg metronidazol tid

1. Dişle ilgili cerrahi girişimlerde profilaksi ile ilgili ayrıntılı uygulamalar için bak. Kayaalp, 2001 (s.234-235). Kısaltmalar için bak. Tablo 16.3.

daha sonra gelişme potansiyeli olan **postoperatif infeksiyonları** önlemek için kemoprofilaksiye başvurulabilir; buna **perioperatif profilaksi** denir.

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 (bak. 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 rezistans oluşmasını önlemek için 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 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, "pacemaker" takılması, 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 bulunmaması hariç).

Kemoterapötik İlaçların Veriliş Yolu, Dozları ve Tedavi Süresi

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 absorplanan 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. İlaçların her birinin i.v. infüzyonla verilişi ilgili pratik tavsiyeler için Kayaalp (2001)'e başvurulabilir (bak. s.659). 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. **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. Az sayıdaki istisnalardan biri, enterokokal D grubu streptokoklara bağlı endokarditttir; bu durumda streptomisin ile kombine kullanılan penisilin G veya ampisilin'in iyi bir alternatifi yoktur ve penisilin desensitizasyonu yapılması gerekir.

İlke olarak, tedavi; infeksiyon etkeninin **eradikasyonuna** olanak verecek kadar uzun olmalı, fakat rezistans oluşumunun teşvik edilmemesi için bu süre gerekenden daha uzun olmamalıdır. Belirli bazı infeksiyon hastalıklarında tavsiye edilen **tedavi süreleri** Tablo 16.5'te gösterilmiştir.

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

TABLO 16.5

Bazı infeksiyon hastalıklarında antibakteriyel ilaçlarla yapılan tedavinin tavsiye edilen süresi[1]

Yer/İnfeksiyon	Tedavi süresi (gün)
Kemik :	
Akut osteomyelit (erişkin)	42
Kronik osteomyelit (erişkin)	3ay<(ESH normal olana kadar)
Kulak :	
Efüzyonlu otitis media	10 (veya tek doz STX)
Kalp :	
Akut infektif endokardit	28
- Strep. viridans'a bağlı	14-28[2]
- Enterokoklara bağlı	28 veya 42[2]
Perikardit	28
GI kanal :	
Tifo[3]	14
Psödomembranöz enterokolit	10
Sigelloz/turist ishali	3
Ürojenital kanal:	
Non-gonokokal uretrit	7 (DOK) veya tek doz (AZR)
Pelvik inflamatuvar hastalık	14
Kronik bakteriyel prostatit	28-42 (FQ)
Sistit (mesane bakteriürisi)	3
Pyelonefrit (böbrek bakteriürisi)	14-42
Servisit, mükopürülan	7 (DOK)
Lymphogranuloma venereum	21
Cilt :	
Selülit	Akut inflamasyon kaybolduktan sonra 3 gün daha

Yer/İnfeksiyon	Tedavi süresi (gün)
Eklemler :	
Septik artrit (gonokok-dışı)	21
Gonokokal artrit	5-7
Akciğer :	
Pnömoni (pnömokokal)	Ateşsiz 3-5 gün geçene kadar (en az 5 gün)
Pnömoni (Enterobacteriaceae veya psödomonal)	21 (ekseriya 42 güne kadar)
Pnömoni (stafilokokal)	21-28
Akciğer absesi	Genellikle 42-56[4]
Lejyoner hastalığı	21
Menenjler :	
Menenjit[5]	14
Çoklu sistem	
Bakteremi (çıkartılabilir bir odağa bağlı)	10-14
Bruselloz	42
Tularemi	10
Kas :	
Gazlı gangren	10
Farenks ve sinuslar	
Eksüdatif farenjit (streptokokal)	10
Membranöz farenjit	7
Akut sinüzit	10-14

1 Sanford ve diğ., 1997'den alınmıştır. Tavsiye edilen süreler mutlak değildir; minimum veya ortalamayı gösterir. 2. Kısa olan süre kombine tedavi için geçerlidir. 3. Tifo tedavisinde kloramfenikolun yerini almaya başlayan fluorokinolonlarla ve seftriaksonla 5 gün. 4. Hasta 4-5 gün ateşsiz ise oral tedaviye başlanır. 5. Çocuklarda tedavinin bitiminden üç gün veya daha sonra nadiren nüks olur; tedavinin bitiminden sonra hastanede 1 veya 2 gün gözetim, masrafı artırır ve gereksizdir. Kısaltmalar: AZR: azitromisin, DOK: doksisiklin, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, FQ: fluorokinolon, STX: seftriakson.

süreleri Kitabın 3. Baskısının 1. Cildinde gösterilmiştir (bak. s.508)

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 seforezon, izoniazid (hızlı asetilleyicilerde), sulfadimidin, peflokasin ve tetrasiklinlerden doksisiklin ile minosiklin ve penisilinlerden 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 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 mutad **dozun küçültülmesi** 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'ı olarak kabul edilir. Bu yaklaşımdan hareketle ilacın normal kimsedeki dozunun o kadarlık yüzdesine eşit olan değer 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 bir antibiyotik ilaç vardır. Bu ilacın kullanılış yönünden durumu üçüncü gruptakilere benzer.

Karaciğer ve böbrek hastalıklarında sakınılması veya ihtiyatlı kullanılması gereken ilaçlar Kayaalp (2001)'de gösterilmiştir (bak. s.609 ve 618).

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 eritromisin estolat, rifampin ve izoniazid'in karaciğer hastalarında kullanılmaması gerekir. Kronik karaciğer hastalığı ve obstrüktif sarılık durumlarında, ampisilin, nafsilin, tetrasiklinler ve rifampin 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 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 Rezistans • 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 Tesirleri • 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 1'de gösterilmiştir.

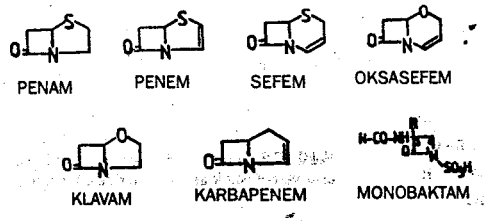
TABLO 1
Beta-laktam antibiyotiklerin sınıflandırılması

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 (füzyon yapmıştır). İkinci halka karbapenemler hariç heterosikliktir. Karbapenemlerde 5 üyeli ikinci halkada pensilin 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 yaygın kullanılan iki antibiyotiğe ek olarak kullanıma yeni girmiş veya girmek üzere olan en az iki yeni üye daha mevcuttur. Beta-laktamaz inhibitörlerinin antibakteriyel etkinliği sulbaktam için bazı istisnalar hariç çok zayıftır veya hiç yoktur, bunlar genellikle, uygun bir beta-laktamla kombine müstahzar halinde kullanılır. Beta-laktam antibiyotiklerin çeşitli türlerinin molekülünün temel kısmını teşkil eden, çekirdek kısmı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Penisilinler

Penisilinler, güçlü bakterisid etkileri yanında toksisiteleri nisbeten düşük olan ve sık kullanılan doğal veya yarı-sentetik antibiyotiklerdir. İlk bulunan ve kısa aralıklarla yeni türevlerinin tıbbi kullanıma sunulması nedeniyle en hızla gelişme göstermiş olan antibiyotik grubunu oluştururlar. Birçok infeksiyon türünde en tercih edilen ilaçlardır. Başta Penicillium notatum ve chrysogenum olmak üzere çeşitli Penicillium (yeşil renkli küf mantarları) türlerinden ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilirler. Penisilin adı, Penicillium türlerinin antibakteriyel etkisini ilk kez gösteren Fleming tarafından 1929'da verilmiştir. Bu araştırıcı, stafilokok koloni leri ile örtülü bir kültür plağına tesadüfen düşen Penicillium sporlarının geliştiği alanların çevresinde stafilokok kolonilerinin eriyip yok edildiklerini gözlemiştir. Çeşitli araştırıcıların yaptığı başarısız girişimlerden sonra, Penicillium kültürlerinden, yeterli derecede saflaştırılmış penisilin ancak 1940'da Oxford'da Florey, Chain ve çalışma arkadaşları tarafından elde edilebilmiştir. Kısa zamanda standard üretim yöntemleri geliştirilmiş ve tamamiyle saflaştırılmış penisilinler fazla miktarda elde edilmeye başlanmıştır. Penicillium mantarlarının besleyici



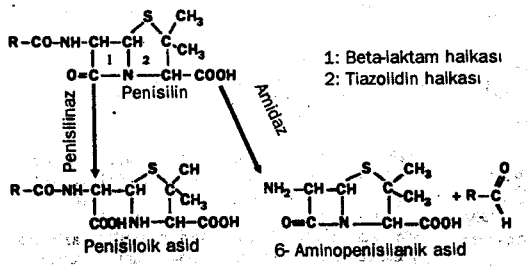
Şekil 17.1. Beta-laktam antibiyotiklerin moleküllerindeki temel yapılar (çekirdek moleküller). Penisilinler, **penam** sefalosporinlerin çoğu, **sefem** ve bazıları **oksasefem,** klavulanik asid **klavam** türevidirler. Daha yeni beta-laktamlar olan imipenem, **karbapenem**'den, aztreonam, **monobaktam**'dan türemişlerdir. Halen klinik kullanımda olan penem türevi bir ilaç yoktur.

özel sıvı ortamlardaki kültürlerinden çeşitli penisilin türleri elde edilmiş ve bunlara penisilin F, G, O, X,V gibi adlar verilmiştir. Kültür ortamına, özel substratlar (prekürsörler) katarak doğal olarak üretilen bu penisilinlerden 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 kimyasal manipülasyonlarla değiştirmek suretiyle ya da, çoğu zaman olduğu gibi, penisilin molekülünde ana iskeleti oluşturan **6- aminopenisilanik asid (6 - APA)** üretildikten sonra ona, 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 sefalosorinlerlekombine edilerek kullanılan beta-laktamların yapılması (klavulanik asid, sulbaktam ve tozabaktam gibi).

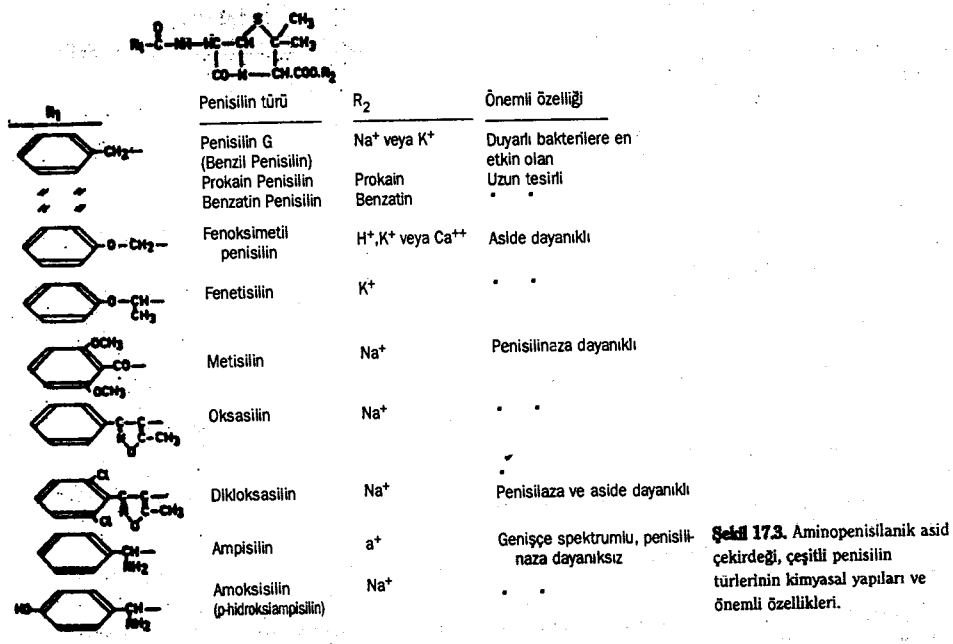
Kimyasal özellikleri: Bütün penisilinlerde temel yapı 6-aminopenisilanik asid (6-APA)dır. Başka bir deyişle halen kullanılan penisililinlerin hepsi 6-APA türevidirler. 6-APA bir tiazolidin halkası ile buna bağlı dörtlü bir beta-laktam halkasından oluşur. Tiazolidin halkasına bir karboksil (-COOH ve beta-laktam halkasına bir amin (NH_2) 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 bozulmamış olması 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 türevleri**ne 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 penisiloylpolilizin), cilt testi materyeli olarak kullanılır. Bazı bakterilerin salgıladığı **amidazlar** veya **asid ortam,** penisilin molekülündeki amid bağını koparır; sonuçta 6-APA ve buna bağlı asidik yan zincir 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.

Penisilinler kuru toz halinde, bozunmadan uzun süre kalabilirler; fakat sudaki solüsyonları oda temparatüründe bozunur ve etkinliklerini kısa zamanda yitirirler; örneğin oda temperatüründe tamponsuz penisilin G solüsyonu 24 saat, tamponlusu ise 72 saat saklanabilir. Bu nedenle, injeksiyonluk penisilin müstahzarları viyal (flakon) 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.



Şekil 17.2. Penisilinlerin 6-aminopenisilanik asid ve penisilok asid türevlerine dönüşümü

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 aside-dayanıklı olduklarından ağızdan alınabilirler. Fenoksi grubunun α-karbonu üzerindeki alkil grubu metil olan fenoksimetilpenisilin (penisilin V) bu grubun klinikte kullanılan tek üyesidir. **(iii)** Stafilokokal **beta-laktamazlara dayanıklı penisilinler :** Yan zincirleri, cüsseli birer aril grubu olan naftil veya halojenli izoksazolil grubu olan penisilin türevleridir. Bu gruplar, sterik engelleme nedeniyle, beta-laktam bağını esa olarak stafilokokların beta-laktamaz enzimlerine karşı korur. Örnekleri metisilin ve nafsilin ile izoksazolil penisilinler olan oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin'dir. **(iv) Aminopenisilinler:** Benzilpenisilinin yan zincirinin α-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 α-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 **azlosilin**dir. 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.



Şekil 17.3. Aminopenisilanik asid çekirdeği, çeşitli penisilin türlerinin kimyasal yapıları ve önemli özellikleri.

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 memebranında yer alan porinlerden kolay geçerler ve periplazmik aralığa nisbeteri yüksek konsantrasyonda sokulabilirler.

Antibakteriyel Etki Mekanizmaları ve Spektrumları

Penisilinler **bakterisid** 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 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 sıra peptidoglikan molekülünden oluşur. Penisilinler ve diğer beta-laktam antibiyotikler sitoplazmik membran üzerinde yerleşmiş olan penisilin bağlayan protein (PBP)leri inhibe ederler. PBP'ler transpeptidaz, karboksipeptidaz ve endopeptidaz adı verilen enzimlerden oluşmakta olup, bu enzimler bakteri hücresinin büyüme ve bölünmesi sırasında bakteri hücre duvarı oluşumunun terminal aşamalarında rol alırlar. Beta-laktam antibiyotikler değişik PBPler üzerine farklı afinite gösterirler. Bazı PBPlerin inhibisyonu (PBP 1A, 1BS,2 ve 3) bakteri hücresinin ölümüne neden olurken, diğer PBP'lerin (PBP 4,5 ve 6) inhibisyonu bakteri hücresinin yaşamını etkilemez. Yukardaki iki mekanizmadan birincisi daha önemlidir. Otolizin taşımayan bakteriler beta-lakatam antibiyotikler tarafından inhibe edilebilirler, ancak öldürülemezler. Bu olaya "bakteriyel tolerans" adı verilir. Çoğalması ve gelişmesi duran bakterilerde hücre duvarı sentezi olmadığından, bu döneme girmiş bakteriler penisilinler tarafından pek etkilenmezler.

Penisilinler ve özellikle penisilin G, minimum inhibitör ve minimum bakterisid konsantrasyonları (MİK ve MBK değerleri) diğer antibiyotik gruplarındaki ilaçlarınkine göre daha düşük olan yani onlara göre antibakteriyel etki gücü en yüksek olan kemoterapötiklerdir.

Penisilinler **antibakteriyel spektrumlarına** göre başlıca dört grupta toplanırlar:

1) Doğal penisilinler : Bunlar arasında penisilin G ve fenoksimetilpenisilin (penisilin V) bulunur.

Bunlara duyarlı olan bakteri türleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Grup A streptokoklar (S. pyogenes) penisiline yüksek derecede duyarlıdır. Bu suşlar içinde pensilin direnci tanımlanmamıştır. Grup B streptokoklar duyarlı olmakla birlikte pensilinin MİK değerleri önceki gruba kıyasla en az 10 kat daha yüksektir. Pnömoko suşları içinde pensilin direnci geçtiğimiz on yıl içinde tüm dünyada ciddi oranda artış göstermiştir. Duyarlı pnömokoklar için penisilin MİK düzeyleri 0.06 mg/L'den daha düşük iken, orta derecede dirençli suşlar için bu değer 0.1-2 mg/L arasında yüksek düzeyde dirençli suşlar içinse >2 mg/l'dir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda klinik olarak anlamlı suşlardan izole edilen pnömokoklar içinde orta düzeyde dirençli suşların oranı %10-30 arasında değişirken, yüksek düzeyde dirençli suşlar %0-5 arasında rapor edilmiştir. Ancak bazı merkezlerde yüksek düzeyde dirençli suşların oranı, özellikle altta yatan ciddi, yapısal akciğer hastalığı olan (dolayısıyla daha önceden çeşitli kereler antibiyotik kullanmış) kişilerden elde edilen suşlar arasında çok daha yüksek olarak (%15'e varan sıklıklarda) bildirilmiştir.

Penisilin G ve V'ye duyarlığı azalmış olan, meningokok ve gonokok suşlarının sayısındaki artış ciddi boyutlara ulaşmıştır.

TABLO 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
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.

** Ayrıntılı bilgi için bak. 23.Konu.

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 günümüzde penisilin G'ye klinikte infeksiyona neden olan S. aureus suşlarının tamama yakını dirençlidir. Bu gruptaki penisilinlerin streptokok, gonokok ve meneingokoklara etkisi doğal penisilinlere kıyasla daha zayıf olup, enterokoklara karşı etkisizdirler. 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 çok artmiş olup, ülkemizde bazı merkezlerde bu rakam %70-80'lere ulaşmış olarak rapor edilmiştir. Hastane infeksiyonuna neden olan koagülaz üretmeyen staafilokok suşlarında metisilin direnci %90'lar civarındadır. Son birkaç yıl içinde hastane dışında S. aureus ile infekte hastalarda giderek artan oranda metisilin dirençli suşlarla gelişmiş infeksiyon rapor edilmektedir. Bu tür suşlar tüm beta-lakatam antibiyotiklere çapraz direnç göstermekle birlikte, klindamisin, kinolon gibi beta-laktam dışı antibiyotiklere duyarlılıklarını sürdürmektedirler.

3) Geniş spektrumlu penisilinler : Bu gruptaki aminopenisilinler, doğal penisilinlerin etkili olduğu bakterilere **ilave olarak, H. influenzae, Moraxella catarrhalis ve Enterobacteriaceae (enterik gram-negatif ler) 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 çoğu aminopenisilinlere rezistandırlar. Bu grup antibiyotikler Helicobacter pylori'ye karşı etkili olup, bu bakteride ampsiline direnç tanımlanmamıştır. 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 piperaşilin 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 afinitelerinin farklı olması **(ii)** Penisilin moleküllerinin, periplazmik aralığa ulaşmak için, hücre çeperinde geçmeleri gereken tabakalardan (örneğin gram-negatif basillerde bulunan lipopolisakkarid 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 olanlara kıyasla daha kolay aşılmasına bağlıdır.

Penisilin G preparasyonlarının dozu, mg olarak değil, **ünite** ile ifade edilir. Ancak yarı-sentetik penisilin preparasyonlarının dozu mg hesabiyle 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 aşağıdaki mekanizmalarla olur:

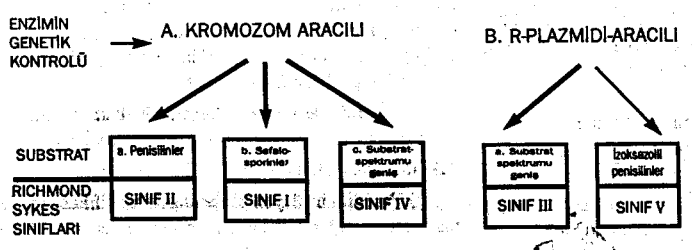
(i) Penisilin bağlayan proteinlerde modifikasyon: Penisilinler ve diğer beta-laktam antibiyotikler, peptidogli-

kan sentezi sırasında çapraz bağlanmayı katalize eden biri dizi transpeptidazı inaktive ederek bakteri hücresinin ölmüne neden olurlar. Penisilin bu enzimleri inhibe ederken bir yapısal analog gibi davranır. Bu sayede normal transpeptidasyon işlemi sırasında oluşan acyl-enzim kompleksini taklid eder biçimde penisilloil-enzim kompleksi oluşturur. Mutasyona bağlı yapısal değişiklikler sonrası bir ya da birden fazla 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 bakterilerden ise S. pneumoniae, viridans streptokoklar, enterokoklar, S. aureus ve S. epidermidis'te gösterilmiştir. PBP'lerde mutasyon genellikle iki farklı bakteri türünün PBP genlerinin homolog rekombinasyonu şeklinde olur. Klinik ve epidemiyolojik açıdan bu tür direnç metisline dirençli stafilokoklar ve penisline dirençli pnömokoklar açısından son derecede önemlidir. Pnömokok ve gonokoklarda homolog rekombinasyondan sorumlu genlerin kökeni aldıkları bakteri türleri bilinmekteyken, metisiline dirençli stafilokoklarda bu antibiyotiğe karşı afinitesi yüksek ve ona fazla duyarlı olan PBP 2 yerine, ona düşük afinite gösteren duyarsız PBP 2 a proteininin yapılmasından sorumlu mecA geninin kaynağı bilinmemektedir. 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 tabaka, yapısal örgüsündeki geniş "delikler" nedeniyle antibiyotikler gibi küçük molekülllerin diffüzyonuna engel olmaz. Buna karşın gram-negatif bakteri duvarının en dış komponenti olan dış membran çift tabakalı lipit yapısında olup, antibiyotiklerin bakteri hücresi içine girişinde ciddi bir engel teşkil eder. Bu lipit 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 farklılıkları söz konusudur. P. aeruginosa'nın yapısal olarak pek çok beta-laktam antibiyotiğe dirençli olmasından yakın zamana kadar, bu bakterinin diğer gram-negatif bakterilerde bulunan "klasik yüksek permeabiliteli" poruslar yerine, bu kanalcıkların yaklaşık yüzde biri oranında geçirgenliğe sahip porusları olması sorumlu tutulmuştur. Oysa günümüzde bu dirençten, permeabilite azalmasının yanısıra ilacı bakteri hücresi dışına pompalayan "multi-drug efflux" sistemlerinin de sorumlu olduğu bilinmektedir. Ancak düşük geçirgenlikli porusları olan bu bakteri türü de yaşamsal besin maddelerinin transportu için özel kanallara sahip olma zorunluluğu taşır. Bu kanallardan biri olan OprD bir yandan bazik aminoasitlerin transportunda rol oynarken, öte yandan da bir karbapenem türevi olan imipenem için de bakteri hücresine giriş sağlar. OprD porini kaybeden P. aeruginosa ise imipeneme dirençli hale gelir. Bu yolla imipeneme direnç kazanan psödomonaslar günümüzde klinikte önemli hale gelmiştir.

Ancak porin ekspresyonunun azalması diğer gram-negatif bakterilerde nadiren tek başına beta-laktam antibiyotik direncine neden olur. Çoğu kere porinlerden azalmış miktarda periplazmik boşluğa ulaşan beta-laktam antibiyotiğin buradaki beta-laktamazlar tarafından inaktive deilmesi biçiminde kombine bir mekanizma direnc yol açar.

(iii) P. aeruginosa'da antibiyotiğin hücre dışına atan pompa mekanizmalarının varlığı: P. aeruginosa'da bulunan pompa sistemleri içinde en iyi bilineni MexA-MexB-OprM "efflux" sistemidir. Burada MexB proteini sitoplazmik membran içinde yer alan geniş spektrumlu bir pompa, OprM proteini dış membranda porus oluşturan bir protein, MexA ise bu iki komponenti birbirine bağlayan bir proteindir. Bu sistemin aktivasyonu bir karbapenem türevi olan meropenemin yanısıra ureido ve karboksipenisilinler, seftazidim ve kinolonlara karşı psödomonası dirençli hale getirir. Buna karşın lipofilik yan zincirleri olmayan imipenem bu meanizmadan etkilenmez ve antipsödomonal aktivitesini sürdürür.



Şekil 17.4. Beta-laktamaz enzim türlerinin genetik kontrol mekanizmasına ve substrat spesifisitesine göre yapılan Sykes-Matthew sınıflandırması (üstte) ve Richmond-Sykes sınıflandırması ile karşılaştırması.

(iv) Beta-laktamaz yapımı. 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 350'den fazla 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 dış ortama salgılarlar. Bu grup için klasik örnek olan stafilokokal penislinaz bugün günümüzde %90'dan fazla stafilokok tarfından salgılanır ve pensilin direncinden sorumludur. Gram-negatif bakteriler, daha az miktarda, fakat çok daha fazla sayıda beta-laktamaz türü üretirler ve onları bakteri çeperinin periplazmik aralığına salgılarlar. Bunların salgıladığı az miktardaki enzim, periplazmik aralıkta biriktiği için orada nisbeten 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, aminoasid dizilerine, kendileri ile ilgili genetik kodları taşıyan hücresel yapıya (kromozom veya plazmid aracılığı ile oluştuklarına), substrat profiline ve inhibitör profiline göre çeşitli biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflandırmalar içinde en yaygın olarak kullanılanı 1995 yılında Bush-Jacoby ve Medeiros tarfından yapılanıdır. Bu sınıflamaya göre beta-laktamazlar yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre göre 4 gruba ayrılmaktadır:

Grup 1 enzimler, gram-negatif bakterilerde bulunan ve sıklıkla kromozomlar tarafından, ancak bazen de plazmidler aracılığıyla sentezlenen enzimler olup, klavulanik asid ile inhibe edilmezler. Bu grup beta-laktamazlar esas substrat olarak sefalosporinleri seçmekle birlikte, karbapenemler dışında tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişimini sağlar. Moleküler yapılarına göre yapılan sınıflamada bu enzimler C sınıfında yer alırlar. Klasik olarak P. aeruginosa ve Enterobacteriaceae'de rastlanan kromozomal enzimlerdir. İndüklenebilir özelliğe sahip olan bu enzimlerin sentezi sefoksitin ve ampsilin gibi güçlü indükleyiciler tarafından artırılır. İndüklenebilir kromozomal beta-laktamaz taşıyan gram-negatif bakteriler klinikte karşılaşılan dirençli infeksiyonların önemli bir kısmında etken olarak ortaya çıkarlar. Beta-laktamaz indüksiyonu sırasında normalde bakteri tarafında az (bazal) miktarda sentezlenen enzim ortamda bulunan bir indükleyicinin etkisiyle fazla miktarda sentezlenmeye başlar. Farklı beta-laktam antibiyotikler değişik oranlarda olmak üzere Grup I beta-laktamazları indükleyebilirler. Ancak normalde indüksiyon geçici ve geri dönüşebilir bir olay olup, indükleyicinin (yani beta-laktamın) ortadan kalkmasıyla bakteri tekrar eski bazal beta-laktamaz sentezine geri döner . Dolayısıyla bu mekanizmanın klinikte kalıcı bir dirence yol açması söz konusu değildir . Asıl sorun bu enzimleri doğal olarak fazla miktarda sentezleyen mutant ("dereprese") suşlar nedeniyledir. Bu mutantlar yukarıda sayılan 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, Grup I beta-laktamazlar için zayıf birer indükleyici olmalarına karşın, ortamda her hangi bir nedenle fazla miktarda bulunan enzim etkisine karşı son derece duyarlıdırlar. Dolayısıyla indüklenebilir beta-laktamaz taşıyan bakterilerle oluşan bir infeksiyonun tedavisinde tek başına kullanılmaları halinde, duyarlı olan bakterilerin ortadan kalkmasını takiben, antibiyotiğin etkisine dirençli doğal mutantların çoğalarak tedavinin başarısız kalmasına yol açmaları söz konusu olabilir. Grup 1 enzimlerin aşırı üretimi bakteri hücresinde porin kaybı ile birlikte gerçekleşcek olursa diğer beta-lakatamların yanısıra karbapenemlere karşı da direnç gelişmesine yol açabilir. Bu gruptaki enzimler giderek artan oranda plazmidler tarafından da sentezlenmeye başlamış olup, özellikle E. coli ve K. pneumoniae başta olmak üzere Enterobacteriaceae ailesi bakterilerde ciddi direnç sorunu yaratır hale gelmiştir.

Grup 2 enzimler heterojendirler ve 8 alt-gruba ayrılırlar. Bu grupların biri hariç (2br) ortak özellikleri klavulanik asid iledeğşik oranlarda inhibe edilmeleridir. Bunlardan **Grup 2a**'dakiler gram-pozitif bakterilerin ürettiği klasik penisilinazlardır. Şimdiye dek 20'den fazla değşik türü tanımlanmıştır. Bu enzimler moleküler yapıları açısından Sınıf A olarak gruplandırılırlar. Grup **2b**'de TEM-1,TEM-2, SHV-1 gibi geniş spektrumlu, hem penisilinleri ve hem de sefalosporinleri yıkan plazmid-aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlar bulunur.Bir önceki grup gibi moleküler sınıf A içinde yer alırlar. **Grup 2 b**'de TEM ve SHV türü enzimlerden köken alan, hem 1. kuşak ve 2. kuşak sefalosporinlerin yanısıra ve hem de sefpodoksim, sefotaksim, seftriakson ve seftazidim gibi 3. kuşak oksiimino-sefalosporinleri ve aztreonamı yıkan daha geniş spektrumlu ("extended -spectum") beta-laktamazlar vardır. Sayıları en fazla ar-

tan enzim grubu bunlar olup, 100'den fazla TEM kökenli, 39 tane de SHV kökenli enzim tanımlanmıştır. Moleküler açıdan sınıf A enzimlerdir. Özellikle Klebsiella ve E. coli'de, daha az oranda diğer enterik gram-negatif bakterilerde geniş spektrumlu penisilin ve sefalosporin direncine neden olurlar. Bu tür enzimlere ülkemizde hastane infeksiyon etkeni olarak izole edilen Klebsiella ve E. coli'lerde oldukça sık olarak rastlanmaktadır. **Grup 2b** inhibitörlere dirençli TEM ve SHV türü enzimleri kapsar. Adından da anlaşılacağı üzere bu enzimler klavulanik asid tarafından inhibe edilemezler. Moleküler yapılarına göre Sınıf A enzimlerdir. **Grup 2c ve 2d**'deki enzimler penisilinleri yıkarlar; ayrıca bunlardan ilki karbenisilin ve ikincisi kloksasilin gibi diğer enzimlere dayanıklı beta-laktamları da yıkar. Moleküler yapıları açısından ilk grup Sınıf A, diğeri Sınıf D enzimlerdir. **Grup 2e**'de Proteus vulgaris ve Citrobacter diversus'un kromozom-aracılığıyla sentezlediği ve klavulanik asid tarafından inhibe edilen moleküler sınıf A sefalosporinazlar yer alır. Grup 2f karbapenemleri hidrolize eden, klavulanik asid tarafından inhibe edilen, moleküler sınıf A enzimleri içerir. **Grup 3** aztreonam dışında karabpenem dahil tüm beta-laktamları hidrolize eden moleküler sınıf B metalloenzimleri içerir. Bu enzimlerin aktif bölgesinde bir çinko atomunun bulunması ve klavulanik asid tarafından inhibe edilmemeleri karakteristiktir. **Grup 4**'te klavulanik asid ile inhibe edilmeyen bazı gram-negatif bakteriler tarafından üretilen enzimler bulunur. Bu grubun moleküler yapısı henüz aydınlatılmamıştır.

Plazmidler kolayca bir türden diğerine geçebildiklerinden rezistan bir bakteri, kromozom-aracılı beta-laktamaz türleri yanında plazmid-aracılı enzim türlerini de üretebilir.

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 esteri 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 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, orada 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 ziyade sürekli olması isteniyorsa, veya penisilin G profilaksi amacıyla kullanılıyorsa günde bir veya 2 kez uygulanması yeterli olan prokain-penisilin G i.m. uygulanır; daha uzun bir etki isteniyorsa benzatin-penisilin G aynı yoldan uygulanır. Bu iki türev suda süspansiyon yaptıkları için i.v. uygulanmazlar.

TABLO 21.3

Penisilinlerin bazı farmakokinetik parametreleri[1]

	G-İ absorpsiyon %	Doruk serum düzeyi (µg/ml)[2] Total	Serbest	Proteine bağlanma oranı (%)	Metabolize olan (%)	t1/2 (saat)
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

Ağır infeksiyonlarda penisilinler parenteral olarak verilirler; hastanın durumu stabilize edildikten sonra, tedaviye aynı ilacın oral şekli ile ve oral şekil yoksa oral verilebilen başka bir penisilinle devam edilebilir.

Absorpsiyondan sonra penisilinler vücut sıvıları ve dokuları içine (beyin dokusu, beyin omurilik sıvısı -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. Pnömokokal ve meningokokal menenjitler sistemik penisilin tedavisine iyi cevap verirler. Ancak pnömokolarda son yıllarda ortaya çıkan pensilin direnci bu indikasyonda pensilinlerin 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. Klerenslerinin 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 klerensin 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 karaciğerde 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. Nafsilin kadar yüksek konsantrasyonda olmasa bile, ampisilin, amoksisilin ve asilüreidopenisilinler safra içinde MİK değerlerinin üstündeki konsantrasyonlarda bulunurlar.

Penisilinler gibi anyonik bir ilaç olan **probenesid**, aynı aktif transport mekanizması ile renal tubuluslardan salgılandığından penisilinlerin itrahını yarışma suretiyle azaltır. Penisilin ilk çıktığı zaman az ve pahalı olduğundan, az penisilin uygulayarak kanda yüksek ve uzun süren konsantrasyon elde etmek için onunla birlikte, o zaman probenesid henüz çıkmamış olduğundan, ağızdan probenesid-benzeri diğer bir ilacın verilmesi yoluna gidilmiştir. Probenesid, yan tesirlerinin fazlalığı ve bulunmasının zorluğu nedeniyle penisilin düzeyini yükseltmek için özel durumlar dışında günümüzde kullanılmaz. Türkiyede pazarlanmamıştır.

PENİSİLİN TÜRLERİ

Günümüzde tıpta kullanılan penisilin türleri antimikrobik spektrumları, farmakokinetik ve kimyasal özellikleri bakımından **beş grupta** toplanabilir. Bu bölümün sonunda **beta-laktamaz inhibitörleri** 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 ve iv) Gram-pozitif basiller (Clostridium perfringens ve tetani, Corynebacterium diphteriae, Bacillus antracis). v) Treponema pallidum (sifiliz etkeni), Borrelia burgdorferii (Lyme hastalığı etkeni)ve Leptospira. Grup B streptokoklar, Grup A türüne göre yaklaşık 10 kez daha az duyarlıdırlar. S.. pneumoniae'nin dirençli suşlarının (MİK > 0.1μg/ml) sayısı yukarıda da belirtildiği üzere, giderek yükselmektedir. S. viridans genellikle çok duyarlıdır; ancak hasta yakın geçmişte penisilin tedavisi görmüşse duyarlık azalabilir. Eneterococcus faecalis 'in penisilin G'ye duyarlığı yukarıda sayılan türlerinkiden azdır; bu bakterinin yaptığı ciddi infeksiyonlarda (özellikle endokardit'te), gentamisin gibi bir aminoglikozid antibiyotikle birlikte 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 resiztandır. Gram-negatif basiller (az sayıda ve önemsiz istisnalar dışında) penisilin G'ye duyarsızdırlar.

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 tevsiye edilmez. Sudaki solüsyonu şeklinde sadece i.m. veya tercihen i.v. kullanılır. Penisilin G; müstahzarlarında viyal (flakon) 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 tercihen injeksiyon şeklinde veya bir saati geçmeyen bir süre boyunca infüzyon şeklinde verilmesi tavsiye edilir.

Penisilin G'nin 1 milyon ünitesi 0.6 g'dır. Sodyum penisilin G, bir milyon ünite başına 1.7 mEq (39 mg) sodyum, potasyum penisilin G ise aynı miktar başına 1.7 mEq (66 mg) potasyum içerir. Sodyum yüklenmesine neden olmayan potasyum tuzu rutin olarak kullanılır. Ancak böbrek yetmezliği olgularmda potasyum retansiyonu tehlikesi nedeniyle, sodyum penisilin G yeğlenir.

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 nisbeten az olması nedeniyle, enterokokal endokarditte 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 görüşünüşünde süspansiyon oluştururlar. Sadece i.m. injeksiyon

suretiyle kullanılırlar. Etkilerinin uzun sürmesinin nedeni kas içindeki injeksiyon yerinde, süspansiyonu oluşturan partiküllerden bileşiğin yavaş salıverilmesi (yavaş dissolüsyonu) ve orada penisilin G'nin, türevinden (özellikle benzatin esterinden) yavaş olarak serbest hale geçmesi, bu nedenle absorpsiyon süresinin uzatılmasıdır. Az bir kısmı olduğu gibi absorbe edilen ester türevi, 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.

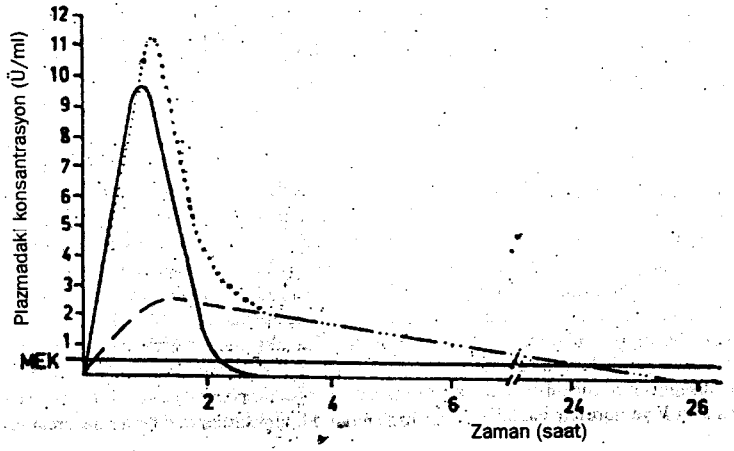
Prokain-penisilin G: Uzun etki süreli bir penisilin G etkisinin istenildiği ve yüksek kan düzeyinin gerekmediği çok duyarlı bakterilerden olan infeksiyonların tedavisinde kullanılır. Başlıca indikasyonları pnömokokal pnömoni, streptokokal anjin ve gonoredir. Bir milyon Ü'si yaklaşık 1 g gelir. 600.000 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 bir kezde verilir; bu doz ikiye bölünerek iki yanda kas içine injekte edilir ve ayrıca itrahı yavaşlatmak için injeksiyondan önce ağızdan 1 g probenesid verilir. 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.

Klemizol-penisilin G: Penisilin G'nin, benzimidazol türevi bazik bir antihistaminik olan klemizol ile yaptığı tuzdur. Farmakokinetik özellikleri ve verilişi bakımından prokain-penisiline benzer; ona göre belirgin bir üstünlüğü yoktur. Takviyeli şekli yoktur.

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 streptokokol 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; aynı uygulama, dozları yarıya indirmek suretiyle çocuklarda da yapı-



Şekil 17.5. Aynı dozda i.m. verilen penisilin G (————), prokain-penisilin G (– – –) ve takviyeli prokain-penisilin G (.....)'nin plazma düzeylerinin şematik olarak karşılaştırılması.

labilir. Vücut sıvılarında oluşturduğu konsantrasyon gonore etkeninin birçok suşları için düşük geldiğinden bu hastalığın tedavisinde kullanılmamalıdır. Kemoprofilaktik olarak, romatik ateş geçirmiş hastalarda nüksleri önlemek için 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 üretilenler penisilin V ve azidosilindir.**

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. 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 romatik ateş'in kemoprofilaksisi amacıyla kullanılabilir. **Azidosilin :** Penisilin G'nin aside dayanıklı olan α-azido türevidir. Penisilin V'ye göre bir üstünlüğü olması şüphelidir. Her ne kadar ondan daha uzun aralarla kullanılması tavsiye edilir ise de bu iki ilacın eliminasyon yarılanma ömürleri arasında belirgin bir fark yoktur.

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 çoğu kere diğer antistafilokokal ilaçlardan aminoglikozidlere, makrolid türevlerine, tetrasiklinlere ve klindamisine de genellikle dirençlidirler. . Metisilinin, kısa 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'dir. 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 edil-

mesinin 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.

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 özeliklerinden kaynaklanır. Bu gruptaki ilaçların hepsi yarı-sentetiktirler. Aside dayanıklıdırlar.

Barsakta basit difüzyonla değil, muhtemelen aktif transportla, kısıtlı kapasite gösteren 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 bakterisid etkinlik gösterir. Ülkemizde izole edilen E. coli suşlarının yaklaşık % 60-80'nin 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 rezistandırlar.

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 300 katına çıkabilir. Tübüler salgılanmasını inhibe eden probenesid adlı ilaç ampisilin'in böbrekten itrahını bloke eder, kandaki konsantrasyonu yükseltir ve uzatır. bundan ampisilinle gonore tedavisinde yararlanılır. 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. kullanılır. Bakteriyel menenjit olgularında, etekn olan bakteri türü belli değilsebaşlangıçta ampisilin veya kloramfenikolle kombinasyonunun verilmesi artık tercih edilmemektedir. Bu kombinasyon yerine günümüzde daha çok 3. kuşak sefalosporinlerden sefotaksim veya seftraikson yeğlenmektedir. Bu durumdan sorumlu olan en önemli etken H. influenzae suşlarında giderek artan oran beta-laktamaz sentesine rastlanmasıdır. 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 adıgeçen 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 (tercihen 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 mokulopapüler 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 önrü 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.

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 nisbeten 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 **talampisilin,** 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 revaç 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. Mutad günlük 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, onlara

Grup 1 kromozomal beta-laktamaz sentezleyerek dirençli olan P.aeruginosa, indol-pozitif Proteus türleri, Enterobacter türleri ile Bacteroides fragilis'e karşı etkili olmalarıdır. Ancak Grup 1 beta-laktamazları yüksek oranda sentezleyen derepree suşlara karşı etkinlikleri yoktur. Diğer penisilinler gibi bakterisid etkinlik gösterirler. Bu tür penisilinler plazmid aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlar tarfından 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** 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 nisbeten 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 ekstarenal 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 güçlü**dürler:Klebsiella, E. coli, Serratia, indol-pozitif Porteus, Enterobacter ve Citrobacter türleri. En başta gelen üstünlükleri **P. aeruginosa ve Klebsiella'ya en etkin penisilinler** olmalarıdır. Ancak klebsiella'da "wxtended-spectrum" 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 (özellile psödomonas 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 mezlosilin ve 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 altı-

ya 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 aynı 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. Türkiye'de potasyum klavulanat katılmak suretiyle güçlendirilmiş preparatı (Timentin) pazarlanmıştır.

Beta-laktamaz İnhibitörleri ve Penisilinlerle Kombine Preparatları

Bakterilerde beta-laktamaz enzimlerinin üretimi, penisilinlere karşı doğal rezistansta ve rezistans kazanılmasında rol oynayan 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 irreversibl inhibe eden enzim inhibitörlerinin geliştirilmesi: Bunların örnekleri, aşağıda belirtilen klavulanik asid, sülbaktam ve tazobaktamdır. Bu maddeler, beta-laktamazların **"intihar ettiren inhibitör"** (suicidal inhibitor) **tipi irreversibl inhibitörü**dürler. Buna göre inhibitörler enzime yarışmalı olarak bağlanır, takiben enzim ve inhibitör arasında kalıcı kovalan bir bağ oluşur. Bu enzim-inhibitör kompleksi içinde her iki molekül de inaktive olur. 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 aktivitte gösterirken, günümüzde bakteriler değşik mekanizmalarla bu maddelere karşı direnç geliştirmeye başlamışlardır. Kromozomlar aracılığıyla sentezlenen Grup 1 beta-laktamazlara karşı beta-laktamaz inhibitörlerinin bir etkinliği yoktur. Bir bakteride birden fazla türde beta-laktamaz sentezlenmesi, etkinliği yüksek plazmidler aracılığıyla fazla miktarda beta-laktamaz sentezlenmesi ve inhibitör rezistan TEM-tipi (IRT, Bush-Jacoby-Medeiros sınıflamasına göre Grup 2br) beta-laktamaz varlığı inhibitörler direnç gelişimini oluşturan başlıca mekanizmalardır. Aslında penisilinler, sefalosporinler ve aztreonam da beta-laktamazları inhibe ederler; fakat hem "kötü" substrat olmalarından dolayı kompetitif ve reversibl inhibitörlerdir ve bunlardan bazıları (ampisilin ve sefoksitin gibi) aynı zamanda enzim indüksiyonu da yapar.

Klavulanik asid ve sulbaktam : Bu iki irreversibl beta-laktamaz inhibitöründen ilki, Streptomyces clavuligeris'den elde edilen klavam türevi bir antibiyotiktir. İkincisi penisilanik asidin sulfon türevidir. İkisi de toz (sodyum veya potasyum klavulanat ve sulbaktam sodyum) şeklinde kullanılır. Her iki inhibitör de çeşitli gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik mikroroganizmalar tarafmdan üretilen beta-laktamazların spesifik inhibitörüdür. Bu inhibitör başta Bacteroides türleri olmak üzere, Citrobacter diversus, Klebsiella türleri, Proteus vulgaris'in kromozomal enzimlerini, stafilokokların sentezlediği beta-laktamazları, öncül (TEM-1, SHV-1 gibi) ve genişletilmiş beta-laktamazları (ESBL) inhibe eder. Bazı Sınıf D türü beta-laktamazların yanısıra, Morganella morganii'nin Sınıf C 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 Grup 1 kromozomal beta-laktamazlara karşı da etkili olmakla birlikte, bu etkinlik plazmid aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazalara kıyasla daha düşüktür ve klinik açıdan anlamlı bir yarar sağlamaz.

Penisilinler ve çoğu sefalosporinler bakterilerde PBP1 ve PBP3'ü inhibe ederek 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 asid'e 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. Beta-laktamazları indükleme kapasitesi düşüktür. **Piperasilin ile kombine** edilmiş müstahzarları 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 (ko-amoksiklav, Augmentin 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 değşik şekillerdedir. Bunlar arasında** 4/1, 5/1 (iv), 7/1 ve son zamanlarda çıkartılan 16/1'lik olanlar sayılabilir. Kombinasyon içindeki amoksisilin oranının artırılması özellikle pensilin dirençli pnömokok suşlarının erdaikasyonu 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 saptanır.

Ampisilin + sulbaktam kombinasyonu (Duocid, Alfacid ve benzerleri): Ampisilin'in antibakteriyel etkinliğini beta-laktamaz üretmeleri nedeniyle ona karşı rezistans 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,pelvis inflamatuvar hastalığı 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 saptanır.

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. Grup 1 beta-laktamaz sentezleyen gram-negatif bakterilere ve metisiline-dirençli S. aureus suşlarına etkinliği yoktur. Farmakolojik özellikleri tikarsilinle benzer. Kombinasyon içindeki her iki antibiyotiğin de serum yarılanma ömürleri 1 saat civarındadır. Klinikte bakteremi, üriner infeksiyon, intraabdominal ve pelvik infeksiyonlar, osteomyelit, ve cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Aminoglikozidlerle kombinasyonu febril nötropenik hastalarda empiritk tedavide kullanımını sağlar. Klinik müstahzarlarında tikarsilin/klavulanat oranı 15/1 veya 30/1 şeklindedir. 3.1 veya 3.2 gram'lık kombinasyonlar içinde 01. veya 0.2 gram klavulanik asid bulunur.

Piperasilin-tazobaktam kombinasyonu: en son kullanıma giren kombinasyondur. Diğer inhibtörlerde olduğu gibi Grup 1 beta-laktamazlara karşı etkisiz, buna karşın Bush-Jacoby-Medeiros sınıflamasındaki Grup 2 beta-laktamazlardan S. aureus tarafından sentezlenen, ayrıca TEM ve SHV türevi geniş spektrumlu enzimler dahil plazmid-aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlara etkilidir. B. fragilis üzerine etkisi vardır. Ticari müstahzarı içinde piperasilin/tazobaktam oranı 8/1 dir. Klink kullanım alanı tikarsilin + klavulanat kombinasyonuna benzer şekildedir.

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 (Strep. pyogenes'e) bağlıdır. 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 ampisilin veya amoksisilin kullanılabilir. Seyrek görülen adıgeçen infeksiyonda ise ampisilin ve amoksisilin çok sık bir şekilde ciltte döküntü yapması nedeniyle kontrindikedir. **Akut sinüzitte,** infeksiyon etkeni sıklıkla S.. pneumoniae,ve H. influenzae olduğundan amoksisilin ve ampisilin ile tedavi tercih edilir. Alternatif tedavide oral beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, 2. kuşak sefalosorinler ve ko-trimoksazol kullanılabilir. Difteride parenteral penisilin G uygulanır; alternatifi eritromisindir. Taşıyıcıların tedavisinde benzathin pensilin, veya oral eritromisin veya klindamisin kullanılır. **Epiglottitis'**te infeksiyon etkeni genellikle H. influenzae'dir. Tedavi i.v. ampisilin kullanılabilir. Bakteri suşu ampisiline dirençli ise 3. kuşak sefalosporin tercih edilmelidir. **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. Alternatif ilaçlar arasında sefaklor, sefuroksim aksetil ve diğer bazı 2. kuşak se-

falosporinler ve yukarıda belirtildiği gibi, sultamisilin ve a ko-amoksiklav bulunur. Kronik olgularda ise karma ir bakteri florası vardır; tedavide penisilinler ve yukarıda sayılan diğer ilaçlar kullanılır. Ancak bu olgular çoğu kere cerrahi müdahale yapılmaksızın sadece antibiyotik tedavisine yanıt vermez.

2) Alt solunum yolu infeksiyonları: Penisilin G'ye duyarlı (MİK<0.1 µg/ml veya orta derecede duyarlı (0.1 µg/ml≤ MİK<1µg/ml) Strep. pneumoniae'ye bağlı pnömonide penisilin G uygulanır. Kritik dönemi oluşturan ilk 48 saatteki mortaliteyi en etkin şekilde bu ilaç önleyebilir. Daha sonraki dönemde de mortaliteyi azaltır ve akciğer absesini ve ampiyemi önler. Penisiline rezistan (MİK ≥1.0 µg/ml) S.. pneumoniae'ye bağlı pnömoni ve diğer infeksiyonlarda penisilin G yüksek dozda (günde 20.000.000 ünite) uygulanır; diğer alternatifler arasında sefotaksim veya seftriakson gram-pozitif etkili kinolon türevleri (levofloksasin ve moksifloksasin gibi) ve vankomisindir. Ancak in vitro direnç ve pensilinin klinik etkinliği arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulmamıştır. Çok yüksek dirençli (MİK >4 µg/ml) suşlar dışında yüksek doz penislin 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. Nozokomial pnömonilerde etken çoğu zaman olduğu gibi P.aeruginosa ise asilüreidopenisinleri bir aminoglikozid ile kombine uygulamak gerekir; eğer etken S. aureus ise penisilinaza-dayanıklı penisilin, birinci kuşak sefalosporin veya sulabktam-ampsilin veya ko-amoksiklav kullanılır. Aspirasyon pnömonisi gibi anaerob bakterilerin rol oynadığı durumlarda penisilin G yüksek dozda kullanılır; alternatif ilaç klindamisindir.

Çeşitli nedenlere bağlı **bakteriyel bronkopnömonilere** karşı hastanın yaşına ve diğer durumlara göre genellikle ampisilin, penisilinaza- dayanıklı penisilinler, antipsödomonal penisilinler tek başlarına veya bir aminoglikozid veya bir sefalosporinle birlikte kullanılırlar. **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. Çocukların H. influenzae'ya bağlı selülitinde amoksisilin genellikle yeterlidir: bakteri direnç gösteriyorsa oral beta-laktamaz inhibitörleri 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 yaniklarda etken genellikle P. aeruginosa olduğundan antipsödomonal etkili bir penisilin ile bir aminoglikozid kombinasyonu kullanılır. **Tetanos ve gazlı gangrenin** tercih edilen ilacı yüksek dozda 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 pensilin ancak duyarlı suşlar (MİL <0.1 µg/ml) için kullanılır. Orta derecede duyarlı suşlar için sefotaksim veya seftriakson, yüksek düzeyde dirençli suşlar içinse vankomisin tercih edilir. **H. influenzae menenjitinde** yüksek dozda ampisilin duyarlı suşlar için ilk terch 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 adıgeçen 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 olduğunda Penisilin g streptokoklara ve anaeroblara etkinliği nendiyle kullanılabilir. Ancak özellikle orta kulak iltihabına sekonder gelişen infeksiyonlarda gram-negatif bakterilerin etken olma sıklığındaki artış nedeniyle 3. kuşak sefalosporinler metronidazol ile kombine olarak kullanılabilirler. Kloramfenikol abse kavitesine yüksek oranda penetre olma özelliği nedeniyle bir dönme yaygın olarak bu indikasyonda kullanılmışsa da toksik etkileri nedneiyle kullanımı günümüzde oldukça kısıtlıdır. Sulbaktam-ampisilin kombinasyonu beyin apselerinin tedavisinde kullanılmış ve başarılı bulunmuştur.

5) İnfektif endokarditler : Bu hastalıkta en sık rastlanan etkenler S. viridans, enterokoklar ve stafilokoklardır. Viridans endokartitinde en az iki hafta yüksek dozda (20-24 milyon Ü/gün) penisilin G ile gentamisin kombinasyonu uygulanır. Pensilin G tek başına 4 hafta süreyle verilebilir. Penisiline rezistan Strep. viridans endokarditinde alternatif ilaç seftriaksondur. Enterokoklara bağlı endokarditte, anılan kombinasyonla 6 haftaya kadar varabilen parenteral tedavi yapılır. Stafilokoklara bağlı olgularda penisilinaza - dayanıklı bir penisilin ile gentamisin kombinasyonu kullanılır.

6) Gastrointestinal ve intraabdominal infeksiyonlar : Shigella'ya bağlı **enteritlerde** ampisilinin kullanım alanı direnç gelişimi nedneiyle çok azalmıştır. Fluorokinolonlar ve ko-trimoksazol ilk sırada tercih edlen ilaçlardır. Amoksisilin, yeterli derecede etkili değildir. Duyarlı **salmonella infeksiyonlarında** (tifo dahil), amoksisilin, ampisilin ve ko-trimoksazol, kloramfenikolun, seftriaksonunun ve fluorokinolonların alternatifi olarak kullanılabilecek ikinci sıradaki ilaçlardır. **Safra yolları infeksiyonlarında,** enterokokları ve gram- negatif enterobakterileri kapsayan karma bir flora sorumludur. Bunlara karşı ampisilin ile bir antipsödomonal aminoglikozid veya sefalosporin kombinasyonu kullanılır. Ampsilin 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 veya "aminoglikozid + klindamisin (veya metronidazol) + penisilin G (veya ampisilin)" kombinasyonu uygulanır. Alternatif bir ilaç "ampisilin + sulbaktam" veya "piperasilin + tazobaktam" kombinasyonudur.

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 ; ko-trimoksazol ve fluorokinolonları ön plana çıkarmıştır. Bu tür hastalarda eğer ampsilin veya amoksislin kullanılacaksa 5 gün süreyle verilmelidir. Daha kısa süreli tedavilerde infeksiyon tekararlayabilir. **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 üretilen etkenin antibiyotik duyarlılığına göre planlanmalıdır. Tedavi genellikle ateşin düşmesi ve hastanın genel durumunun düzelmesine kadar geçen sürede parenteral antibiyotiklerle takiben oral preparatlaral toplam 10-14 gün süreyle yapılır. **Akut ve kronik prostatitlerin** tedavisinde pensilinlerin rolü son derecede kısıtlıdır. Bu indikasyonda ilk seçilecek ilaçlar arasında kinolon türevleri yer alır.

8) Cinsel yolla bulaşan hastalıklar : Bazı ülkelerde beliren penisiline-rezistan N.gonorrhoeae suşlarına karşın halen gonore ve sifiliz tedavisinde en tercih edilen ilaç penisilinlerdir. Gonoreye karşı ağızdan 1 g probenesid ile birlikte tek doz halinde ya ağızdan alınan 2-3 g amoksisilin veya 2.4 milyon ünite prokain-penisilin G i.m. injeksiyonu uygulanır. Az duyarlı gonokoklara bağlı olgularda prokain-penisilin dozu iki katına veya amoksisilin dozu 3 g'a çıkartılır. Ancak gonokklarda beta-lakatamaz yapımına bağlı pensilin direnci son yıllarda ciddi bıyutlarda artmıştır. Penisiline-dirençli olgularda kullanılacak alternatif ilaçlar seftriakson, veya kinolon 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 uyun 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 yüksek dozda penisilin G veya antipsödomonal penisilinler ile birlikte doksisiklin veya aminoglikozidler veya klindamisin ya da metronidazol kombine kullanılabilir. Penisilin + beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarından da yararlanılabilir.

9) Kemik ve eklem infeksiyonları: Septik artritlerde, 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, bu nedenle penisilinaza-dayanıklı penisilin ile parenteral tedavi yapılır; **yenidoğanların osteomyelitinde,** enterik bakteriler ve streptokoklar da etken olabilir; tedavi penisilinaza dayanıklı penisilin + aminoglikozid kombinasyonu ile yapılır. Kemik ve eklem infeksiyonları akutsa, tedavi 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 tiür hastaların tedavisinde tek ajan olarak iyi bir seçenektir.

10) 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) **ve Vincent anjini ve stomatiti** (fusobakterium infeksiyonu). Ancak biyoterör amacıyla kullanılan şarbon basili nedneiyle gelişen şarbonun tedavisinde beta-laktam antibiyotikler tercih edilmemelidir.

Penisilin G, klostridyumun, bağışıklık sağlandıktan sonra kalan vejetatif şekillerinin eradikasyonu için gereklidir.

11) Nötropenik hastalarda meydana gelen Pseudomonas aeruginosa **septisemisi**'nin tedavisinde bir antipsödomonal aminoglikozid ilaçla birlikte karboksipenisilinler veya asilüredopenisilinler kullanılır. Streptokok septisemilerinde penisilin G ile, stafilokok septisemilerinde duruma göre penisilin G ile veya 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 penisilin dirençli hale geçmişlerse tedavi beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları ile sağlanır.

Amoksisilin, çocuklardaki Lyme hastalığında (Borrelia burgdorferi) kullanılır.

Penisilinler difteride tedavi edici bir etki göstermezler; fakat portörlere eradikasyon için 10-12 günlük penisilin G veya prokain-penisilin G uygulaması yapılır.

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'in i.m. verilmesi tercih edilir. Streptokokal tonsilitte, infeksiyon ortaya çıktıktan sonra yapılmaya başlanılan penisilin tedavisi romatizmal ateş oluşmasını önler. **Splenektomi** yapılmış çocuk ve adolesanlarda pnömokokal pnömoni profilaksisi için 2 - 3 yıl süre ile ayda bir benzatin-penisilin G injeksiyonu tavsiyesi tartışmalıdır. Bu hastalarda en etkili korunma yöntemi, tercihan splenektomiden 2 hafta önce yapılan pnömokok aşısıdır.

Gonoreli kişi ile seksüel temastan sonra hastalığın gelişmesini önlemek için komplikasyonsuz gonore tedavisinde olduğu gibi, prokain-penisilin G 4.8 milyon Ü dozunda yarısı bir yana, yarısı diğer yana intramüsküler injekte edilmek suretiyle uygulanır; ayrıca hastaya ağızdan 1 g probenesid verilir. Sifiliz şüphesi olanla temastan sonra 24 saat içinde aynı uygulamanın yapılması ve 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** nisbeten 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. Şurası da vurgulanmalıdır ki akut sistemik anafilaksi şeklindeki ciddi alerjik reaksiyonun insidensi çok düşüktür. Penisilinlerin ve diğer beta-laktamların nisbeten 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 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 (bak. 12. Konu) oluşturabilirler. En sık görülenler, **tip I alerjik reaksiyonlar**dır. Bunlar penisilinlere karşı oluşan antipenisilin İgE antikorların, mast hücrelerinin yüzeyine yerleşmesine ve vücuda giren penisilinden oluşan antijenlerle birleşmeleri sonucu mast hücrelerinden (bak. s. 141) 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 penisiline 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) 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 morbilliform 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 çıkmalardır. 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 amoksisilin 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 oynayabilir. 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 İgG'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 karbenisiln ile), interstisyel nefrit (özellikle metisilin ve nafsilin ile), sistemik vaskülit, granülositopeni, trombositopeni ve pansitopeni bulunur. Penisilin tedavisi yapılanlarda alyuvarlarda Coombs testi pozitif olabilir; 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. **İmipenem** 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 İgA 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. Minör antijenik determinantların karışımını penisilin G ile kombine** ederek hazırlanan solüsyon da kullanılır. Bu maddelerin güvenlik 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 ikişini birlikte kullanarak hastaların en az %99'unda penisilin alerjisini dışlamak veya penisiline tip I alerji şeklinde hemen başlayan reaksiyon oluş-

turmaya yetecek kadar İgE antikoru bulunduğunu ortaya çıkarmak mümkündür.

Yukarıda sayılan maddelerle yapılacak olan ilk test, genellikle **"prick" (iğneleme) testi**dir. 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 belli belirsiz ve çok eskiden olmuş 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 : 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 boru, tansiyon 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 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 141 mEq 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. İ.v. infüzyon esnasında yüksek konsantrasyondaki penisilin solüsyonunun hızlı verilmesi konvülsiyon yapabilir.

Türkiye'de nisbeten sık kullanılan **prokain-penisilin G'nin iki sakıncası**ndan 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.

Karbenesilin,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 tesirleri : 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:

- Penicillin G (Pfizer) :1.000.000 Ü'lik viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü).
- Penicillin G Potasyum (İ.E. Ulugay) 500.000 Ü'lik ve 1.000.000 Ü'lik viyaller. 1 Viyal/ kutu (+ çözücü)
- Kristapen 1000 (Deva) : 1.000.000 Ü'lik viyal. 1 Viyal / kutu (+ çözücü).

b) Takviyeli prokain-penisilin G müstahzarları :

- Procilin (Fako) : 600.000 Ü prokain - penisilin G + 200.000 Ü kristalize penisilin G potasyum içeren viyal. 1 Viyal / kutu.
- Pronapen 400 ve 800 (Pfizer): Sırasıyla 300.000 Ü prokain-penisilin G + 100.000 Ü kristalize penisilin G potasyum ve 600.000 Ü prokain - penisilin G + 200.000 Ü kristalize penisilin G içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (çözücü) (ikisi de).
- Devapen 400 ve 800 (Deva) ve Iecilline 400 ve 800 (İ.E. Ulagay): Yukardakiler gibi.

c) Klemizol-penisilin G müstahzarları:

- Histapen 400 ve 800 (Deva) : Sırasıyla 400.000 Ü ve 800.000 Ü klemizol-penisilin G içeren viyal. 1 Viyal/kutu (+çözücü) (ikisi de).

d) Benzatin-penisilin G müstahzarları :

- Penadur 6.3.3 (Wyeth) : 600.000 Ü benzatin-penisilin G+ 300.000 Ü kristalize penisilin G + 300.000 Ü prokain-penisilin G içeren viyal.1 Viyal/kutu (+ çözücü) (ikisi de).
- Pentin LA 6.3.3 (Bilim): Yukarıdaki gibi.
- Penadur 1.2 ve 2.4 (Wyeth) : Sırasıyla 1.200.000 Ü ve 2.400.000 Ü benzatin-penisilin G içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü) (ikisi de).
- Deposilin 6.3.3, 1.2 ve 2.4 (İ.E. Ulagay): Yukardakiler gibi.

2. ASİDE-DAYANIKLIPENİSİLİNLER

a)Penisilin V(PV)müstahzarları:

- Cliacil 1.2. Mega Tablet (Aventis) : 1.200.000 ünitelik oblong tablet. 20 Tablet/kutu.
- Cliacil Şurup (Aventis): 300.000 Ü/5 ml'lik şurup. 80 ml/şişe.
- Pen-Os 750 Süspansiyon (Eczacıbaşı): 750.000 Ü/5 ml'lik süspansiyon (benzatin-PV şeklinde). 80ml/şişe.
- Pen-Os 400 Şurup (Eczacıbaşı) : 400.000 Ü/5 ml'lik şurup. 80 ml/şişe.
- Pen-Os Tablet (Eczacıbaşı): 1.000.000 Ü'lik tablet (benzatin-PV şeklinde). 24 tablet/kutu.

b) Azidosilin müstahzarları :

- Longatren 750 Tablet (Bayer) : 750 mg'lık tablet. 16 tablet/kutu.
- Longatren 250 Granül (Bayer): Bir ölçekte (5 ml) 250 mg ilaç içeren oral süspansiyon. 100 ml/şişe.

3. ANTİSTAFİLOKOKAL (PENİSİLİNAZA - DAYANIKLI) PENİSİLİNLER :

a) Flukloksasilin müstahzarları :

- Floksin Tablet (Şanlı): 500 mg'lık film tablet. 16 Tablet/kutu.

  Floksin 125 mg ve 250 mg Oral Süspansiyon (Şanlı): Bir ölçekte (5 ml'de) sırasıyla 125 mg veya 250 mg ilaç içeren oral süspansiyonlar. 100 ml/şişe (125 mg'lık olanı) ve 150 ml/şişe (250 mg'lık olanı).

  Flix (Dinçtaş): 1 g viyal/kutu (+çözücü)

4. GENİŞ SPEKTRUMLU PENİSİLİNLER :

a) Ampisilin (AMP) müstahzarları :

- Alfasilin Kapsül (Fako) : 500 mg'lık kapsül. 16 Kapsül/kutu.
- Alfasilin Tablet (Fako):1 g'lık tablet. 16 Tablet/kutu.
- Alfasilin 125 Oral Süspansiyon (Fako): 125 mg/5 ml'lik süspansiyon. 100 ml/şişe (+5 ml'lik ölçek).
- Alfasilin Enjektabl 250, 500 ve 1000 (Fako) : Sırasıyla 250 mg, 500 mg ve 1000 mg'lık viyaller 1 Viyal/kutu / (+ çözücü) (üçü de).
- Ampisina Kapsül (M. Nevzat): 250 mg ve 500 mg'lık kapsüller 16 Kapsül/şişe (ikisi de).
- Ampisina Süspansiyon (M. Mevzat): 125 mg/5ml ve 250 mg/5 ml'lik süspansiyonlar. 80 ml/şişe (ikisi de).
- Ampisina Enjektabl 250, 500 ve 1000 (M. Nevzat):Sırasıyla 250 mg'lık, 500 mg'lık ve 1000 mg'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü) (üçü de).
- Diğerleri : Penbisin 1 g Tablet, 250 mg ve 500 mg Kapsül, 250 mg, 500 mg ve 1000 mg Viyal (İ.E. Ulagay), Topsilin 500 mg ve 100 mg Viyal (Toprak).

b) Amoksisilin (AMO) müstahzarları :

- Alfoxil Tablet 500 mg ve 1 g (Abfar): Sırasıyla 500 mg'lik ve 1 g'lık film tabletler. 16 Tablet/kutu (ikisi de)

* Oral süspansiyon şeklindeki müstahzarların kutuları içinde 5 ml'lik bir ölçek bulunur.

- Alfoxil Oral Süspansiyon 125 mg ve 250 mg (Abfar) : Sırasıyla 125 mg/5 ml'lik ve 250 mg/5 ml'lik süspansiyonlar. 100 ml/şişe (ikisi de).
- Alfoxil Flakon 250 mg, 500 mg ve 1 g (Abfar): Sırasıyla 250 mg'lık, 500 mg'lık ve 1 g'lık viyaller. 1 Viyal + çözücü/kutu (üçü de).
- Amoksina Kapsül (M. Nevzat) : 250 mg'lık kapsül. 16 kapsül/şişe.
- Amoksina Süspansiyon 125 mg ve 250 mg. (M. Nevzat) : Sırasıyla 125 mg/5 ml'lık ve 250 mg/5 ml'lik süspansiyonlar. 80 ml/şişe(ikiside).
- Amoxina Tablet 500 mg ve 1 g (M. Nevzat): sırasıyla 500 mg'lık ve 1g'lık tabletler. 16 Tablet/kutu (ikisi de).

Diğerleri : Amoksilin Kapsül ve Oral Süspansiyon (Nobel), Amosin Tablet ve Süspansiyon (Şanlı), Atoksilin Kapsül, Süspansiyon 125 ve 250 (Atabay), Demoksil Tablet ve Süspansiyon (Deva), Largopen Tablet, Kapsül, Süspansiyon ve Flakon (Bilim), Moksilin Tablet ve Süspansiyon (İlsan), Remoxil Tablet, Süspansiyon ve Flakon (İ.E. Ulagay), Topramoxin Tablet ve Süspansiyon (Toprak).

c) Bakampisilin müstahzarları :

- Penbak (Eczacıbaşı): 800 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Bakamsilin (Koçak): 400 mg'lık tablet. 10 tablet/kutu

5. ANTİPSÖDOMONAL PENİSİLİNLER:

a) Asilüreidopenisilin müstahzarları :

- Pipraks Flakon (Eczacıbaşı) : 2 g piperasilin içeren viyal. 1 viyal/kutu (+ çözücü).

6. PENİSİLİN + BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRÜ KOMBİNASYONLARI :

a) Ampisilin (Amp) + sulbaktam (Sbm) kombine müstahzarları:

- Alfasid Tablet 375 mg ve 750 mg (Fako): Sırasıyla 375 mg ve 750 mg sultamisilin içeren tabletler. 10 Tablet/kutu (ikisi de).
- Alfasid Süspansiyon (Fako): 5 ml'de 250 mg sultamisilin içeren oral süspansiyon. 40 ml/şişe.
- Alfasid Flakon 250 mg, 500 mg ve 1 g İM/İV (Fako): Sırasıyla 250 mg Amp + 125 mg Sbm, 500 Amp+ 250 mg Sbm ve 1000 mg Amp + 500 mg Sbm içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu) (üçü de).
- Alfasid Flakon 250 mg, 500 mg ve 1 g İM Lidokainli (Fako): Yukardaki injeksiyonluk şekillerin lidokain (lokal anestezik) içeren sadece i.m. verilmeye özgü benzerleri. 1 Viyal/kutu (+çözücü) (üçü de).
- Duocid Tablet 375 ve 750 mg (Pfizer): Sırasıyla 375 mg ve 750 mg sultamisilin içeren tabletler. 10 Tablet / kutu (ikisi de).
- Duocid Süspansiyon ve Pediatrik Süspansiyon (Pfizer): 5 ml'de sırasıyla 250 mg ve 125 mg sultamisilin içeren oral süspansiyonlar. 70 ml/şişe (süspansiyon) ve 40 ml/şişe (pediyatrik süspansiyon).
- Duocid Flakon 0.25 g, 0.5 g ve 1 g İM/İV (Pfizer): Sırasıyla 250 mg Amp + 125 mg Sbm, 500 mg Amp +250 mg Sbm ve 1000 mg Amp + 500 mg Sbm içeren viyaller. 1 Viyal / kutu (+ çözücü) (üçü de).
- Duocid Flakon 0.25 g, 0.5 g ve 1 g İM Lidokainli (Pfizer): Yukardaki injeksiyonluk şekillerin lidokain (lokal anestezik) içeren sadece i.m. verilmeye özgü benzerleri. 1 Viyal/kutu (+ çözücü) (üçü de).
- Diğerleri : Ampisid Tablet, Süspansiyon, Flakon İM/İV ve Flakon İM Lidokainli (M. Nevzat), Duobaktam Tablet, Süspansiyon, Flakon İM/İV ve Flakon İM Lidokainli (Eczacıbaşı), Combicid, önceki şekillerde (Bilim), Sulcid, önceki şekillerde (İ.E. Ulagay), Sultamat tablet, süspansiyon(Atabay), Sultasid Tablet, Süspansiyon ve Flakon (Toprak).

b) Amoksisilin (Amo) + potasyum klavulanat (Klv) kombine (ko-amoksiklav) müstahzarları:

- Augmentin – BİD Tablet 625 mg ve 1000 mg (GlaxoSmithKline): Sırasıyla 500 mg Amo + 125 mg Klv ve 875 mg Amo + 125 mg Klv içeren tabletler. 10 Tablet/kutu (625 mg'lık) ve 10 ve 14 Tablet/kutu (1000 mg'lık).
- Augmentin-BİD Oral Süspansiyon ve Fort Süspansiyon (GlaxoSmithKline): 5 ml'de sırasıyla 200 mg Amo + 28,5 mg Klv ve 400 mg Amo + 57 mg Klv içeren süspansiyonlar. 70 ml/şişe (süspansiyon) ve 35 ml ve 70 ml/şişe (fort süspansiyon)
- Augmentin – BİD İV 1.2 g (GlaxoSmithKline): 1000 mg Amo + 200 mg Klv içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (+çözücü ampulu).
- Bioment-BİD Tablet 625 mg ve 1000 mg (Fako): Sırasıyla 500 mg Amo + 125 mg Klv ve 875 mg Amo + 125 mg Klv içeren tabletler. 10 Tablet/kutu.
- Bioment Oral Süspansiyon 100/28 ve Fort Süspansiyon 400/57 (Fako): 5 ml'de sırasıyla 200 mg Amo + 28,5 mg Klv ve 400 mg Amo + 57 mg Klv içeren süspansiyonlar. 70 ml/şişe (süspansiyon) ve 35 ml ve 70 ml/şişe (fort süspansiyon)

Diğerleri : Amoklavin Tablet, Pediyatrik ve Fort Süspansiyon (Deva), Amoksiklav Tablet, Pediyatrik ve Fort Süspansiyon (İlsan), Biomentin Tablet, Pediyatrik ve Fort Süspansiyon (İnterfarma), Klamoks Tablet, Pediyatrik ve Fort Süspansiyon (Bilim), Klavunat Tablet, Pediyatrik ve Fort Süspansiyon (Atabay), Klavupen Tablet, Pediyatrik ve Fort Süspansiyon (Toprak).

c) Tikarsilin (Tik) + potasyum klavulanat (Klv) kombinasyonu:

Timentin Flakon 3.2 g İV (Smith Kline Beecham): 3000 mg Tik disodyum + 200 mg Klv içeren viyaller. 4 Viyal/kutu.

d) Piperasilin (Pip) + sodyum tazobaktam (taz) kombinasyonu:

Tazocin Flakon (Wyeth) 2 g pip sodyum +0.25 g taz sodyum ve 4 g pip sodyum + 0.5 g taz sodyum içeren viyaller. 1 viyal/kutu (+çözücü) (ikisi de).

18. Konu

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER II: SEFALOSPORİNLER VE DİĞERLERİ

Murat Akova ve S. Oğuz Kayaalp

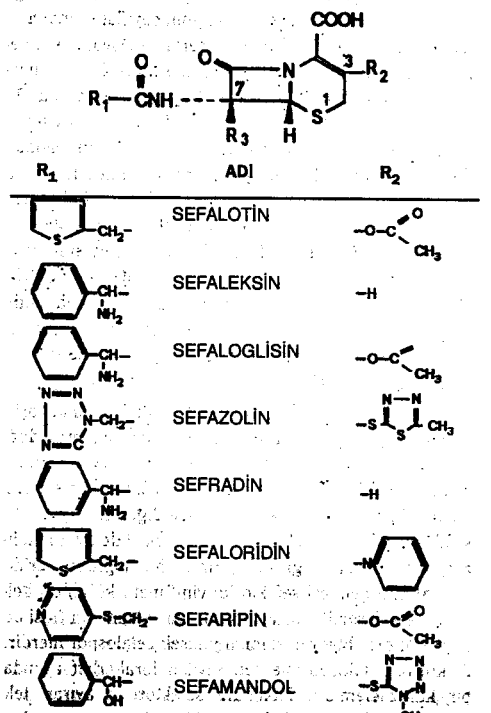
1. Sefalosporinler · Sınıflandırma · Etki mekanizması · Antibakteriyel Spektrum · Rezistans · Farmakokinetik Özellikleri · Sefalosporinlerin Kullanılışı · Sefalosporin Türleri · 1. Oral Kullanılan Sefalosporinler · 2. Parenteral Kullanılan Sefalosporinler · Üçüncü ve Dördüncü Kuşak Sefalosporinler · 3. Oral ve Parenteral Kullanılan Sefalosporinler · Yan Tesirleri · II. Diğer Beta-laktam Antibiyotikler · İmipenem · Meropenem · Aztreonam · Diğer Karbopenem Türevleri · Müstahzar Örnekleri ·

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 Grup I beta-laktamazlar tarafından yıkılırlar.

İlk sefalosporin antibiyotiğin, penisilinlerden yaklaşık 20 yıl sonra bulunmuş olmasına karşın, son 30 yıl içinde çok sayıda, çeşitli sefalosporin türevleri ilaç olarak çıkarılmıştır veya denenmektedir. Sefalosporin türü çeşitli ilaçlar arasındaki yapı farkı, Şekil 18.1'deki (Şekil eklenecek) genel formülde gösterilen 3 yan zincirin değişik olmasından kaynaklanır. Sefalosporinlerin temel yapını oluşturan sefem çekirdeğinin numaralandırılması dihidrotiazin halkasındaki sülfür atomunun pozisyonu 1 kabul edilerek yapılır, 3 ve4. pozisyondaki karbon atomları arasında doymamış çift bağ mevcuttur. 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 7 α - metoksi-



Şekil 18.1 Bazı birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin kimyasal yapıları.

mindir. Kimyasal yapısındaki özellik nedeniyle sefuroksim 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 molekülük Enterobacteriaceae'ya karşı etkinlğini 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 özelliği kazandırken, özellikle streptokoklara karşı yüksek aktivite sağlar. Buna karşın molekülün antistafilokokal özelliği zayıf kalır. Bu yan zincirin eklenmesi 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 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-stretokokal etkinliğini muhafaz ederken, diğer yandan stafilokoklara karşı etkinliğinin tamamını kaybetmiştir. Bu aktivite kaybından molekülün stafilokokla PBP'lere afinitesinin kaybolması sorumludur. 7-amino grubuna bağlı ureido(-NH-C-H)2,3 dioksipiperazin ve 3 numaralı pozisyonda metiltiotetazol kökü içeren bir 3. kuşak sefalosporin olan sefoperazon'un antipsödomonal aktivitesi seftazidim'e kıyasla daha düşüktür.

3 numaralı pozisyondaki değişiklikler sefalosporin molekülünde önemli farmakokinetik farklılıkların doğmasına neden olur. Örneğin oral yoldan absorbe edilen 1. kuşak bir sefalosporin olan sefaleksin bu ozisyonda bir metil grubu taşır. Benzer şekilde diğer 1. kuşak oral sefalosporinlerden sefradin ve sefadroksil de aynı lokalizasyonda bir metil grubu içerirler. Metil grubu yerine klor atomu gelmesi sefaklor'u; 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 sulfur 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 pratike en yaralı olanı oral ve parenteral sefalosporinlerin antibaktriyel etkilerine göre dört kuşağa ayrılmasıdır. Genel kural olarak, enterokoklar, metisilline-dirençli S. aureus ve S. epidermidis 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.

(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. S.. aureus, S.. pyogenes, S.. pneumoniae ve diğer streptokoklar gibi gram-pozitif kokuslara karşı güçlü (enterokoklar, S.. epidermidis ve metisiline-dirençli S.. aureus hariç), Neisseria türleri ve Moraxella catarrhalis gibi gram-negatif kokuslara ve hastane dışından izole edilmesi koşuluyla E. coli, K. pneumoniae ve P. mirabilis gibi az sayıda Enterobacteriaceae'lere (gram-negatif aerob basillere) ve ağızdaki anaerob fusobakterilere karşı orta derecede etkilidir. S. pyogenes üzeine 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 rezistan 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. Ilave spektrumları içine zorunlu anaerob bakteriler olan Bacteroides türleri ile Serratia girer. E.coli, Klebsiella pneumoniae ve indol-pozitif Proteuslara 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 penisline orta-düzeyde dirençli olanlar (MİK >0.1-<2 mcg/ml)) dahil S. pneumoniae, S. pyogenes ve streptokoklara karşı etkinlikleri vardır. Bu etkinlik en belirgin sefotaksim ve seftriaksondadır. Metisiline-dirençli S.. aureus'a,enterokoklara, pensiline yüsek derecede direnç gösteren (MİK >2 mcg/ml) S. pneumoniae, listeria ve Stenotrephomonas maltophilia'ya etkinlikleri yoktur. Seftazidim S. aureus'a karşı yukarıda da belirtildiği üzere etkisizdir. Asinetobakter'e karşı etkinlik farklıdır.

Üçüncü kuşak sefalosporinler psödomonal etkinliklerine sınlanabilir. 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. BOS içine en fazla sokulduğu için menenjit tedavisinde tercih edilenler sefotaksim ve seftriakson'dur.

Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı klinikte karşılaşılan önemli bir sorun bazı gram-negatif bakteriler tarafından üretilen kromozomal (Grup1) ve plasmid-aracılığıyla üretilen geniş spektrumlu beta-laktamazlara bu antibiyotiklerin duyarlı olmasıdır. Özellikle indüklenebilir Grup 1 beta-laktamaz üreten enterobakter, sitrobakter, serratia gibi enetrik gram-negatifler veya P. aeruginosa'ya karşı kullanılan seftazidim, seftriakson veya sefotaksim gibi 3. kuşak sefalosporinler, bu bakterilerdeki kroozomal beta-laktamazları zayıf indüklediklerinden ötürü, infeksiyon ortamındaki bakteri popülasyonu içinde indüklenebilir olanları öldürürken aynı popülasyon içinde daha az sayıda bulunan (10^{-8}) ancak dereprese özellikleri nedeniyle yüksek oranda beta-laktamaz sentezleyen mutantların seleksiyonuna yol açarlar. Sonuçta tedavi sırasında dirençli bakteri topluluklarının seleksiyona uğraması nedneiyle tedavi başarısızlığı ortaya çıkar. Ek olarak özellikle E. coli ve klebsiella tarafından sentezlenen TEM ve SHV türevi geniş-spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL) da bu antibiyotikleri kolayca hidrolize uğratır. ESBL üreten suşlar farklı mekanizmalarla aminoglikozid ve kinolon türevi antibiyotiklere de çapraz direnç gösterirler. Bu nedenle ve nisbeten pahalı ilaçlar olmaları nedeniyle, bu ilaçların **kesin bir şekilde ve iyi seçilmiş infeksiyonlarda** kullanılmaları gerekir.

(iv) Dördüncü kuşak sefalosporinler: Bu antibiyotikler sefem çekirdeğinin 3 numaralı pozisyonunda kuarterner amonyum yan zinciri içerirler. Bu yan zincirin taşıdığı pozitif elektrik yükü ile sefem çekirdeğinin C-4 karboksilik grubunun sağladığı negatif yük moleküle "zwitterionic" özellik kazandırır. Bu özellik sayesinde dördüncü kuşak sefalosporinler bir yandan antipsödomonal aktivite gösterirken, diğer yandan Grup 1 kroozomal beta-laktamaz taşıyan bakterilere karşı etkinlik sağlarlar. Bu beta-laktamzaları indükleme potansiyelleri zayıftır. Bu grup içinde sfepim ve sefpirom olmak üzere iki üye bulunur. Halen Türkiye pazarında sadece sefepim mevcuttur. "Zwiterionic" yapı molekülün gram-negatif bakteri dış membranından kolayca periplazmik boşuğa geçişini sağlar. Bu özelliğin yanısıra Grup 1 beta-laktamazlara dirençli olması ve gram-negatif bakterilerin PBP'lerine yüksek afinite göstermesi bu grup antibiyotiğin Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, H. influenzae ve Neiseria türleri üzerine etkili olmasını sağlar. Aynı zamanda hem sefepim hem de sefpirom gram-pozitif baketrilerin de PBP'lerine yüksek afinite göstermeleri nedeniyle, metisiline-duyarlı S. aureus, orta dirençli olanlar dahil S. pneumoniae ve diğer streptokoklara karşı da oldukça etkilidirler. Buna karşın L. monocytogenes, Metsilin-dirençli S. aureus ve B. fragilis üzerine önemli bir etkileri yoktur. Plazmid aracılığıyla sentezlenen geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten pek çok bakteriye karşı sefepim etkilidir. Ancak bu tür enzim sentezleyen bakterilerin bazılarında direnç görülebilir. Yeni geliştirilmekte olan 4. kuşak sefalosporinler içinde sefkidim, sefozopran, sefluprenan ve cefoselis sayılabilir.

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 (bakınız penisilinler). Ssitoplazmik membran üzerinde yerleşmiş bulunan transpepti-

* Yeni beta-laktam türlerinin bulunması ile bu sınıflandırma yetersiz kalmış ve yerini Bush-Sykes sınıflandırması almıştır (bak. 17. Konu).

dazlara ve diğer penisilin bağlayan proteinlere karşı (PBP'lere) yüksek afinite gösterirler.

SEFALOSPORİNLERE DİRENÇ GELİŞİMİ

Sefalosporin türevlerine karşı bakterilerin direnç geliştirmesi penisilin ve türevleri bölümünde ayrıntısıyla anlatıldığı üzere başlıca üç veya dört mekanizmayla ortaya çıkar.

(i) Bakteri hücre membran permeabilitesinin azalması : Bu yolla direnç gelişimi sadece gram-negatif bakteriler için söz konusudur. Dış membranda yeralan porin adı verilen proteinlerin yapısal değişiklikler göstermesi veya sayılarının azalması sonucunda sefalosporinlerin periplazmik boşluğa geçişi azlabilir veya engellenebilir. Genellikle bu mekanizma tek başına dirence neden olmaz. Ancak bir mikroorganizmanın spesifik bir antibiyotiğe karşı intrensek direncini belirlemede etkin olabilir. Genellikle direnç, permeabilitesi azalmış dış membranda az miktarda periplazmik boşluğa geçen bir sefalosporinin burada karşılaştığı beta-laktamazlar tarafından hidrolize uğratılması sonucu gelişir.

(ii) Sitoplazmik membranda yer alan penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) sefalosporine afinitesinin azalması: Metisiline -dirençli olan S. aureus suşlarının sefalosporinlerin hepsine de dirençli olması buna dayanır. Bu bakterilerde PBP2 yerine beta-laktam afinitesi çok azlmış PBP2a sentezi söz konusudur. Ayrıca bazı N. gonorrhoeae, H. influenzae ve S. pneumoniae suşlarında da sefalosporin direnci afinitesi düşük PBP'ler nedeniyle oluşur.

(iii) P. aeruginosa'da tanımlanmış pompa sistemleri: Bu sistemler içinde en iyi bilineni MexA-MexB-OprM "efflux" sistemidir (bak. 17. Konu). Bu sistemin aktivasyonu bir karbapenem türevi olan meropenemin yanısıra ureido ve karboksipenisilinler, seftazidim ve kinolonlara karşı psödomonası dirençli hale getirir. Psödomonasın intrensek direncinden sorumlu en önmeli mekanizma olduğu anlaşılmıştır.

(iv) Bakterilerin salgıladığı beta-laktamazlara karşı ilacın dayanaksız 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. Örneğin sefamisinler ve seftazidim bu PBP'lere düşük afiniteleri nedeniyle prtaik olarak antistafilokokal etkinilik göstermezler.

Beta-laktamazların sınıflamasına penislinler bölümünde ayrıntısıyla değinilmiştir. Bunlar içinde Grup 1 beta-laktamazlar enetrik gram-negatif bakteriler ve P. aeruginosa tarafından çoğu kere kromozomlar aracılığıyla senetzlenir 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 sayesinde fazla miktarlarda sentezlenmeye başlar. Eğer indükleyic antibiyotik fazla miktarda sentezlenen enzime duyarlı ise, bu enzim tarafından süratle parçalanır. Bu durumda ortamda indükleyic kalmadığından bakteride enzim sentezi tekrar eski bazla düzeyine döner. Yani inddüksiyon aslında geçici bir mekanizmadır ve nadiren klinikte anlamlı dirence neden olur. Ancak sefoksitin gibi güçlü indükleyic 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 etki ortaya çıkabilir. Öte yandan üçüncü kuşak sefalos-

TABLO 18.1
Sefalosporinlerin kuşaklarına göre sınıflandırılması ve veriliş yolları[1]

I. Birinci kuşak sefalosporinler	**III. Üçüncü kuşak sefalosporinler**
Sefaleksin (Or)	(biri hariç hepsi parenteral uygulanır
Sefadroksil (Or)	**a) Antipsödomonal etkililer**
Sefalotin (Par)	**Seftazidim**
Sefazolin (Par)	**Sefoperazon**
Sefaseetril (Par)	Sefsulodin
Sefradin (Or+Par)	**b) Diğerleri**
Sefapirin (Par)	**Sefotaksim**
Sefaloglisin (Or)	**Seftizoksim**
II. İkinci kuşak sefalosporinler	**Sefriakson**
Sefaklor (Or)	**Sefodizim**
Sefuroksim (Or+Par)	**Seflksim** (Or)
Seflbuten (Or)	Moksalaktam
Sefprozil (Or)	Sefprozil (Or)
Loraksefef (Or)	Sefpirom
Sefoksitin (Par)	Sefmenoksim
Sefamandol (Par)	Sefpodoksim proksetil (Or)
Sefotetan (Par)	**IV. Kuşak sefalosporinler**
Sefonisid (Par)	**Sefepim** (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.

porinler (seftazidim, sefotaksim ve sefriakson gibi) Grup 1 beta-laktamazları zayıf olarak indüklerler, ancak ortamda her hangi bir nednele 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. Daha önceden de belirtildiği üzere, bu direnç gelişimi bakterilerin tedavi sırasında mutasyona uğramasıyla ilişkili olmayıp, sefalosporin tarafından indüklenebilir popülasyonun ortadan kaldırılması (bu sefalosporinler bakteriyel beta-laktamazı indüklemediklerinden bu tür bakterileri kolayca öldürüler), ancak infeksiyon yerindeki bakteri topluluğu içinde seyrek olarak bulunan doğal dirençli (dereprese) mutantlar sentezledikleri yüksek miktarda beta-lakatamza nedeniyle kullanılan antibiyotiğe direnç gösterirler. Tedavi sırasında bu mutantların sürekli seleksiyona uğraması, bir süre sonra infeksiyon alanındaki tüm bakterilerin bu dirençli mutanlardan oluşması sonucunu doğurur. Fazla miktarda sentezlenen Grup 1 beta-laktamazlar sadece tedavi amacıyla kullanılan 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 enaterobakter veya psödomonaslar yaygın olark bulunur ve çeşitli nozokomiyal infeksiyonlara yol açarlar.

Plazmidler aracılığıyla sentezlenen Grup II beta-laktamazlar arasında yer alan **geniş-spektrumlu enzimler (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. ESBL'ler ile ilgili bir diğer önemli sorun, bu enzimlerin çoğu kere substrat olarak seftazidimi seçmeleri nedeniyle, laboratuarda seftazidim dışında bir 3. kuşak sefalosporin ile duyarlılık testlerini yapılması halinde yanlışlıkla bu antibiyotiklere duyarlı olarak rapor edilebilirler. Bu durumda bir 3. kuşak sefalosporinin tedavi amacıyla kullanımı tedavi başarısızlığı ile sonuçlanır. Son zamanlarda sefotaksimi substrat olarak kullanan ESBL (CTX-M türü) sentezleyen bakteriler yaygın olarak Avrupa ve Güney Amerika ülkelerinden bildirilmeye başlanmıştır.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Sefalosporinlerin çoğu, asıde dayanıksız olmaları ve/veya absorpsiyonlarının yeterli derecede olmaması nedeniyle ağızdan alınamazlar.

Sefalosporinlerin mide-barsak kanalından absorpsiyonlarının, genellikle yetersiz derecede olmasının nedeni, 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 (de-esterifikasyona) uğrarlar ve böylece sefalosporin, aktif asidik şekline dönüşür. Esterlenmiş sefalosporinlerin absorbsiyonu tok karnına alındıklarında daha yüksek olur. Bunun nednei alınan gıdalar nedeniyle gastrik boşalmanın gecikmesi ve gastrik mukoza ile antibiyotik temas süresinin uzamasıdır.

Sefalosporinler plazma proteinlerine değişik oranlarda bağlanırlar. En fazla bağlananlar (% 75-96), sefoperazon, sefazolin, sefriakson ve sefoksidin'dir. En az bağlananlar (%20 veya daha düşük), sefadroksil, sefradin ve sefaleksin'dir.

Sefalosporinler dokuların, çoğuna penisilinlere oranla genellikle daha iyi nüfuz ederler; 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, menenjit olgularında 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 akköz hümöre iyi sokulurlar; vitröz hümöre sokulmaları azdır.

Sefalosporinlerin çoğu, vücutta metabolize edilmeden **böbreklerden tübüler salgılama** ve glomerüler filtrasyonla süretiyle 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 bileşiginkinden pek düşük değildir. Böbrekten değişmeden itrah edilenler, idrarda yüksek etkin konsantrasyon oluştururlar; bu tür ilaçların (moksalaktam hariç) vücuttaki etkinliği tübüler salgılamayı bloke eden probenesid tarafın-

dan artırılır. Çoğu, karaciğerden safraya düşük oranda, fakat terapötik konsantrasyonda itrah edilirler. Sefoperazon, seftriakson ve sefpiramid 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 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 fazla etkilenmez. Sefalosporinlerin **eliminasyon yarılanma ömrü,** penisilinlerinki gibi kısadır. Çoğunuki 1.5 saat'ten azdır. Bu sınırın üstüne çıkan nisbeten 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 çok 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 antibiyotiklere 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 temperatüründe çabuk bozulmazlar. Aşağıda birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü 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 infekslyonlarıdır. 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. 500 mg oral dozun alımın takiben 1 saat içinde plazmad aksimum düzeyi olan 15-18 mcg/ml yoğunluğa ulaşır. Plazma proteinlerine çok az oranda (% 10 - 15) bağlanır. Vücutta metabolik değişikliğe uğramaz. Verilen dozun %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. Günde 4 kez 250 mg-1 g dozunda kullanılır. Pediatrik dozu günde 25-50 mg/kg'dır.

Sefadroksil : Antibakteriyel spektrumu nisbeten daha dar olan ve oral kullanılan bir sefalosporindir. Sefaleksin'in para-hidroksi analogudur. Gram-pozitif kokuslar (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 streptokokla farenjlt tedavisinde daha kısa sürell kullanımları (5-7 gün) 10 gün süreli penlsilin V'ye eşdeğer bulunmuştur. Ancak bu llaçlar penisilin V'ye göre daha pahalıdırlar. Ayrıca bu farenjitin tedavisinde kullanılabilecek tek doz benzathin pensiline 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 aktivite açısından sefaleksine benzer özellikler gösterir. Buna karşın H. influenza, 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 tarfından hidrolize uğratılır. İlacın uzamış salgılanan ("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-rezistan 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 edildiktan 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 tarfından hastane dışında oluşturulan akut pnömonilerin tedavisinde kullanılacak en optimal ikinci kuşak oral sefalosporin olarak kabul edilmektedir. Epiglottit, akut sinuzit, yumuşak doku infeksiyonları ve komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının da tedavisinde kullanılabilir. Erişkinlere günde 2 kez 250-500 mg dozunda verilir; akut üriner sistem infeksiyonlarında bir kezlik doz 125 mg'a indirilebilir. 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 ikinci kuşak sefalosporindir. Steptokokal farenjitin tedavisinde ve S. pneumoniae, H. influenzae ve Moraxella catarrhalise 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 etksi 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 grubun ülkemizde bulunan tek üyesi **sefiksimdir.** Görece uzun etkili bir sefalosporindir. Beta-laktamazlara karşı sefaklordan daha fazla dayanıklıdır. İn vitro olarak S. pyogenes, penisiline duyarlı S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, neisseria ve çoğu enetrik gram-negatiflere etkilidir. Otitis media'da, diğer üst solunum yolu infeksiyonları, bronşit ve E. coli veya P. mirabilis'e bağlı komplikasyonsuz idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Günlük erişkin dozu 400 mg'dır, günde bir veya iki kezde oral verilir. Çocuklarda günlük dozu 8 mg/kg'dır. Bu grupta buluna diğer antibiyotikler **sefpodoksim proksetil, seftibuten** ve **sefdinir**'dir.

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. Protez implantasyonu, temiz-kontamine cerrahi işlemler (kardiak cerrahi, orofaringeal mukozanın geçildiği baş-boyun cerrahisi, yüksek riskli gastroduodenal ve bilier cerrahi işlemler, vajinal ve abdominal histerektomi, yüksek riskli sezeryan ve yeni travma yaraları üzerine yapılacak cerrahi işlemler) için yaygın olarak kullanılır. Buna karşın kolorektal cerahi ve appendektomi için profilakside önerilmez. Ek olarak metislin-dirençli S. aureus'un potansiyel patojen olma olasılığı durumlarında kullanımından kaçınmak gerekir. Her iki ilaç da santral sinir sitemine geçmez.

Sefalotin: Tıpta ilk kullanılan sefalosporindir. Kas içine infeksiyonu 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 serum

ile dilüe edilerek 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 klinik önmei 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, takiben oral yoldan tedaviye devam edilmesi olarak açıklanabilecek "ardışık tedavi" bu preparatlarla mümkün olur. Bu sayede hastanın erken dönmede taburcu edilerek bir yandan yaşam kalitesine artma sağlanırken, öte yandan da parenteral tedavinin neden olacağı komplikasyonlar ve ilave masraflardan sakınılmış olur. Sefuroksim H. influenzae, N. meneingitidis ve pensilin duyarlı S. pneumoniae tarafından oluşturulan akut menenjit tedavsinde de kullanılabilir. Ancak bu indikasyonda daha avantajlı farmakodinamik özelliklere sahip sefotaksim veya seftriakson tercih edilir. Sefamadol'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 apseler, diaetik ayak infeksiyonları, dekübitus ülserleri, karma yumuşak doku infeksiyonları sayılabilir. İntraabdominal cerrahi profilaksisinde (kolon cerrahisi ve appendektomi) profilaktik amaçla kullanılabilirler.

Sefuroksim : H. influenzae'ye karşı (ampisiline-rezistan olanlar dahil) ve Neisseria'lara karşı (beta-laktamaz salgılayanlar dahil) güçlü etkilidir. Antistafilokokal etkinliği sefalotininkinden zayıftır; fakat ahtipnömokokal etkinliği daha fazladır. Plazma proteinlerine az bağlanır (% 33). BOS'a fazla sokulur. Çocuklardaki menenjitin olağan etkenleri üzerindeki etkinliği nedeniyle bu olgularda kullanılabilir. Ayrıca bebekler ve küçük çocuklarda, hastane dışından alınma bakteriyel pnömoni, süpüratif kemik ve eklem infeksiyonları ile odontojenik ve orbital selülit'in tedavisinde kullanım alanı bulur.. 8 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'dır. Menenjitte doz 2 - 3 kat artırılır. Böbrek yetmezliği halinde dozu azaltılır. **Aksetil türevi** ağızdan kullanılır (bak. Oral preparatlar).

Sefamandol : Gram-negatif basillerin salgıladığı beta-laktamazlara, birinci kuşak sefalosporinlere göre daha dayanıklıdır. Ancak H. influenzae2Nin TEM-1 betalaktamazına karşı etkinliği zayıftır. Antipsödomonal etkinlik göstermez. S. Aureus ve koagülaz-negatif stafilokoklara karşısefzolin'e kıyasla daha etkilidir. Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Bu grupta yer alan **seforanid** ve **sefonisid** yapısal olarak sefamandol'e benzer. Seforanid yarı ömrünün uzunluğu (2.6 saat) nedeniyle günde iki kez uygulanabilir. Sefonisid %98 oranında proteinlere bağlandığından günde tek doz uygulananbilir. 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 aktiftir. 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 bazılı pulmoner infeksiyonlarda (aspirasyon pnömonisi gibi) tercihi edilir.

Ancak B. fragilis'te ülkeden ülkeye değişmek üzer %4-31 arasında direnç bildirilmiştir. Direnç oranı B. thetaiomicron, B. distasonis ve B. ovatus'ta % 50'ye 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. Pediatrik 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.

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) kökü nedeniyle hipoprotrombinemi ve kanam eğlimine yol açma sakıncası yaratır. Türkiyede halen pazarlanmamıştır.

Sefmetazol: Etki spektrumu sefotetana benzer. Ancak enterik gram-negatiflere etkisi dah düşüktür. Yapısında taşıdığı MTT kökü 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 tedavsisinde 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. Pensilin duyarlı streptokkokal endokarditin ayakatan tedavisinde yine seftriakson kullanılabilir. Antipsödomonal etkisi olanlar esas olarak bu bakterinin nedne olduğu ciddi nozokomiyal infeksiyonların tedavsinde kullanılırlar. Tedavi sırasında direnç gelişmini 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 Grup 1 beta-laktamazları yüksek oranda sentezleyen veya ESBL 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. Pseudomonas, 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. Bumetabolitin 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. Pediatrik 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. Pseudomonas, 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). İzole böbrek yetmezliği olgularında doz ayarlanması gerekmez. Erişkinlerde 24 saattte bir 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 intervalinin uzunluğu nedeniyle duyarlı bakterilere bağlı infeksiyonu olan ambulatuvar hastalarda tercihen kullanılır; tifoya karşı alternatif ilaçtır.. Diğerlerine göre sık diyare yapan bir sefalosporindir; bunda barsak mikroflorasını bozmasının katkısı vardır. Nisbeten sık bir şekilde safra kesesinde çökelti (psödolitiazis; "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 inhie 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'iböbreklerden itrah edilir; % 20 kadarı safraya geçer. İntramüsküler olarak günde 2 kez 1 - 2 g verilir. Nötrofillerin opsonize olan veya olmayan bakterilere karşı baktersidal aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Ancak bu durumun klinikte anlamlı bir üstünlüğe yol açıp açmadığı belli değildir.

Sefmenoksim: Yapısında MTT kökü taşıyan ve etki spektrumu yukarıda sayılanlar çok benzeyen bir antibiyotiktir. Sadece Almanya ve Fransa'da sınırlı kullanıma sahiptir.

Moksalaktam (Latamoksef): Etki spektrumu yukarıda sayılanlara benzer. Ancak gram-pozitif koklara sefotaksim'e kıyasla daha a etkili, buna karşın B. fragilis'e karşı oldukça etkilidir. Ancak yapısında bulunan MTT kökü nedneiyle ciddi kanam komplikasyonlarına neden olmasından dolayı kullanımı çok kısıtlıdır. Ülkemizde pazarlanmamıştır.

(ii) Anti-psödomonal etki gösterenler:

Sefoperazon: Üçüncü kuşağın ilk üyelerindendir.Bu kuşaktaki diğer ilaçlar gibi Enterobacteriaceae grubu gram-negatif basillerc karşı güçlü etkinlik gösterir.P. aeruginosa'ya karşı etkinliği bakımından seftazidim ve sefsulodinden sonra üçüncü sırada yer alır. 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 kokuslara karşı etkinliği (Staph. aureus hariç), birinci kuşaktaki ilaçlara göre düşüktür. Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır, BOS içine penetrasyonu yeterli değildir. Bu nedenle menejit 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. Sefoperazon2un sulbaktam'la kombine halde bir preparatı ülkemizde ve diğer bazı ülkelerde kullanımdadır. Etki spektrumu açısından piperasilin tazobaktam'a benzer, ancak ondan biraz daha düşük etkilidir. Hastanede gelişen pnömoniler, intrabadominal infeksiyonlar ve diğer cerrahi infeksiyonlar, cilt yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılır. Özellikle karbapenem dirençli psödomonas infeksiyonlarında yüksek oranda etkili olduğu raor edilmiştir.

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 olan iki sefalosporinden biridir (diğeri Türkiye'de pazarlanmadığı için söz edilmeyen sefsulodin). BOS'a iyi geçer ve psödomnal menejitte ilk tercih edilecek ilaçlardan biridir. İntravenöz veya i.m. injeksiyonla ya da i.v. infüzyonla 8 saatte bir 1 g verilir. 2 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.

D) Dördüncü kuşak sefalosporinler: Bu grubun en belirgin özelliği dengeli bir anti-gram pozitif ve -gram-negatif etkinin olmasıdır. Bu gruptaki her iki antibiyotik de anti-psödomonal etkildir. Klinikte hastanede gelişmesi koşuluyla dirençli gram-negatif bakteriler tarafından oluşturulan üriner infeksiyon, alt solunum yolları infeksiyonları, deriyumuşak doku ve kemik infeksiyonlarında ve diğer ciddi bakteriyel infeksiyonlarda kullanılmaktadırlar. Hastane dışında gelişmiş ciddi pnömokosik pnömonilerde sefotaksim ve seftriakson kadar etkili bulunmuşlardır. Nötropenik ateşli kanser hastalarınınj empirik tedavsinde tek başlarına veya bir aminoglikozid ile kombine halde kullanılabilirler. Grup 1 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 etkili (seftazidime yaklaşık eşit)'dir. 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.

Sefpirom: Ülkemizde pazarlanmamaktadır. Etki spektrumu ve kullanım alanların sefepim'e benzer. Ondan farklı olarak Enterococcus faecalis'e in vitro etkinlik gösterir. Ancak bu etkinliğin klinik açıdan anlmı tartışmalıdır.

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; maksimum doz 4 g'ı geçmemelidir.

İntravenöz veya derin i.m. injeksiyonla 6 saatte bir 500 mg dozunda uygulanır. 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 tesirleridir. 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 penislinle 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 penisillinlere 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) oluşturduğu hastalarda sefalosporinler kullanılmamalıdır. Sefaklor alan çocuklarda görülen serum hastalığı tablosu sıklığında artış dışında , her hangi bir sefalosporinle hipersensitivite reaksiyonlarının dha sık görüldüğüne dair bir veri yoktur.

2. Gastrointestinal bozukluklar ve lokal tahriş reaksiyonları : Ağız yolundan, alınan sefalosporinler mide tahrişine bağlı olarak bulanti ve kusma yapabilirler. Sefaloglisin ve daha az oranda olmak üzere sefaleksin ve diğerleri barsak tahriş sonucu diyare meydana getirir. **Diyare,** bulantı ve kusmaya göre daha sık oluşur (%2-5). Üçüncü kuşak sefalosporinlerden **seftriakson ve sefoperazon** en sık diyare yapan sefalosporindir; bu durum barsak florasını belirgin şekilde azaltmasına bağlıdır. Günde 2 g veya daha yukarı dozlarda seftriakson kullanan hastaların %20-45'inde safra çamuru oluşabilir. Tedavinin kesilmesini takiben 10-60 gün içnde kaybolur. Kas içine injekte edilen sefalosporinler, genellikle **ağrı**ya heden 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 tesir ve karaciğer fonksiyon bozukluğu : Sefalotin ve sefazolin dahil çeşitli sefalosporinler, kan üre düzeyinde yükselme gibi, böbrek fonksiyonunda reversibl 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 yapıca, nefrotoksik k olan sefaloridin'e benzer. Ancak klinik anlamda neftoksisite bildirilmemiştir.

Daha önce başlamış böbrek bozukluğu bulunması, hastanın 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 SGOT, SGPT ve alkalin fosfataz düzeyinin yükselmesi gibi karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtileri hafif gözlenmiştir.

4. Süperinfeksiyon : Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin birçoğu ile tedavi sırasında, Pseudomonas , enetrokok ve Candida'ya bağlı süreinfeksiyonlar 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, nisbi 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 etkisi 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 ve 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 monokbaktamlar sayılabilir.. Bunların ilkinden halen kullanılanı **imipenem ve meropenem, ayrıca yurtdışında çok yakın zamanda kullanıma giren ertapenem sayılabilir. Bu grupta halen geliştirme aşamasında olan başka ajanlar da vardır.** ikinci 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. 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. Karbapenem çekirdeği, sefalosporinlerinkine değil, penisilinlerinkine benzer; beta-laktama bitişik 5 üyeli halkada penisilinlerden farklı olarak kükürt bulunmaz ve bir çift-bağ bulunur. Yapı değişikliğine bağlı olarak adı geçen daha yeni beta-laktamların antibakteriyel etkinliği ve beta - laktamazlara duyarlığı da penisilinlerinkinden 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 rezistan bakteri türlerinin çoğuna karşı etkilidir. antibakteriyel spektrumu onlarınkinden daha geniştir. Bu nedenle üçüncü kuşak sefalosporinlere üstünlük gösterir. Halen mevcut beta-laktam antibiyotiklerin meropenemle birlikte en geniş spektrumlusudur. Gram-pozitif kokuslara (Enteroccocus faecalis dahil, fakat metisiline-dirençli stafilokoklar hariç), gram-negatif aerobik basillere (E. coli, Proteuslar, 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 penislin-dirençli enterokolar imipenem'e dirençlidirler. En uygun tedavi alanı sefalosporin 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 otokoksik değildir. Grup 1 beta-laktamazlara ve ESBL türü enzimlere karşı yüksek safbilite gösterir. Stenotrephomonas maltophilia

ve Burkholderia cephacia tarafından sentezlenen metalloenzimler karbapenemleri hidrolize edebilir. Asıl direnç mekanizması gram-negatif bakteri çeperinde bulunan ve imipenemin hücre içine girmekte kullandığı OprD (D2) transport proteininin kaybıdır. Psödomonas infeksiyonlarının tedavisi sırasında %17'ye varan oranlarda bu protein kaybının ortaya çıkarak imipenem direncine nedne olabileceği rapor edilmiştir. Bazı enterobakter suşlarında porin kaybı ile birlikte derprese kromozomal beta-laktamaz üretiminin imipenem direncine neden olabileceği gösterilmiştir.

Mide-barsak kanalından absorbe edilmez. Böbrekte proksimal tubulus hücrelerinde bulunan bir dipeptidaz türü olan **dihidropeptidaz enzimi** tarafından çok çabuk inaktive edildiği için, bu enzimi inhibe eden **silastatin sodyum** maddesi ile **kombine müstahzar** halinde üretilir, tek başına kullanılmaz. Sonuncu maddenin antibakteriyel etkinliği yoktur. Kombine durumda injekte edildiğinde de yaklaşık 3/4'ü değişmeden böbreklerden itrah edilir; eliminasyon yarılanma ömrü her iki komponent için de yaklaşık 1 saattir.

İmipenem + silastin sodyum, viyal veya infüzyon şişeleri içinde 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. infüzyon**la, 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, somnolens 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 yetersizliği olan ve doz ayarlaması yapılmamış hastalarda konvülsiyon ciddi bir yan etki teşkil eder. Bu yan etkinin sıklığı %1.5'a varan oranlarda rapor edilmiştir.

Meropenem : Tienamisin'in dimetilkarbamoyl türevidir. Renal dihidropeptidaza dayanıklı olduğu için imipenemden farklı olarak tekbaşına parenteral kullanılır. İmipeneminkine göre etki süresi daha uzundur. Antibakteriyel spektrumu imipeneminkine benzer. Genel olarak gram-pozitif bakteriler karşı etkisi imipenem'e kıyasla daha düşük, buna karşın gram-negatiflere etkisi daha yüksektir. İmipenem'e dirençli bazı Pseudomonas aeruginosa suşlarına karşı etkilidir. Klinikte direnç geliştiren psödomonaslarda dah önce penisilinler bölümünde anlatılan MexA-MexB-OprM pompa aktivasyonu ve OprD porin kaybı kombinasyonu sorumludur. İmipenem'e kıyasla direnç gelişimi daha güç olur. Erişkin dozu i.m. veya i.v. injeksiyon ya da infüzyonla 0.5 - 1 g'dır. Pediatrik dozu 10-20 mg/kg her 6-8 satte bir olacak biçimdedir. İmipeneme göre daha az yan tesir yapar. Bulantıya neden omadığı için iv bolus şeklinde verilebilir. Konvülsiyon yapma etkisi çok daha düşüktür. Bu nedenle renal yetmezliği veya santral nörolojik sorunlu hastalarda tercih edilecek karbapenem türevidir.

Diğer karbapenem türevleri: Bunlar içinde **ertapenem** ve oral kullanılabilen bir karbapenem olan **faropenem** sayılabilir. **Ertapenem** yapısal olarak 1-metil-karbapenem olarak bilinir. Oldukça uzun bir yarılanma ömrüne (4.5 saat) sahiptir. Bu nedenle günde tek doz parenteral olarak uygulanır. Serumda proteinlere %92 oranında bağlanır. Esas atılımyolu glomerüler filtrasyon olup, idrarla verilen dozun %92'si aktif ilaç olarak atılır. Gram-pozitif etkinliği artmış bir karbapenem türevi olup metisilin-duyarlı S. aureus, penisiline-dirençli olanlar dahil S. pneumoniae, S. pyogenes ve diğer streptokoklar üzerine etkilidir. Enterik gram-negatifler, H. influenzae, M. catarrhalis ve B. fragilis dahil anaerobik bakteriler etkili olduğu diğer bakterilerdir. Buna karşın MRSA, enterokoklar, asinetobakter, P. aeruginosa üzerine etkisi yoktur. Klinikte toplumdan kazanılmış pnömoni, komplike üriner infeksiyon, komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, pelvik ve diğer intraabdominal infeksiyoların tedavisinde kullanılabilir. Erişkinlerde önerilen doz günde bir kez 1 g i.v.'dir. **Faropenem** bir ester ön-ilaç şeklinde (faropenem daloksat) ağız yoluyla kullanılır. Etki spektrumu ertapenem'e benzer, ancak enterik gram-negatiflere etkisi ondan daha zayıftır. **Panipenem** sadece Japonya'da kullanımda olan imipenem'e benzer bir başka parenteral karbapenem'dir.

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. Vücut sıvılarında oluşana uyan konsantrasyonlarda **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 **çaprazalerji potansiyeli azdır.** Penisilin alerjisi olanlarda genellikle alerjik reaksiyona neden olmaz.

Barsaktan çok az (% 1'den az) absorbe edilir. İnfeksiyonla 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 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.**

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

SEFALOSPORİNLER

1. ORAL SEFALOSPORİN MÜSTAHZARLARI :

a) Sefaleksin (1. Kuşak) müstahzarları :

- Maksipor Tablet 0.5 g ve 1 g (Fako): 500 mg'lık ve 1 g'lık filmtabletler. 16 Tablet/kutu (0.5 g'lık) ve 10 ve 20 Tablet/kutu (1 g'lık).
- Maksipor Süspansiyon (Fako) : 250 mg/5 ml'lik oral süspansiyon. 100 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).
- Sef Kapsül (M. Nevzat): 250 mg'lık kapsül. 12 ve 20 kapsül/şişe.
- Sef Tablet 0.5 g ve 1 g (M.Nevzat): 500 mg'lık ve 1000 mg'lık tabletler. 16 Tablet/kutu (ikisi de).
- Sef Süspansiyon (M. Nevzat): 250 mg/5 ml'lik oral süspansiyon. 80 ml/şişe (+ 5 m'lik ölçek).

Diğer müstahzarlar : Sefporin Tablet 500 mg ve Süspansiyon (Şanlı).

b) Sefradin (1. Kuşak) müstahzarları : (Parenteral olanlar 2c'de):

- Sefril Kapsül (Bristol-Myers Squibb): 500 mg'lık kapsül. 16 kapsül/şişe.
- Sefril Süspansiyon (Bristol-Myers Squibb) : 250 mg/ 5 ml'lik süspansiyon. 100 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).

c) Sefadroksil (1. Kuşak) müstahzarları:

- Duricef Kapsül (Bristol-Myers Squibb): 500 mg'lık kapsül. 14 Kapsül/kutu.
- Duricef Süspansiyon (Bristol-Myers Squibb): 250 mg/5 ml'lik süspansiyon. 60 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).
- Cefradur Kapsül (Eczacıbaşı): 500 mg'lık kapsül. 14 Kapsül/kutu.
- Cefradur Süspansiyon (Eczacıbaşı) : 250 mg/5 ml'lik oral süspansiyon. 60 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).

d) Sefaklor (2. Kuşak) müstahzarları:

- Kefsid Kapsül 250 mg ve 500 mg (Fako): Sırasıyla 250 mg'lik ve 500 mg'lik kapsüller. 16 kapsül/kutu (250 mg'lık) ve 12 Kapsül/kutu (500 mg'lık).
- KefcidSüspansiyon 125 mg ve 250 mg (Fako); Sırasıyla 125 mg/5 ml'lik ve 250 mg/5 ml'lik süspansiyonlar. 60 ml/ şişe (+5 mg'lik ölçek)(ikisi de).
- Ceclor Kapsül 250 mg ve 500 mg (Lilly) : 250 mg'lık ve 500 mg'lık kapsüller. 16 Kapsül/kutu (250 mg'lık) ve 12 kapsül/kutu (500 mg'lık).
- Ceclor Süspansiyon 125 mg ve 250 mg (Lily): Sırasıyla 125 mg/5 ml'lik ve 250 mg/5 ml'lik oral süspansiyonlar. 60 ml/şişe (+5 ml'lik ölçek) (ikisi de).

e) Sefiksim (2. Kuşak) müstahzarları :

- Suprax Tablet (Eczacıbaşı): 400 mg'lık tablet. 5 Tablet/kutu.
- Suprax Süspansiyon (Eczacıbaşı): 100 mg/5 ml'lik pediyatrik oral süspansiyon. 50 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).

f) Sefuroksim aksetil (2. Kuşak) müstahzarları (Parenteral şekli 2e'de.)

- Cefatin Tablet 125 mg ve 250 mg (Roche): 125 mg'lık ve 250 mg'lık tabletler. 10 Tablet/kutu (ikisi de).
- Cefatin Süspansiyon (Roche) : 125 mg/5 ml'lik pediatrik oral süspansiyon. 50 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).
- Oraceftin Tablet 250 mg ve 500 mg (Fako): Sırasıyla 250 mg'lık ve 500 mg'lık tabletler . 10 Tablet/kutu (ikisi de).
- Oraceftin Süspansiyon (Fako): 125 mg/5 ml'lik pediatrik oral süspansiyon. 50 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).
- Zinnat Tablet 125 mg ve 250 mg ve Süspansiyon (GlaxoSmithKline): Yukardakiler gibi.

– Diğerleri : Sefuroks Tablet (Atabay), Zimaks tablet (Bilim).

g) Sefprozil (2. Kuşak) müstahzarları :

- Serozil Tablet (Bristol-Myers Squibb): 500 mg'lık filmtablet. 10 Tablet/kutu.
- Serozil Süspansiyon (Bristol-Myers Squibb): 250 mg/5 ml'lik oral süspansiyon. 60 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).

2. PARENTERAL SEFALOSPORİN MÜSTAHZARLARI:

a) Sefalotin (1. Kuşak) müstahzarları :

– Keflin (Lilly) : 1 g'lık viyal. 1 viyal/kutu (+ çözücü ampulu).

b) Sefazolin (1. Kuşak) müstahzarları :

- Maksiporin Flakon 250 mg, 500 mg ve 1000 mg İM ve İM/İV (Fako): Sırasıyla 250 mg'lık, 500 mg'lık ve 1000 mg'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu).
- Sefazol-İM/İV Flakon 250 mg, 500 mg ve 1000 mg (M. Nevzat): Sırasıyla 250 mg'lik, 500 mg'lık ve 1000 mg'lik viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu).
- Sefazol-İM Flakon Lidokainli 250 mg, 500 mg ve 1000 mg (M.Nevzat):Sırasıyla 250 mg'lık, 500 mg'lık ve 1000 mg'lık lidokain (lokal anestezik) içeren sadece i.m. verilişe özgü viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu).

Diğerleri : Cefamezin Flakon 500 mg ve 1000 mg (Eczacıbaşı), (Cefozin Flakon 250 mg, 500 mg ve 1000 mg (Bilim).

c) Sefradin (1. Kuşak) müstahzarları (Oral olanlar 1 b'de).

– Sefril Flakon 250 mg ve 500 mg (Bristol-M.S.):Sırasıyla 250 mg'lık ve 500 mg'lık viyaller. 1 viyal/kutu (+ çözücü ampulu).

d) Sefepim (4. Kuşak) müstahzarları:

- Sefepim 0.5 g ve 1 g (Bristol-Myers Squibb): 0.5 g'lık ve 1 g'lık viyaller 1 Viyal/kutu (ikisi de).

e) Sefodizim disodyum müstahzarları:

- Modivid Flakon (Aventis): 1 g'lık flakon. 1 Flakon/kutu (+çözücü ampul).

f) Sefuroksim sodyum (2. Kuşak) müstahzarları (Oral olanlar s. 247'de):

- Zinnat Flakon 250 mg, 750 mg ve 1.5 g (GlaxoSmithKline): Sırasıyla 250 mg'lık, 750 mg'lık ve 1.5 g'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu).

Diğerleri : Multisef Flakon 250 mg ve 500 mg (M.Nevzat).

g) Sefoksitin sodyum (2. Kuşak) müstahzarları:

- Mefoxin Flakon 1 g İ.M. (MSD): 1 g'lık i.m. verilişe özgü viyal. 1 viyal/kutu (+ % 1 lidokain hkl içeren 2 ml'lik çözücü ampul).
- Mefoxin Flakon 1 g İV. (MSD): 1 g'lık i.v. verilişe özgü viyal (+ 10 ml distile su içeren çözücü ampul).

h) Sefoperazon (3. Kuşak) müstahzarları:

- Sefobid Flakon İM/İV (Pfizer): 1 g'lık viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu).
- Primasef Flakon (M.Nevzat): 1 g'lık viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu).

i) Sefoperazon (SPZ) + sulbaktam (Sbm) müstahzarları:

- Sulperazon Flakon 1 g İM/İV (Pfizer): 1 g SPZ + 1 g Sbm içeren viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampul).
- Sulperazon Flakon 1 g İM Lidokainli (Pfizer): 1 g SPZ + 1 g Sbm ve lidokain (lokal anestezik) içeren sadece i.m. verilişe özgü viyal.1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu.)

j) Sefotaksim (3. kuşak) müstahzarları:

- Claforan Flakon 0.5 g ve 1 g (Aventis): Sırasıyla 0.5 g'lık ve 1 g'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu).
- Sefoksim Flakon 0.5 g ve 1 g (Fako): Sırasıyla 0.5 g'lık ve 1 g'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu).
- Sefotak Flakon 0.5, 1 g ve 2 g (Eczacıbaşı) : 0.5 g'lık, 1g'lık ve 2 g'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu).

Diğerleri : Sefagen Flakon 0.5 g, 1 g ve 2 g (Bilim), Betaksim Flakon 0.5 g ve 1 g (M. Nevzat), Taxocef Flakon 0.5 g ve 1 g (Toprak).

k) Seftriakson (3. Kuşak) müstahzarları:

- Rocephin Flakon 0.5 g ve 1 g İM (Roche) : Sırasıyla 0.5 g'lık ve 1 g'lık, sadece i.m. verilişe özgü viyaller. 1 Viyal/kutu (+ lidokain içeren çözücü ampulu).
- Rocephin Flakon 0.5 g ve 1 g İV (Roche): Sırasıyla 0.5 g'lık ve 1 g'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu).
- Unacefin İM Flakon 0.5 g ve 1 g (Fako): Sırasıyla 0.5 g'lık ve 1 g'lık sadece i.m. verilişe özgü viyaller. 1 Viyal/kutu (+ lidokain içeren çözücü ampul).
- Unacefin İV Flakon 0.5 g ve 1 g (Fako): Sırasıyla 0.5 g'lık ve 1 g'lık i.v. verilişe özgü viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampul).

Diğerleri : Cephaxon Flakon 0.5 g ve 1 g İM ve 0.5 g ve 1 g İV (Toprak), Desefin Flakon (Deva) (öncekiler gibi), Forsef Flakon (Bilim) (öncekiler gibi), Novosef (Eczacıbaşı) (öncekiler gibi), Nevakson (M. Nevzat) (öncekiler gibi).

l) Seftazidim müstahzarları :

- Fortum Flakon 0.5 g, 1 g ve 2 g (GlaxoSmithKline): Sırasıyla 0.5 g'lık, 1 g'lık ve 2 g'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampul).
- Seftaz Flakon 0.5 g, 1 g ve 2 g (Lilly): Sırasıyla 0.5 g'lık, 1 g'lık ve 2 g'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampul).

m) Seftizoksim sodyum (3. Kuşak) müstahzarları:

- Cefizox Flakon 0.5 g ve 1 g (Eczacıbaşı): Sırasıyla 0.5 g'lık ve 1 g'lık viyaller 1 Viyal/kutu) (+ çözücü ampul).

3. DİĞER BETA-LAKTAM İLAÇLAR

a) İmipenem/silastatin sodyum müstahzarları :

- Tienam Flakon İV 500 mg (MSD): 500 mg susuz imipenem eşdeğeri imipenem. H_2O + 500 mg silastatin eşdeğeri silastatin sodyum içeren i.v. infüzyon şişesi. 1 İnfüzyon şişesi + bir 100 ml'lik çözücü şişesi/kutu (i.v. infüzyon için).
- Tienam Flakon İV 500 mg (MSD): Yukarıda yazılı miktarda ilaç içeren viyal. 1 Viyal +2 ml'lik çözücü ampulu/kutu (i.m. injeksiyon için).

b) Meropenem müstahzarları:

Meronem Flakon İV 500 mg ve 1000 mg (AstraZeneca): 500 ve 1000 mg meropenem trihidrat içeren viyaller (i.v. injeksiyon için). 1 flakon/kutu (ikisi de).

Meronem Flakon İM 500 mg (AstraZeneca): 500 mg meropenem trihidrat içeren i.m. injeksiyon viyalı 1 flakon/kutu

b) Aztreonam müstahzarları :

- Azactam Flakon 0.5 g ve 1 g (Bristol-Myers Squibb): 0.5 g'lık ve 1 g'lık viyaller 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu).

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, spiramisin ve troleandomisin de pazarlanmıştır; bu üç ilaçtan sonuncusu pek kullanılmaz. Bunlara **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.

Atipik makrolidler olan **streptograminler**in iki türü olan **kuinupristin** ve **dalfopristin**'in karışımı **(Synercid)** rezistan pnömokok ve diğer bazı gram-pozitif kokus infeksiyonlarına karşı kullanılmak üzere bazı ülkelerde son yıllarda pazarlanmıştır. Oksazolidinon türevi bir 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 50 S alt-birimlerine 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. 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 birişiktir. 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 oluşturduğu 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, Staph. 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 metisiline- rezistan suslar 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 basiller**den 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 burgdorferi (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 adı geçen 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 50 S alt-birimi üzerindeki etki yerilerine bağlanmasını azaltır. Metilaz geni; stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar ve Bacteroides türlerinde genellikle plazmidlerde bulunur ve ekspresyona uğramaz; bu gen makrolidler tarafından indüklenir ve bu olay rezistansa yol açar. Bazı bakteri türlerinde metilaz konstitütif olarak daima 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 50 S ribozammal 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 halen görülmemiştir. C. 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 irreversibl kimyasal değişiklikler pH 4'te 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 korunmuştur. 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 biyoyarlanımını 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 şekli)**'dir.

Eritromisin etil süksinat ve eritromisin estolat, baz şekline veya eritromisin stearat'a göre midenin asid ortamına çok daha dayanıklıdır ve barsaktan daha fazla ab-

sorbe edilir. Bu iki ester hidroliz edilene kadar inaktiftir. Absorbe 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.

Kaplanmış tablet şeklindeki baz eritromisin'in absorpsiyon derecesi, müstahzarlar arasında ve kişiler arasında fazla değişkenlik gösterir. Barsakta açılan kaplamalı kapsüllerden baz eritromisin'in absorpsiyonu ise daha ufak bir ölçüde değişkenlik gösterir.

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 karaciğerde 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 karna 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.

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 (bak. 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 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. Türkiyede bu şekiller artık üretilmemektedir.

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, yumuşak dokular, ağız ve solunum yollarında 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 ve bronşitte eritromisin, **penisilin G veya V ve amoksisilin**'in birinci kuşak sefalosporinler ve vankomisinden sonra **en etkin alternatiflerinden biri**dir. 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 ve sinüzitte de 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 penisilin G'nin alternatifi** olarak kullanılabilir: antraks (şarbon), aktinomikozis, Listeria bakteremisi ve oral mikrofloraya bağlı diş kaynaklı (odontojenik) orofasiyal infeksiyonlar. **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, eritromisin ve klaritromisin 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 ve mycoplasma'ya bağlı atipik pnömonide de eritromisin ikinci sıra ilaçtır.

Propionibacterium acne üzerindeki etkinliği nedeniyle, **inflamatuvar akne vulgaris**'in tedavisi için uzun süreli olarak eritromisin ağızdan veya lokal kullanılabilir; ancak farkedilir bir düzelme 2 3 haftalık uygulamadan önce ortaya çıkmaz; bu indikasyonda alternatif ilaçlar doksisiklin ve klindamisindir.

Aşağıdaki infeksiyonların tedavisi için eritromisin **en tercih edilen ilaçtır**: difteri (antitoksin injeksiyonu ile birlikte), difteri portörlüğü, boğmaca, bebeklerin klamidial pnömonisi, gebelikteki klamidial pelvik infeksiyon. Campylobacter enteritinde siprofloksasinden sonra ikinci tercih edilen ilaçtır. Chlamydia trachomatisin yaptığı göz ve ürojenital infeksiyonlarda ve klamidia pnömonisinde azitromisin eritromisinin yerini almıştır.

Kalın barsaktaki cerrahi girişimlerden önce, kolonun aerobik ve anaerobik mikroflorasını azaltmak ve postoperatif 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. Özellikle streptokokların yaptığı üst solunum yolu infeksiyonlarında, **Mycoplasma pneumoniae, Clamydia pneumoniae, Corynebacterium diphteriae, Campylobacter jejuni** ve **Borrelia burgdoferi** infeksiyonlarında kullanılır. Klaritromisin, ayrıca, peptik ülserli hastalarda midenin **Helicobacter pylori infeksiyonu**nda, AİDS'li hastaların oportünistik **Mycobacterium avium kompleksi** (MAC veya diğer adıyla M.avium-intracellulare) **infeksiyonları**nda, diğer atipik mikobakteri infeksiyonlarında ve ayrıca lepromatöz **lepra tedavisi**nde diğer antimikrobik ilaçlarla kombine edilerek kullanılır. O ilaçlarla sinerjistik etkileşme gösterir. Helicobacter pylori'ye karşı kullanılışına 95. Konuda değinilmiştir. Hastalar, klaritromisine, eritromisine göre daha iyi dayanç gösterirler.

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 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 bakterilerle ve Mycoplasma türlerine karşı in vitro etkinliği daha güçlüdür. Chlamydia trachomatis infeksiyonlarında, lenfogranuloma venereum hariç en et-

kili antibiyotiktir ve Chlamydia pnömonisinde en etkili üç ilaçtan biridir (diğerleri klaritromisin ve doksisiklin). Lejyoner pnömonisinde birinci sıra ilaçtır; eritromisin ve klaritromisine tercih edilir.

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. Eliminasyon yarılanma ömrü (24-72 saat), eritromisininkine ve klaritromisininkine göre çok uzundur. Dokulara hücre içi dahil, (fakat BOS ve beyin hariç) en fazla sokulan makroliddir. Dokularda uzun süre plazmadakinden çok daha yüksek konsantrasyonlarda kalır. Azitromisin başta otitis media ve diğer üst ve alt solunum yolu infeksiyonları olmak üzere **eritromisin'in kullanıldığı infeksiyonlarda** kullanılır. H. influenzae eritromisine rezistan olduğu halde azitromisine duyarlıdır; ona bağlı sistemik infeksiyonlarda (menenjit hariç) penisilin ve sefalosporinlerin alternatifi olarak kullanılabilir. **MAC infeksiyonları**nda ve **toksoplazmoziste** de kullanılır. Mikoplazma pnömonisinde tercih edilmez.

Mutad dozu günde bir kez 250-500 mg'dır; üç gün verilir. Aç karna (yemeklerden en az bir saat önce) alınır. Trahom ve klamidyal gonorede 1 g'lık tek dozunun yeterli olduğu bildirilmiştir; trahomlu çocuklarda 20 mg/kg verilir. Görece seyrek ve genellikle gastrointestinal sistemle ilgili yan tesirler yaptığı görülmüştür. 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 α_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. **Koksidiodomis** (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.

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.

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 reaksiyonu şeklinde nadiren oluşan **kolestatik hepatit**'tir. Daha çok estolat esteri verilenlerde oluştuğu gözlemlenmiştir; diğer şekilleri ile de nadir de olsa meydana gelebilir. 12 veya daha yukarı yaştakilerde hepatit olasılığı küçüklere göre daha fazladır. Hastalık ilk kez eritromisin alanlarda tedavinin onuncu gününden sonra, daha önce kullanmış olanlarda ilk birkaç günden sonra bulantı, kusma ve karında sağ üst kadranda ağrı ile başlar; daha sonra ateş ve sarılık ortaya çıkar. Alerjik nitelikte bir hepatittir; ekseriya eozinofili ile birlikte olur. 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 dözda 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.

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 (bak. 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.

İlaç Etkileşmeleri ve Laboratuvar Testlerinin Bozulması: 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. Bu enzimi inhibe eden diğer bir makrolid olan troleandomisin artık kullanılmamaktadır.

Parenteral preparatları, aşağıdaki maddeleri içeren solüsyonlarda kimyasal veya fiziksel kompleks oluşturur: tetrasiklin, kloramfenikol, sefalotin, kolistin, heparin, B vitaminleri, fenitoin, metaraminol. Kolorimetrik yöntemle yapılan SGOT ölçümlerinde ve ayrıca idrarda katekolamin ve 17-hidroksikortikosteroid ölçümlerinde yanlış-pozitif yükselmelere neden olur.

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 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 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 bazı suşları (metisiline-rezistan suşlar dahil) eritromisin'e olduğu gibi, linkozamidlere de rezistans gösterirler. Strep. faecalis (enterokoklar) rezistandır. Corynebacteriem diphteriae ve Clostridium'lar linkozamidlere duyarlıdırlar. Klindamisin gram-negatif anaerob bakterilerden **Bacteroides türleri**ne karşı (en çok rezistan tür olan Bacteroides fragilis dahil) güçlü etkinlik gösterir ve 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 basiller**e karşı, penisilin G ve vankomisinden sonra ikinci sıra ilaçtır. Klindamisine duyarlı diğer anaerob bakteriler arasında Propionibacterium acne, Fusobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus ve Actinomyces 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.

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 bu 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 mikroflorânın neden olduğu diş kaynaklı (odontojenik) **orofasiyal infeksiyonlar**da, eritromisinler gibi, penisilin G veya V'nin alternatifi olarak kullanılır.

Klindamisin apendektomi, ve kolorektal veya ürolojik cerrahi girişimde aminoglikozidlerle kombine edilerek profilaktik olarak kullanılabilir (bak. 7. Baskı 1. Cilt, s. 564-65)

Klindamisin, beta-laktamaz üreten stafilokoklar dahil **gram-pozitif kokusların yaptığı infeksiyonlar**da penisilinlerin veya eritromisin'in alternatifi olarak, gerektiğinde kullanılabilir. Kemik dokusuna iyi nüfuz ettiklerinden bu bakterilerin yaptığı septik artrit, akut ve kronik osteomyelit, sinüzit ve mastoiditte linkozamidler yararlı olurlar. **Adıgeçen kokusların yaptığı infeksiyonlarda linkomisin de kullanılabilir; onların dışında linkomisin'in kullanılması gereksizdir.**

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. Çocuklarda, günlük parenteral doz 15 - 25 mg/kg'dır. Linkomisin ağızdan günde 3 veya 4 kez 500 mg verilir. Ağır infeksiyonlarda 12 veya 24 saatte bir i.m. veya i.v. 600 mg injekte edilir veya i.v. infüzyonla 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. Çocuklarda günlük oral dozu 12-24 mg/kg, parenteral doz ise 10-20 mg/kg'dır; 3-4 kezde verilir.

Yan Tesirleri

Linkozamidlerin ağız yolundan alındıklarında en sık görülen yan tesirleri **diyare, bulantı ve kusma**dır; bazen barsak koliği yapabilirler. Diyare insidensi, linkomisin alanlarda çeşitli incelemelerde % 5 - 33 olarak bulunmuştur; klindamisin daha seyrek ve daha hafif gastrointestinal yan tesir yapar. Klindamisin alanlarda yapılan incelemelerde diyare insidensi % 2 - 21 (ortalama %8) olarak bulunmuştur.

Linkozamidlerin yaptığı en ciddi yan tesir, **antibiyotiğe bağlı psödomembranöz kolit** (ABPK)'dır. Öldürücü olabilen bu durumu bütün antibiyotikler seyrek de olsa yapabilirler; **en sık yapanlar** başta linkozamidler ve on-

lardan 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 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. 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 (bunlardan ikincisi Türkiye'de pazarlanmamıştır). 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. 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 pristinamisinden iki yeni yarı-sentetik ilaç türetilmiştir. Bunlar kuinipristin ve dalfopristin'dir.

Kuinipristin/dalfopristin bu iki ilacın sırasıyla 30:70 oranında bir **karışımı**dır. 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 metisilin-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 50 S ribozomal alt-birimine eritromisin ve diğer makrolidlerin bağlandığı noktada bağlanır. Onlarınkine benzer bir şekilde protein sentezini inhibe eder. Dalfopristin bu yerin yakınına bağlanarak 50 S 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 kuinipristini 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. Stafilokok ve streptokoklara bakterisid etki gösterir. 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 türevidir. 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 infeksiyonların tedavisinde etkilidir. Hastanelerde metisiline-rezistan Staph. aureuse (MRSA) suşlarının oranı bazı ülkelerde %50'ye kadar ulaşmıştır. Ayrıca glikopeptidlere-rezistan Enteroccus faecium dahil enterokokuslara (VRE), ve penisiline-rezistan Strep. pneumoniae'e karşı da etkilidir. Rezistan gram-pozitif kokuslara karşı streptogramin kombinasyonu (kuinupristin-dalfopristin) ve glikopeptidlerin alternatifidir. Bacteroides fragilis ve Clostridum'lar gibi anaerobik bakterilere ve Mycobacterium tuberculosis'e karşı in vitro etkinlik gösterir.

Duyarlı bakterilerin 50 S ribozomal alt-birimine, onun 30 S alt-birimi ile bağlanan 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. Duyarlı stafilokokların ve enterokokların $MİK_{90}$ değeri (kırım noktası/"breakpoint") 4µg/ml veya daha düşüktür; MİK değeri bu sınırın üstünde olan suşlara etkinliği düşüktür. Uzun süre linezolide maruz kalan gram-pozitif kokuslarda rezistans gelişmesi oranı oldukça küçüktür.

Mide-barsak kanalında çabuk ve tam absorbe edilir. Besinle birlikte alınması absorpsiyon hızını biraz düşürmesi dışında biyoyararlanımını etkilemez. Dokular içine fazla dağılmaz. Kısmen böbreklerden değişmeden atılarak elimine edilir. Böbrek yetmezliğinde dozunu azaltmak gerekmeyebilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 4.5-5.5 saattir. Diyalizde kısmen temizlenir; bu nedenle diyalizden sonra kaybolan ilacı telafi etmek için ek doz verilmesi gerekir. Postantibiyotik etki gösterir; bunun süresi, stafilokok ve streptokoklara karşı 3-4 saat kadardır.

Linezolid yukarıda belirtilen rezistan gram-pozitif kokusların yaptığı cilt ve yumşak doku infeksiyonlarında, çevreden alınmış (toplumda-edinilmiş) pnömonilerde ve hastaneden alınmış (nozokomiyal) pnömonilerde ve vankomisine-rezistan Enterococcus'ların (Enterococcus faecium dahil) yaptığı endokardit veya hafif veya komplikasyonsuz üriner kanal infeksiyonlarında 12 saatte bir, ağızdan 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 yapabilir. 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 Tablet (Abfar): 500 mg'lık filmtablet. 16 tablet/kutu.
- Erythrocin Ped. Süspansiyon (Abfar): 100 mg/5 ml'lık süspansiyon. 100 ml/şişe (+ ölçek).
- Eritro (Koçak): 500 mg'lık filmtablet. 16 Tablet/kutu.
- Erimicin (Şanlı): 250 mg'lık filmtablet. 16 tablet/kutu.

b) Eritromisin etil sülfinat içerenler.

- Erythrocin Granüle (Abfar): 200 mg/5 ml'lik süspansiyon. 2.4 g eritromisin eşdeğeri ilaç içeren granüle, 200 ml'e sulandırılır (+ 5 ml'lik ölçek).

2. LOKAL UYGULANAN ERİTROMİSİN MÜSTAHZAR LARI:

- Benzamycin Jel (Farma-Tek): %3'lük cilt jeli (%5 benzoylperoksid içerir). 20 g/tüp (akne için).

3. ROKSİTROMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Rulid (Aventis): 150 mg'lık ve 300 mg'lık filmtabletler. 10 Tablet/kutu (150 mg'lık) ve 7 tablet/kutu (300 mg'lık).
- Roksolit (Eczacıbaşı): 150 mg'lık film tablet. 10 tablet/kutu.
- Remoral (Nobel): 150 mg'lık filmtablet. 10 tablet kutu.
- Ritosin (Biofarma): 150 mg'lık filmtablet. 10 Tablet/kutu.

4. KLARİTROMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Klacid Tablet (Abbott): 250 mg'lık ve 500 mg'lık filmtabletler. 14 Tablet/kutu (ikisi de).
- Klax (Toprak), Claricide (Bilim), Klaromin (Eczacıbaşı), Klarolid (İlsan) ve Macrol (Adilna-Sanovel): Yukardaki gibi
- Klacid Süspansiyon (Abbott): 125 mg/5 ml'lik oral süspansiyon. 70 ml/şişe (+5 ml'lik ölçek).
- Klax Süspansiyon (Toprak): Yukarıdaki gibi.
- Klaricid MR Tablet ve Flakon İV (Abbott): 500 mg'lık yavaş salan tablet ve 500 mg/30ml'lik viyal. 7 veya 14 Tablet/kutu ve 1 Viyal/kutu.

5. AZİTROMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Zitromax Tablet (Pfizer): 250 mg'lık filmtablet. 3 Kapsül/kutu.
- Zitromax Süspansiyon (Pfizer): 200 mg/5 ml'lik süspansiyon. 30 ml/şişe (+5 ml'lik ölçek).

* Eritromisin müstahzarlarının farmasötik şekillerindeki ilaç miktarı baz eritromisin eşdeğeri olarak belirtilmiştir.

- Zitrotek Tablet (Pfizer): 500 mg azitromisin dihidrat içeren tablet. 2 Tablet/kutu ve 3 tablet/kutu.
- Azacid Tablet (Fako): 500 mg'lık filmtablet. 3 Tablet/kutu.
- Azatek Kapsül (Fako): 500 mg'lık tablet. 2 Tablet/kutu.
- Azacid Süspansiyon (Fako): 200 mg /5 ml'lik süspansiyon. 15 ml ve 30 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).
- Azitro 500 mg Tablet, Kapsül ve Süspansiyon (Deva): Yukarıdakiler gibi.
- Diğerleri: Azro Tablet ve Süspansiyon (Eczacıbaşı), Menazid 250 mg'lık Kapsül ve Süspansiyon (M. Nevzat).

6. SPİRAMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Rovamycine Tablet (Eczacıbaşı): 500 mg'lık ve 1000 mg'lık tabletler. 16 Tablet/kutu (500 mg'lık) ve 10 tablet/kutu (1000 mg'lık).
- Rovamycine Pediyatrik (Eczacıbaşı): 250 mg'lık ve 500 mg'lık saşeler (poşetçikler). 10 Saşe/kutu (su ile tek dozluk süspansiyon yapmak için).

B. LİNKOZAMİD MÜSTAHZARLARI

1. KLİNDAMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Cleocin Kapsül (Eczacıbaşı): 150 mg'lık kapsül. 16 Kapsül/şişe.
- Cleocin Pediyatrik (Eczacıbaşı): 75 mg/5 ml'lik süspansiyon (şişede kuru granül halinde k. palmitat içerir, kullanılacağı zaman 100 ml'ye sulandırılır). 1 Şişe/kutu.
- Cleocin Ampul (Eczacıbaşı): 300 mg/2 ml'lik ve 600 mg/4 ml'lik ampuller (k. fosfat şeklinde). 1 Amp/kutu (ikisi de).
- Klinoksin Ampul (Deva): 300 mg/2 ml'lik ampul. 1 Amp/kutu.
- Klinoksin Kapsül (Deva): 150 mg'lık kapsül. 16 Kapsül/kutu.
- Klindan Kapsül (Bilim): 150 mg'lık kapsül. 16 kapsül/kutu.
- Klindan Ampul (Bilim): 300 mg/2 ml'lik ve 600 mg/2 ml'lik ampuller. 1 Ampul/kutu (ikisi de).
- Klitopsin Ampul ve Kapsül (Toprak): Yukarıdakiler gibi
- Diğerleri: Klindan Kapsül ve Ampul (Bilim). Klitopsin Kapsül ve Ampul (Toprak)

2. LİNKOMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Lincocin Kapsül (Eczacıbaşı): 500 mg'lık kapsül. 12 Kapsül/kutu.
- Lincocin Ampul (Eczacıbaşı): 600 mg'lık ampul. 1 Ampul/kutu.
- Lincocin Flakon (Eczacıbaşı): 600 mg'lık viyal, 1 Viyal/kutu (+ çözücü).
- Linosin (Deva): 600 mg'lık ampul. 1 Ampul/kutu.

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 tetrasikline 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 memeli hücrelerindeki ribozomlarda da protein sentezini inhibe edebilirler; bunun sonucu, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda veya yüksek dozda verildiklerinde azot dengesini negatifleştirirler. Bu durum 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.

Aktif transport mekanizmasının memeli hücresinde bulunmaması tetrasiklerin 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 çeşitli 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 dışında, kural olarak çeşitli üyelerin antibakteriyel spektrumları fark göstermez. Bu iki tetrasiklin daha fazla lipofilik oluşları nedeniyle diğer üyelere göre daha güçlü etkinlik gösterirler.

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) ve N. meningitidis (menengokoklar)'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. Minosiklin, Nocardia asteroides'e karşı etkilidir. Doksisiklin ve minoksiklin, atipik mikobakterilere karşı 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 duyarlı olan bazı türlerde (streptokoklar, Proteus'lar, Shigella'lar, Neisseria'lar, H. influenzae, stafilokoklar gibi) önemli ölçüde rezistans geliştiği halde, diğerlerinde (V. cholerae ve Brucella'lar gibi) rezistans gelişmesi belirgin derecede olmamıştır. Bir tetrasiklin'e rezistans 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, 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 içine itrah edilip enterohepatik dolanıma girmesi beklenen ilacın geri alınmasının şelasyon sonucu engellenmesidir. Doksisiklin nisbeten fazla bir oranda safra ile itrah edildiği için, söz konusu olay sonucu parenteral doksisiklin'in biyoyararlanımının 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, metasiklin ve deme-

tilklortetrasiklindir (% 90-93). **Sanal dağılım hacimleri** total vücut sıvı hacminin 1.5 - 3 katı kadardır; bu fazlalığın nedeni, muhtemelen karaciğerde sekestrasyona uğramalarıdır. **Safra**da 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. 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; hastalarda alerji ve bakterilerde rezistans oluşmasını gereksiz yere artırırlar. 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), boreliozis (rekurrent ateş) ve leptospiroz.** Kolerada mutlaka rehidratasyonla birlikte kullanılırlar; klinik düzelme sağlama bakımından rehidratasyondan daha etkilidirler; profilaksi için de kullanılabilirler.

(ii) **Riketsiya infeksiyonları**nda (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 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 antibiyotikler**dir: **Veba** (streptomisin ile), **bruseloz** (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 tedavisi**nde 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 tedavisi**nde 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** ve **Vincent anjini**nde, penisilin G'nin alternatifidir; diğer bir alternatif eritromisindir. **Tularemi** 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 akne olgularında antibiyotik tedavisine gerek yoktur.

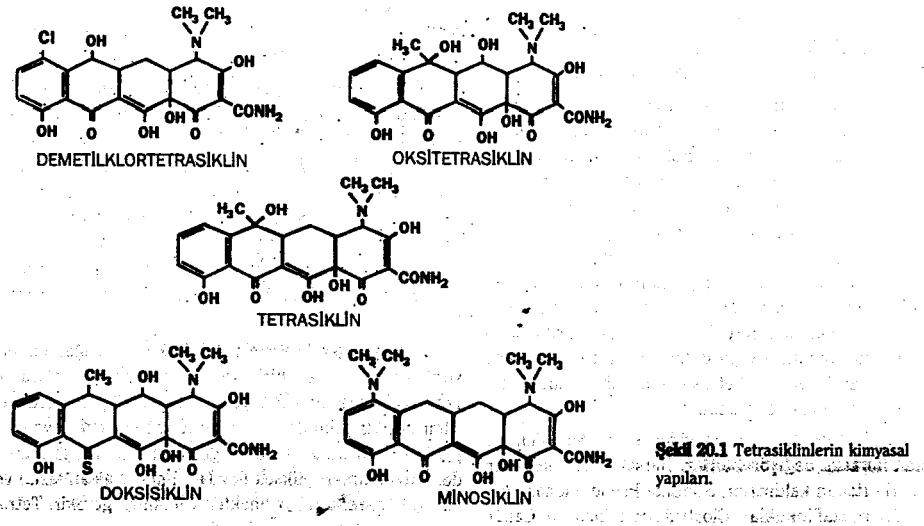
(v) Enterotoksik E. coli'nin yaptığı **turist diyaresi**nin profilaksi ve tedavisinde doksisiklin kullanılabilir. **Entamoeba histolytica** suşları tetrasiklinlere duyarlı olmakla beraber, tetrasiklinler amibiyaziste tek ilaç olarak değil, diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılırlar. Kinin ve klorokin'e veya bunlarla birlikte sulfonamide rezistan **Plasmodium falciparum** **sıtması**nda doksisiklin, kinin sülfatla kombine şekilde akut hecmelerin tedavisi için, ayrıca profilaksi için kullanılabilir. Tetrasiklinler yavaş şizontosid etkili ilaçlardır.

IV. **Stafilokokal, streptokokal ve enterokokal infeksiyonlarda,** rezistan suşların fazlalığı nedeniyle, tetrasiklinlerin **tedavide yeri yoktur.** Grup A beta-hemolitik streptokoklara bağlı farenjitte etkenin eradikasyonunu sağlayamadıklarından romatik ateş gelişmesi riskini artırırlar. Solunum yolları mukoza bezlerinin salgısına fazla geçen doksisiklin **sinüzit tedavisi**nde kullanılabilir; **kronik bronşitin akut hecmelerinin tedavisi** için de aynı nedenle doksisiklin tercih edilebilir. Diğer tetrasiklinlerin aksine doksisiklin Bacteroides fragilis'e etkilidir ve bu bakterinin kısmen rol oynadığı **karın-içi ve pelvis-içi iltihaplar**da bu ilaç bir aminoglikozidle birlikte kullanılabilir.

Tetrasiklinler aşağıda belirtilen nedenlerden dolayı gebe kadınlarda ve 8 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdırlar. Ancak etkili başka bir ilacın bulunmadığı özel durumlarda son çare olarak kullanılabilirler. Karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan olgularda mümkün olduğu kadar kullanılmamalıdırlar.

TETRASİKLİN TÜRLERİ

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. 8 yaşından yukarı 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



Şekil 20.1 Tetrasiklinlerin kimyasal yapıları.

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. Parenteral müstahzarları Türkiye de artık üretilmemektedir.

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 nisbeten az bozar (bak. s. 249) ve diyare yapma insidensi düşüktür. Diğer tetrasiklinlerden farklı olarak Bacteroides fragilis'in bazı suşlarına ve bazı atipik mikobakterilere de etkilidir.

Ağızdan, erişkinlerde ve 8 yaşından yukarı ve 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.

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) **reversibl vestibüler yan tesir** yaptığından tercih edilmez. Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Yan tesirleri: Tetrasiklinlerin alerjik nitelikteki yan tesirleri seyrek, fakat yalın toksik etkileri nisbeten sıktır.

1. **Gastrointestinal yan tesirleri:** Mide - barsak kanalının tahrişine bağlı olarak, tetrasiklinleri alanlarda **bulantı, kusma, anoreksi ve ishal** sık görülen belirtilerdir. 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. Tetrasiklin'in tahriş edici etkisi diğerlerinden biraz daha azdır.

2. 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; bunlarm sonucu şok ve ölüm olabilir. Minosiklin ve doksisiklin gibi barsaklardan tam veya tama yakın derecede absorbe edilen ve barsak florasını diğer tetrasiklinler kadar bozmayan ilaçlarla da barsakta süperinfeksiyon oluşmaktadır.

İdrar yolu infeksiyonlarmın tedavisi sırasında 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. Gebelere **dördüncü aydan sonra tetrasiklin verilmemelidir;** beşinci aydan itibaren süt dişlerinin ve kalıcı dişlerin oluşması başlar. Ayrıca **bebeklere ve 8 yaşından küçük çocuklara** da tetrasiklinleri vermekten kaçınmak gerekir.

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. Sekizinci yaşa kadar, estetik önemi olan kalıcı ön dişlerin gelişmesi tamamlanmış olmaktadır; onun için bu yaştan 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.

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. Bu yan tesirler, doksisiklin alanlarda nisbeten 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. Fotosansibilizasyon: 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 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 liposolübl bir ilaç olan minosiklin SSS'ne fazla nüfuz edebildiğinden sık olarak bazı santral belirtiler meydana getirebilir. Bu ilacı alanların çoğunda **vestibüler bozukluk belirtileri** (baş dönmesi, bulantı, denge bozukluğu, kulak çınlaması ve ataksi) meydana gelmektedir.

11. **Gebelerde** tetrasiklinler yukarıda belirtilen fötus ile ilgili toksik tesirlerden başka **katabolik asidoz** da yaparlar.

İlaç etkileşmeleri: Tetrasiklinler, penisilinlerle 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. Bir genel anestezik olan metoksifluran ve güçlü diüretikler (etakrinik asid ve furosemid gibi) tetrasiklinlerin nefrotoksisitesini artırırlar; metoksifluranla etkileşme sonucu fatal böbrek bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Oral antikoagülanları potansiyalize ederler. Metal tuzları ile mide-barsak düzeyindeki etkileşmelerine farmakokinetik bölümünde değinilmiştir. Oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilirler ve bu ilaçları alan kadınlarda istenmiyen gebelik insidensini artırabilirler; bu etkileşmenin mekanizmasına 83. Konuda değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. DOKSİSİKLİN MÜSTAHZARLARI:
- Tetradox (Fako): 100 mg'lık tablet. 14 Tablet/kutu.
- Monodoks (Deva): 100 mg'lık kapsül. 8 Kapsül/şişe.
- Doksin (M. Nevzat): 100 mg'lik kapsül. 8 Kapsül/kutu.

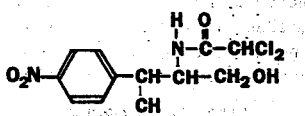
2. TETRASİKLİN FOSFAT MÜSTAHZARLARI:
- Tetralet-500 Kapsül (Fako): 500 mg'lık kapsül. 16 kapsül/kutu.
- Tetra Kapsül (M. Nevzat): 250 mg'lık ve 500 mg'lık kapsüller. 16 kapsül/kutu (ikisi de).
- Devasiklin Kapsül (Deva): 250 mg'lık ve 500 mg'lık kapsüller. 16 kapsül/kutu (ikisi de)
- Diğerleri: Tetramin Kapsül (Adeka)

3. OKSİTETRASİKLİN MÜSTAHZARLARI:
- Terramycin Kapsül (Pfizer): 250 mg'lık kapsül. 16 Kapsül/kutu.
- Terramycin Deri Merhemi (Pfizer): % 3'lük merhem (+ polimiksin B sülfat içerir). 14.2. g/tüp.
- Terramycin Göz Merhemi (Pfizer): % 0.5'lik merhem (+ polimiksin B sülfat içerir). 3.5 g/tüp.
- Geotril Pomat (İ.E): % 3'lük deri merhemi (+ polimiksin B sülfat içerir). 20 g/tüp.
- Polimisin Göz Merhemi ve Polimisin Deri Merhemi (Koçak): Yukarıdakiler gibi.

21. Konu
AMFENİKOLLER

Giriş • Antibakteriyel Spektrum ve Etki Mekanizması • Rezistans • Farmakokinetik Özellikleri • Kullanılışı • Preparatlar • Yan Tesirleri • Etkileşme • Müstahzar Örnekleri •

Bu grupta **kloramfenikol** ve onun yapıca benzeri **tiamfenikol** bulunur. Kloramfenikol, 1947'de Streptomyces venezuelae kültürlerinden elde edilmiş ve 1949'da pazarlanmıştır. Kimyasal yapısı diğer antibiyotiklerin çoğununkine göre basittir. Dikloroasetik asid grubu içeren bir **nitrobenzen türevi**dir. Günümüzde daha ekonomik olduğu için sentez suretiyle elde edilmektedir. Benzen halkasının $-NO_2$ grubu yerine, metilsulfonil (CH_3-SO_2) grubunun getirilmesi sonucu oluşan tiamfenikol'un antibakteriyel spektrumu esas olarak kloramfenikolunkinin aynıdır; mikroorganizmaların çoğuna karşı daha az inhibitör etki yapar.



Kloramfenikol

Kloramfenikol, dört önemli özelliği nedeniyle diğer antibiyotiklerin çoğuna göre **üstünlüğü** olan bir ilaçtır. Bu özellikler geniş spektrumlu oluşu, yan tesir insidensinin düşük oluşu, vücutta dağılımının iyi olması ve fiyatının düşük olmasıdır. Ancak, **çok seyrek de olsa** ölümle sonuçlanan **irreversibl aplastik anemi** yapması bu üstünlükleri üzerine gölge düşürür. Bu nedenle duyarlı bakterilerin yaptığı ve daha etkili veya eşit etkili başka bir ilacı olmayan, yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda kullanılması gereken, fakat hafif ve gelip geçici infeksiyonlarda kullanılması tavsiye edilmeyen bir antibiyotiktir. Ancak belirli bakterilere karşı etkinliğinin yüksekliği ve ucuz oluşu nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde sık kullanılan bir antibiyotiktir. Profilaksi için kullanılması rasyonel bir yaklaşım sayılmaz.

Antibakteriyel spektrumu ve etki mekanizması: Kloramfenikol tetrasiklinler gibi geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. **Gram-pozitif kokuslar** (Strep. pneumoniae, Strep. pyogenes, viridans streptokokları ve Staph. aureus suşlarının çoğu) kloramfenikola duyarlıdırlar. **Gerek aerob ve gerekse anaerob gram-pozitif basiller** de (Nocardia türleri hariç) duyarlıdırlar. **Gram-negatif bakterilerin çoğu** (Neisseria meningitidis, H. influenzae, Corynebacterium diphteriae, Bordetella pertussis, Brucella türleri dahil) duyarlıdırlar. Enterobacteriaceae grubuna giren türlerin duyarlığı değişkendir. **Salmonella ve Shigella türleri, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis (veba etkeni), Campylobacter, Vibrio cholerae** ve **Francisella tularensis** genellikle duyarlıdırlar. Campylobacter fetus, Legionella ve Pseudomonas pseudomallei sadece orta derecede duyarlıdır. Gram-negatif anaerob bakterilerden **Bacteroides fragilis ve diğer Bacteroides'ler**, gram-pozitif anaeroblardan **Clostridium perfringens** oldukça duyarlıdır. Pseudomonas aeruginosa genellikle rezistandır.

Bakteriler dışında kalan diğer patojen mikroorganizmalardan bazıları da kloramfenikola oldukça duyarlıdırlar; bunlar arasında, **riketsiyalar, Chlamydia psittaci, mikoplazmalar, Treponema pallidum** ve **Leptospira'lar** bulunur. İlk iki mikroorganizmaya bağlı infeksiyonlarda doksisiklinden sonra ikinci sıradaki ilaçtır.

Yukarıda belirtilen duruma göre kloramfenikolun antibakteriyel spektrumu **tetrasiklinlerinkine oldukça benzer.** Kloramfenikol ve tiamfenikol, tetrasiklinler gibi esas olarak **bakteriyostatik etkinlik** gösterir. Ancak H. influenzae, Strep. pneumoniae ve N. meningitids gibi önemli bakterilere karşı bakterisiddir.

Kloramfenikol, bakteri ribozomlarının 50S alt-birimine bağlanarak aminoasil t-RNA nın aminoasil ucunun 50 S ribozomal alt-birimi üzerindeki akseptör noktaya (A noktasına) bağlanmasını engeller, böylece amino asidin t-RNA'dan P noktasına bağlı polipeptid zincirine aktarılması (transpeptidasyon olayı) mümkün olmaz, zincir uzayamaz ve protein sentezi reversibl bir şekilde inhibe edilmiş olur. Eritromisin ve diğer makrolid antibiyotiklerle linkozamidler (klindamisin ve linkomisin), bakteri ribozomlarında kloramfenikolun bağlanma noktasının yakınına bağlanırlar; sayılan antibiyotiklerin bağlanma yerleri birişik olduğundan birinin bağlanmış olması diğerlerinin bağlanmasını inhibe eder. Bu nedenle bunlar, kloramfenikolun etkinliğini azaltırlar ve bir arada kullanılmamalıdırlar. Memeli hücrelerinin mitokondriyel ribozomları bakteri ribozomları gibi 70S türü oldukları için kloramfenikol, özellikle eritropoietik hücrelerde, mitokondriyel protein sentezini yüksek dozda bozar.

Rezistans: Bazı bakteri türleri, özellikle Enterobacteriaceae grubundan olanlar, kloramfenikolun ilk çıktığı zamanki duyarlılıklarını aradan geçen süre içinde az veya çok kaybetmişlerdir. Kloramfenikola rezistans oluşmasında en önemli mekanizma, bakteride bir rezistans plazmidinin taşıdığı bir gen tarafından üretimi kontrol edilen **kloramfenikol asetiltransferaz enziminin salgılanmasıdır.** Bu enzim, kloramfenikolu ve tiamfenikolu hidroksil gruplarından asetilleyerek inaktive eder. Asetillenmiş kloramfenikol 50 S ribozomal alt-birimindeki bağlanma yerine bağlanamaz. Bu plazmidlerin, S.typhi'de rezistans oluşmasında rol oynadığı ve Enterobacteriaceae grubu bakterilerde, aynı türden veya farklı türlerden bakteri bireyleri arasında kolayca geçiş gösterdiği saptanmıştır. Diğer bir rezistans oluşması mekanizması bakteri hücre membranının kloamfenikola permeabilitesinin indüklenebilir bir biçimde azaltılmasıdır; bu, ilacın bakteri içine girişine kısmen aracılık eden **membranal kolaylaştırılmış difüzyon mekanizmasının bozulması**na bağlı olabilir. Bunun örnekleri de Enterobacteriaceae grubu bakteri türlerinde gözlemlenmiştir. Başta Staph. aureus olmak üzere, gram-pozitif kokus türlerinin bazı suşları kloramfenikola rezistans kazanmışlardır; bu olay plazmidler aracılığı ile olmakla beraber mekanizması belli değildir.

Farmakokinetik özellikleri: Kloramfenikol ve tiamfenikol, antibiyotiklerin en fazla lipofilik olanlarından biridir. İncebarsaktan % 100'e yakın bir oranda absorbe edilir. Ağızdan alınan süspansiyon şeklindeki müstahzarlarının yapımında kullanılan ve kloramfenikolden farklı olarak acı olmayan inaktif **kloramfenikol palmitat** esterinin barsaktan absorbe edilmeden önce pankreatik lipaz enzimi tarafından hidroliz edilmesi gerekir; bunun sonucu serbest kalan kloramfenikol absorbe edilir. Kloramfenikol rektum mukozasından görece iyi absorbe edilir. Türkiye'de supozituvar şekilleri pazarlanmışsa da, ilacın supozituvardan absorpsiyonunun değişkenliği nedeniyle kullanılmaları tavsiye edilmez. Kloramfenikolun oral veya i.v. uygulanan 1 g'lık dozu, verilişinden 1 - 2 saat sonra 15 - 20 μg/ml'lik doruk konsantrasyon oluşturur. Kloramfenikol 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, glükuronat metabolitine dönüştürülmek suretiyle olur. Bu metabolitin büyük bir kısmı ve verilen dozun yaklaşık % 8'ine eşit miktarda değişmemiş ilaç böbreklerden itrah edilir. Böbrek yetmezliği olgularında önemli ölçüde birikme göstermez ve dozunun ayarlanması gerekmez. Çok az bir kısmı safra içinde itrah edilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozunun ayarlanması gerekir. Kloramfenikol hemodiyalize elverişli değildir.

Eliminasyon yarılanma ömrü 3 saat kadardır. Yenidoğanlarda ve bir aylığa kadar olan bebeklerde karaciğerde glükuronat sentez mekanizmasının ve kısmen de böbrek itrah fonksiyonunun henüz yeterli düzeye çıkmamış olması nedeniyle kloramfenikolun elimınasyonu yavaştır. İki haftanın altındaki bebeklerde yarılanma ömrü yaklaşık 24 saat ve 2 - 4 haftalık olanlarda 12 saat kadardır. Bu nedenle prematüreler ve yenidoğanlar kloramfenikolun toksik etkilerine çok duyarlıdırlar.

Kloramfenikolun parenteral uygulamaya özgü ve suda fazla çözünen süksinat esteri, antibakteriyel etki göstermez; fakat vücutta hidroliz olarak, aktif serbest kloramfenikola dönüşür. Esterin bir kısmı hidroliz edilemeden böbreklerden itrah edilir. Hidroliz hızı bireyler arasında değişkenlik gösterdiğinden i.v. kloramfenikol süksinatın biyoyararlanımı, aynı dozda ağızdan verilen kloramfenikolunkinden bazen daha düşük olabilir. Bu düşüklük kloramfenikol süksinat i.m. uygulandığında daha belirgindir.

KULLANILIŞI

Kloramfenikolun kullanıldığı başlıca klinik durumlar aşağıda gösterilmiştir:

1. Kloramfenikolun, 45 yılı aşkın bir geçmişine karşın önemini hala koruyan kullanılış yeri **Salmonella typhi infeksiyonu (tifo)**'dur. Verilmeye başlandıktan sonra 2 - 5 gün içinde ateş ve diğer hastalık belirtileri gerilemeye başlar, tehlikeli barsak komplikasyonlarını büyük ölçüde önler, ancak ilaç kesildikten sonra nüks oranının yüksek olması ve ilacın myelotoksik etki potansiyeli nedeniyle kloramfenikol ideal bir ilaç sayılmaz. Yakın zamana kadar tifo tedavisinde kloramfenikol en fazla tercih edilen ilaçtı. Günümüzde kloramfenikol bu indikasyonda kullanılmakla beraber, bazı ülkelerde (Hindistan, Pakistan, Güneydoğu Asya, Çin ve Meksika gibi) kloramfenikola rezistan suşların ortaya çıkması nedeniyle özellikle bu bölgelerde **ko-trimoksazol, ampisilin, seftriakson veya fluorokinolonlar** en tercih edilen ilaç olarak kloramfenikolun yerini almıştır. Günümüzde tifo tedavisinde siprofloksasin veya levofloksasin gibi fluorokinolonlar, seftriakson, ko-trimoksazol ve ampisilinin ardından üçüncü sıra ilaç olarak kullanılır. Tifo olgularının bazılarında, hastalık etkeni olan S. typhi suşlarının kloramfenikolu, ko-trimoksazolu ve ampisilini kapsayan **multirezistans** göstermeleri, fluorokinolonları ve bunların kontrindike olduğu çocuklarda ve gebelerde seftriaksonu tifo tedavisinde ön sıraya geçirmiştir. Türkiye yapılan bir çalışmada izolatların % 25'i kloramfenikola rezistan bulunmuştur (G. Kanra, kişisel görüşme, 1997). Klo-

ramfenikol, diğer Salmonella'ların yaptığı sistemik infeksiyonların tedavisinde kullanılabilir; fakat onlara ve S.typhi'ye bağlı **akut gastroenterit** olgularında hastalığı düzeltmeyebilir, dışkı ile bakteri çıkarma süresini kısaltmayabilir ayrıca, iyileşme süresini uzatabilir ve rezistans gelişmesi olasılığını artırır. Bu nedenle, antibakteriyel ilaçların, söz konusu **Salmonella gastroenteritinde** kullanılması bazı yetkililerce tavsiye edilmez. Bu indikasyonda ilaç kullanılacaksa kloramfenikol yerine fluorokinolonlar veya ko-trimoksazol tercih edilir.

Kloramfenikol tedavisinden sonra tifolu hastaların, tedavi edilmeyen hastalardaki gibi yaklaşık % 10'unun **portör durumuna** geçtikleri bildirilmiştir; oysaki yukarıda belirtilen alternatif ilaçlarla tedavi edilenlerde portörlük olasılığı ileri derecede azalır.

Kloramfenikol, tifo tedavisinde erişkinlerde 6 saatte bir ağızdan 1 g dozunda 3-4 hafta süre ile kullanılır. Uygulamaya başladıktan birkaç saat sonra bakteri, kandan ve birkaç günde feçesten kaybolur. Ekseriya 48 saat içinde klinik durumda farkedilir bir düzelme olur. Ateş genellikle 3-5 günde kaybolur. Barsakta Peyer plaklarındaki lezyonların, ortadan kalkması daha geç olur. Bu nedenle ateş düştükten sonra barsak kanaması ve delinmesi olasılığı büyük ölçüde azalmış da olsa vardır. Bir fluorokinolon olan siprofloksasin ise, ağızdan günde 2 kez 500-750 mg dozunda ve daha kısa (14 gün) süre ile kullanılır. Bu ilacın 7-10 gün süre ile verilmesinin bile aynı derecede etkili olduğu bildirilmiştir ve bu nokta denenmektedir. Hastada eğer şok varsa veya bilinç bozulmuşsa, ilk 48 saat boyunca kemoterapiye ilave olarak önce 3 mg/kg i.v. deksametazon verilmesi sonra 6 saatte bir 1 mg/mg dozunda sürdürülmesi ölüm oranını azaltır.

2. Kloramfenikol kan-beyin ve kan-likor engelini en iyi şekilde geçebilen antibiyotiktir. Bu nedenle **H. influenzae menenjitinin tedavisinde** kullanılır; bu bakterinin suşlarının önemli bir bölümü ampisiline rezistans gösterdiği halde, kloramfenikola rezistan suş sayısı düşüktür. Duyarlık testi yapılamıyorsa veya duyarlık testinin sonucu belli olana kadar, iki ilaç birlikte kullanılır; eğer izole edilen suş ampisiline rezistan ise sadece kloramfenikol ile tedavi yapılır. **Neisseria meningitidis veya Strep. pneumoniae'ye bağlı menenjitlerde,** hasta penisilin G'ye alerjikse onun yerine kloramfenikol kullanılabilir. Ancak sefotaksim, seftriakson, sefuroksim gibi sefalosporinler, bu indikasyonda kloramfenikola, artık genellikle tercih edilir. Seyrek görülen **aerob gram-negatif basillere veya stafilokoklara bağlı menenjitlerin** ve Bacteroides fragilis'in rol oynadığı **beyin abselerinin** tedavisinde kloramfenikol, tercih edilen ilaçlardan biridir.

H. influenzae'ye bağlı **epiglottit** ve **selülit** gibi ciddi infeksiyonların tedavisinde tek başına veya penisilin G, ampisilin ve amoksisilinden biri ile birlikte kullanılabilir. Epiglotit durumunda mikroorganizma üretilip ampisiline duyarlı olduğu belirlenene kadar ampisilin (200 mg/kg/gün) ile birlikte kloramfenikol (75-100 mg/kg/gün) verilir; sonuçlara göre kloramfenikol kesilebilir.

3. **Bacteroides fragilis'e etkili** en ucuz antibiyotiktir. Bu bakterinin genellikle aerob gram-negatif basillerle birlikte yaptığı **intra-abdominal veya pelvis-içi infeksiyonların** ve **yaralanmaların tedavisinde** kloramfenikol, bir aminoglikozidle (gentamisin gibi) birlikte kullanılır. Bu indikasyonda kloramfenikolun **alternatifleri** klindamisin, metronidazol ve benzeri nitroimidazol türevleri, sefoksitin, sefotetan, sefmetazol ve tikarsilin+klavulanik asid veya ampisilin+sulbaktamdır. Kloramfenikol ve sayılan ilaçlar, B.fragilis'in rol oynadığı **aspirasyon pnömonisi** (putrid akciğer absesi)'nin tedavisinde de kullanılırlar. Bu indikasyonda penisilin G de etkilidir.

4. **Epidemik tifus, Q ateşi ve benzeri riketsiyal infeksiyonlarda**, doksisiklin birinci sırada tek ilaçtır. Alerji, böbrek bozukluğu, gebelik, hastanın 8 yaşından küçük olması gibi nedenlerle kontrindike ise, onun yerine kloramfenikol kullanılır.

5. Kloramfenikol aköz hümör, corpus vitreum ve gözün tabakalarına iyi nüfuz eden az sayıdaki antibiyotiklerden biri ve en geniş spektrumlusu olduğu için **göz infeksiyonlarında sistemik olarak sık kullanılır.** Gözün yüzeyel lezyonlarında merhem veya solüsyon şeklinde lokal de uygulanabilir.

6. Kloramfenikol bruselloz, tularemi, veba, Listeria ve Ps. pseudomallei (akut melioidozis) infeksiyonlarında geri planda kalan bir alternatif olarak tek başına veya uygun bir ilaçla kombine edilerek, duruma göre, kullanılabilir. **Yersinia enterocolitica sepsisinde** en tercih edilen iki ilaçtan biridir (diğeri aminoglikozidler).

Stafilokoklar ve beta-hemolitik streptokoklar kloramfenikola duyarlı olmakla beraber, bunların yaptıkları infeksiyonlarda daha etkili ve daha güvenilir başka ilaçlar kullanıldığından kloramfenikol tavsiye edilmez. Vankomisine-rezistan Enteroccus faecium infeksiyonunda doksisiklin ile birlikte kullanılabilir.

PREPARATLAR

Kloramfenikol: Kloramfenikol erişkinlerde, çocuklarda ve iki haftalıktan yukarı bebeklerde günde 50 mg/kg dozunda genellikle ağız yolundan kullanılır. Bu doz 6 veya 8 saatte bir verilecek şekilde dörde veya üçe bölünerek uygulanır. Tifo ve paratifo olgularında erişkinlere 6 saatte bir 1 g verilir; tedaviye 14-21 gün devam edilir. Ağır infeksiyonlarda günlük doz hasta kritik dönemi atlatana kadar 100 mg/kg olarak verilir.

Ölümle sonuçlanabilen komplikasyon (gri sendrom)

nedeniyle, kloramfenikol **iki haftalıktan küçük bebeklerde,** olağanüstü durumlar hariç **kullanılmamalıdır.**

Eliminasyonunun büyük ölçüde karaciğerden olması nedeniyle, karaciğer fonksiyonu yetersiz olan hastalarda dozu azaltmak veya doz aralığını uzatmak suretiyle kloramfenikol dozlarının ayarlanması gerekir. Böbrek yetmezliği olgularında, ilave olarak karaciğer bozulmamışsa doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Kloramfenikol palmitat: Kloramfenikolun tatsız bir esteridir. Çocuklara ve bebeklere ağızdan kloramfenikol vermeye özgü süspansiyon şeklindeki müstahzarların yapılması için kullanılır. Dozları kloramfenikol eşdeğeri üzerinden ifade edilir ve onunki gibidir.

Kloramfenikol sodyum süksinat: Suda fazla çözünen bir esterdir; injeksiyonluk müstahzarların yapımı için kullanılır. Vücutta hidroliz edilerek etkin serbest kloramfenikola dönüştürülür. İntramüsküler yoldan biyoyararlanımı, oral uygulama ile olduğundan genellikle daha düşüktür. Sadece intravenöz uygulanması tavsiye edilir. Dozlamı, kloramfenikol için yukarıda belirtildiği gibidir.

Tiamfenikol: Duyarlı mikroorganizma türlerinin çoğuna karşı (Strep. pyogenes, Strep. pneumoniae, Bordetella pertussis ve Shigella sonnei gibi) 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.

YAN TESİRLERİ

1. **Gastrointestinal bozukluk:** Kloramfenikol alanlarda bulantı, kusma, diyare, stomatit ve glossit gibi belirtiler ortaya çıkar. Bunlar çocuklarda daha seyrek meydana gelmektedir. Kloramfenikol ince barsağın yukarı kısmından tamamen absorbe edildiğinden ve feçeste kalmadığından, barsak florasında tetrasiklinlere göre daha yavaş ve az bir değişme oluşturur. Tedaviye başladıktan 5 - 10 gün sonra ağız ve vajinada kandidiyazis oluştuğu bildirilmiştir.

2. **Kemik iliği depresyonu:** Kloramfenikolun kemik iliği üzerinde yaptığı depresyon çeşitli yönlerden farklılık gösteren **iki ayrı şekilde olur. Birinci şekil,** ilacın yalın toksik etkisi sonucu **doza-bağımlı** bir şekilde meydana gelir. Bu nedenle yüksek dozda (örneğin günde 50 mg/kg'ın üstünde) ve özellikle uzun süre bu ilacı alanların büyük bir kısmında görülür. Bu tür toksik etki reversibl'dir ve kemik iliğinde hematopoiezle ilgili kök hücrelerin mitokondriyel ribozomlarında olasılıkla protein sentezinin bozulmasına bağlıdır. Bu toksik etki sonucu **anemi,** retikülosit sayısında azalma, serum demir düzeyinde ve demir bağlama kapasitesinde artma olur. Kemik iliğinin sitolojik incelenmesinde eritroid prekürsör hücrelerde vakuolizasyon, hücre sayısında çoğalma ve myeloid/eritroid öğe oranında yükselme görülür. Anemi ile birlikte **lökopeni ve trombositopeni** de oluşabilir.

Kloramfenikola bağlı kemik iliği depresyonunun **ikinci şekli,** doza ve tedavinin süresine bağımlı olmayan **aplastik anemidir.** Bu, nadir görülen, fakat irreversibl nitelikte olması nedeniyle ölümle sonuçlanabilen ciddi bir komplikasyondur. Bugün için idiyosenkrazi tipinde bir reaksiyon olduğu kabul edilmektedir; genetik predispozisyona bağlı olması olasıdır. Aplastik aneminin bazen ilacın tek bir dozundan sonra, hatta göze lokal uygulanmasından sonra, oluşabildiği bildirilmiştir. Çoğu zaman tedavinin bitiminden haftalarca sonra, ortaya çıkar. Son dozdan iki ayı aşkın bir süre sonra ortaya çıkarsa ölüm oranı artar. Ağır reaksiyon halinde, aplastik anemi tam bir **pansitopeni** şeklinde olur. Bazen aplastik anemi yerine **agranülositoz** meydana gelebilir. Aplastik anemiyi takiben **lösemi** gelişebildiği bildirilmiştir. Aplastik anemin nadir görülmesi nedeniyle insidensini kesinlikle belirlemek mümkün olmamıştır. A.B.D.'de yapılan incelemelerde bu ciddi yan tesirin 1:24.000 ile 1:40.000 arasında değişen oranlarda ortaya çıktığı kestirilmiştir. Türkiyede bir zamanlar oldukça yaygın kullanılmış bir ilaç olmasına karşın bir saptama yoktur.

Kloromfenikolun kemik iliği üzerinde yaptığı depresyon nedeniyle, bu ilaçla tedavi edilen hastalarda, tedavinin başlangıcındaki bazal değerleri saptamak için 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'ın altına düştüğünde ilaç kesilirse ciddi bir granülositopeni oluşmaz. İlaç kesildikten sonra 3 hafta sonra kan bulguları 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 durum-

larda hematolojik laboratuvar incelemeleri mutlaka yapılmalıdır.

Tiamfenikol'un kemik iliğini kloramfenikol kadar bozmadığı ileri sürülmüşse de bunu kanıtlayan karşılaştırmalı bir epidemiyolojik incelenmeye rastlanılmamıştır.

3. **Alerjik reaksiyonlar:** Kloramfenikol seyrek olarak ciltte döküntü, ürtiker ve anjiyoödem şeklinde alerjik belirtilere neden olabilir. Lokal kullanılması sonucu kloramfenikola duyarlık oluşabilir.

4. **Gri sendrom:** Prematüre ve yenidoğanlarda kloramfenikol verildiğinde, bunlarda biyotransformasyon (konjügasyon) ve itrah ile görevli mekanizmaların henüz yetersiz olmasından ötürü hızla yüksek kan konsantrasyonlarına erişilir. Sonuçta akut dolaşım ve solunum depresyonu, hipotermi, kaslarda gevşeme, karında distansiyon, metabolik asidoz ve ciltte gri renk ile kendini gösteren "gri sendrom" denilen durum meydana gelir. Bundan dolayı ilacı 6 aylıktan önce günde 50 mg/kg'ı geçen dozlarda kullanmamak gerekir. Daha önce belirtildiği gibi prematürelerde ve iki haftalıktan küçük bebeklerde kloramfenikol esas olarak kontrindikedir; başka bir olanak yoksa günde 25 mg/kg verilebilir. Gri sendrom ilacı **aşırı dozda alan erişkinlerde de** ortaya çıkabilir.

5. **Herxheimer reaksiyonu:** Tifolu, bruselloz ve sifilizli hastalarda kloramfenikol'un yüksek dozlarıyla tedaviye başlanıldığında vücutta hızlı yok edilen tifo basillerinden açığa çıkan endotoksinlere bağlı dolaşım kollapsı meydana gelebilir. Bu gibi endotoksin şoklarına karşı sistemik glukokortikoid uygulanabilir.

6. **Bağışıklık oluşumunu engelleme:** Kloramfenikol'un çıkışını izleyen yıllarda tifo basilleri henüz rezistans kazanmadıklarından birkaç günlük ilaç tedavisi ile vücutta basilin etkinliği kontrol altına alınabilmekte idi. Bu durum nedeniyle hastalık etkeni, yeterli bir bağışıklık oluşturmaya zaman bulamaz ve hasta tifoya ikinci kez yakalanabilir. Günümüzde tifo basilleri kloramfenikola nisbeten rezistans kazandıklarından, bunların vücutta kontrol altına alınmaları eskisi kadar erken olmamakta ve bağışıklık, tedavi gören hastalarda da oluşmaktadır.

7. Kloramfenikolun deney hayvanlarında **primer immün reaksiyonu** inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun klinik kullanılış sırasında insanda oluştuğunu gösteren bir kanıt yoktur. Ancak insanlarda tedavi dozlarında verilen kloramfenikolun tetanus toksoidinin yaptığı anemnestik nitelikteki **immün yanıtı azalttığı** saptanmıştır. Bu nedenle, aktif immünizasyon (aşı) sırasında kloramfenikol verilmemesi tavsiye edilir.

8. **Nörotoksik etki:** Başağrısı, ruhsal depresyon, delirium veya konfüzyona neden olabilir. Nadir olarak periferik nörit ve optik nöropati yapar.

Etkileşme: Kloramfenikol tedavi dozlarında, karaciğer bazı mikrozomal enzimleri inhibe eder. Bu nedenle, tolbutamid, klorpropamid, siklofosfamid, fenitoin, varfarin ve sözkonusu enzimlerle inaktive edilen diğer bazı ilaçların metabolizması kloramfenikol tarafından azaltılır ve toksisitesi artırılabilir. Varfarin alan hastalarda bu nedenle ve ayrıca barsak florasında K vitamini sentezini azalttığı için kanama riskini yükseltir. Fenitoin, rifampin ve fenobarbital mikrozomal enzimleri indükleyerek kloramfenikolun inaktivasyonunu hızlandırırlar ve kan düzeyini düşürürler. Asetaminofen ise kloramfenikolun inaktivasyonunu yavaşlatır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

KLORAMFENİKOL MÜSTAHZARLARI

1. ORAL MÜSTAHZARLARI:

- Kemicetine Kapsül (Deva): 250 mg'lık kapsül. 24 Kapsül/kutu.
- Kemicetine Süspansiyon (Deva): 5ml'de (bir ölçekte) 125 mg ilaç içeren süspansiyon. 100 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).

2. PARENTERAL MÜSTAHZARLAR:

- Kemicetine Süksinat Flakon (Deva): 1 g'lık viyal. 1 Viyal/kutu (+ 6 ml çözücü).
- Klorasüksinat Flakon (İ.E. Ulagay): 1 g'lık viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü/kutu).

3. POMAD VEYA DAMLA ŞEKLİNDEKİ MÜSTAHZARLAR:

- Kemicetine Dermatolojik Pomad (Deva): % 2'lik pomad. 15 g/tüp.
- Kemicetine Oftalmik Pomad (Deva): % 1'lik pomad. 5 g/tüp.
- Cebenicol (A. İbrahim): % 0.4'lük göz damlası. 5 ml/şişe.

TİAMFENİKOL MÜSTAHZARLARI

1. ORAL MÜSTAHZARLARI

- Tiofen Tablet (Adilna-Sanovel): 500 mg'lık tablet. 16 Tablet/kutu.
- Urfamycin Kapsül (Bilim): 250 mg'lık ve 500 mg'lık kapsül. 16 kapsül/şişe (ikisi de).
- Urfamycin Süspansiyon (Bilim): 100 mg/4 ml'lik süspansiyon. 60 ml/şişe: (+ 4 ml'lik ölçek).

2. PARENTERAL MÜSTAHZARLARI:

- Urfamycin Flakon (Bilim): 500 mg'lık viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü).
- Tiofen Flakon (Adilna-Sanovel): Yukarıdaki gibi.

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, isepamisin, kanamisin, neomisin, paromomisin, viomisin ve sisomisindir. Bunlardan çoğunun 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 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 gösterirler, kimyasal olarak birleşip birbirlerini inaktive ederler.

Grup içindeki üyelerin kimyasal yapılarından başka antibakteriyel etki mekanizmaları, spektrumları ve toksik etkileri de birbirine benzer. Aralarında 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 hücre içine transfer edilirler. Son olay, enerji gerektiren bir olaydır. O nedenle zorunlu anaerobik bakterilere giremezler ve etkisizdirler; fakültatif anaerob bakterilere anaerobik koşullarda etkisizdirler. Bakteri hücresinin, içi negatif olacak şekilde polarize durumda olması, dolayısıyla transmembranal potansiyele sahip olması pozitif yüklü aminoglikozid moleküllerinin bakteri hücresi içine transferini kolaylaştırır. Ortamın pH'sinin düşmesi, hiperosmolaritesi ve cerahat 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 (bak. 16. Konu) belirgindir ve oldukça uzun sürer. (iv) Görece ucuz ilaçlardır. Buna karşılık aşağıdaki **sakıncalara** sahiptirler: (i) Terapötik indeksleri küçüktür; 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 ribozomlarının aminoglikozidlerin primer etki yeri 30S alt-birimleridir; bu alt-birime irreversibl bir şekilde bağlanarak, ribozomlarda protein sentezini inhibe ederler. İnhibisyon, kısmen, sözü edilen bağlanma sonucu protein sentezinin başlaması (initiation) basamağının engellenmesine, kısmen de mRNA molekülü üzerindeki kodonların yanlış okunması nedeniyle yapıları bozulmuş, bir işlevi olmayan anormal proteinlerin sentez edilmesine ve ayrıca ribozomal kompleksin mRNA'dan erken ayrılması sonucu tamamlanmamış anormal proteinlerin oluşmasına bağlıdır. Streptomisin sadece 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 irreversibl olması**, (ii) olasılıkla, yanlış okuma sonucu sentez edilen anormal proteinlerin bakteri-hücre membranında birikerek membranın geçir-

genliğini 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, moleküllerinin polikatyonik özelliği nedeniyle, Ps. aeruginosa'nın dış duvarındaki komşu lipopolisakkarid moleküller 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. **Ps. aeruginosa'ya karşı en fazla etkili olanlar, tobramisin, amikasin** ve **gentamisin**dir. Anaerobik bakterilerde, aminoglikozidlerin bakteri hücresi içine taşınması mümkün olmadığından, onlara karşı etkisizdirler. **Mycobacterium tuberculosis,** aminoglikozidlere oldukça duyarlıdır.

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 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. **Paromomisin,** diğer aminoglikozidlerden farklı olarak Entamoeba histolytica'ya ve barsak parazitlerinden tenyalara karşı etkilidir.

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.

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 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 belirli **aminoglikozid türlerini inaktive eden enzim çeşitleri**nin periplazmik aralığa ve sitoplazmaya **salgılanması**dır. 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 membranında** 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. Zorunlu anaerobik bakterilerde aminoglikozid transportu olamadığı için onlarda doğal rezistans vardır.

(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, zamanla plazmada toksik düzeye erişecek kadar birikebilirler. 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 ka-

TABLO 22.1

Aminoglikozidlerin dozajları ve bu dozajlarla 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 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.

na dönüşlerinin yavaş olması ile ilgilidir. Bu özellik ototoksik 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 dozları **ideal vücut ağırlığı**na (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, 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. Kononun sonunda gösterilen formülle önce hastanın kreatinin klerensi (KL_{kr}) bulunur. Bulunan değerin, normal kimsedeki değerin yüzdesi olarak KL_{kr}'yi 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 kadardır. Bu durumda mg/kg hesabıyla bulunan günlük idame dozu 0.45 ile çarpılarak 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 **eliminasyon yarılanma ömürleri** yaklaşık olarak aynı değerdedir (2-3 saat). Vücutta kalış süreleri uzun olmamakla beraber, **postantibiyotik etkilerinin uzun olması** nedeniyle, ağır olmayan infeksiyonlarda aminoglikozidler günde tek dozla bile etkili olabilirler.

Aminoglikozidlerin tavsiye edilen dozlamları ve bu dozlamlarla oluşan doruk 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 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 **plazma konsantrasyonu ölçülüp izlenmeli**dir.

Hemodiyaliz ve periton diyalizi aminoglikozideri vücuttan önemli ölçüde uzaklaştırır. Hemodiyaliz seanslarından sonra, kaybolan ilaç yerine yükleme dozunun yarısının verilmesi tavsiye edilir. Böyle hastalarda plazma ilaç konsantrasyonu ölçülerek izlenmelidir.

TABLO 22.2

Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda günlük tek doz uygulamasında doz ayarlama[1]

Hesaplanan kreatinin klerensi	Doz (mg/kg)		Doz aralığı
(ml/dak)	Gentamisin ve tobramisin	Amikasin	(saat)
80<	5.0	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.

KULLANILIŞ

Aminoglikozidler **terapötik indekslerinin darlığı ve toksik etkileri**nin (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 yerleşmektedir. 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, günde 3 kezlik uygulamadaki toplam süreye göre daha uzun olur. (ii) Postantibiyotik etkileri (bak. 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 infeksiyonlarının 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, 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 diğerlerinden daha güçlü etki yapar; gentamisine göre daha az nefrotoksiktir. **Netilmisin** de gentamisinden daha az nefrotoksiktir ve olasılıkla ototoksisitesi de daha azdır. **Sisomisin** etkinlik yönünden gentamisine göre terapötik üstünlük göstermez; fakat daha az ototoksiktir. **Kanamisin**'in, gentamisin'e veya diğer aminoglikozidlere herhangibir 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 tedavisi**nde 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 menenjitleri**nde intratekal olarak kullanılması ve **immünosüpresyonlu (nötropenik) hastalardaki gram-negatif septisemi**lerinde kullanılmasıdır. Streptomisin tek başına veya bir tetrasiklinle kombine edilerek **vebanın tedavisi**nde kullanılır. Streptomisin tek veya bir tetrasiklinle kombine edilerek **tularemi tedavisi**nde ve doksisiklin veya duruma göre ko-trimoksazol ile kombine edilerek **bruseloz tedavisi**nde kullanılır.

4. **Spektinomisin,** penisilinaz salgılaması nedeniyle **penisiline-rezistan N. gonorrhoeae** suşlarının yaptığı gonorenin tedavisinde i.m. yoldan 2-4 g'lık tek doz halinde kullanılır. Paromomisin E. histolytica'ya bağlı dizanterinin ve tenya infestasyonlarının tedavisinde ikinci sıra ilaç olarak kullanılabilir (bak. 30 ve 32. Konu).

2. 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 endokarditi profilaksisi için" streptomisin + penisilin G" kombinasyonu kullanılabilir.

Gram-pozitif bir basil olan menenjit ve bakteremide penisilin G veya ampisiline ilave olarak gentamisin kullanılır.

3. Streptomisin; izoniazid pirazinamid ve etambutol ile birlikte **tüberküloz tedavisi**nde kullanılabilir. Ancak tüberküloz tedavisinde artık, üçlü veya dörtlü kombinasyonlarda streptomisin'in yerine, diğer ilaçlar gibi ağızdan uygulanabilen **rifampin** (rifampisin) konulmaktadır. Streptomisinin tüberküloz tedavisindeki yerine 28. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

4. **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 amonyak yapımını azaltarak hepatik komayı önlemek için ağızdan verilir. Ayrıca çeşitli aminoglikozidler, özellikle gentamisin, mide-barsak, ortopedi ve kalp ameliyatlarından önce **yara infeksiyonunu önlemek** için kullanılırlar. Profilaksi amacıyla yapılan uygulamalar perioperatif nitelikte (ameliyat zamanının biraz öncesinden biraz sonrasına kadar olan sürede) ve kısa olmalıdır.

5. Tedavi veya profilaksi amacıyla **lokal kullanılış**: Dış kulak yolu ve konjonktivadaki yüzeyel infeksiyonların tedavisi için aminoglikozidler **merhem veya solüsyon (damla)** şeklinde kullanılırlar; neomisin bu indikasyonlarda tercih edilir. 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 kullanılması tavsiye edilmez. Ciltteki primer veya sekonder **yüzeyel stafilokok infeksiyonları**nda 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 portörlüğü**nün 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 ilacın cilt, göz veya dış kulak yolundaki infeksiyonlarda kullanılmasıyla bakterilerde rezistans oluşmasının teşvik edilmesi genelde sakıncalı bir yaklaşımdır; çapraz-rezistans oluşması nedeniyle neomisin kullanılması da aynı sakıncayı gösterir. 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, aynı solüsyon içinde karıştırılmamalıdırlar; ayrıca böbrek yetmezliği olgularında oluşabilen yüksek kan konsantrasyonlarında aynı etkileşme vücut sıvılarında da meydana gelebilir. Amikasin ve netilmisin, bu tür etkileşmeye, gentamisin ve tobramisinden 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 endokardit**in tedavi veya profilaksisi için kullanılır.

(iv) **"Penisilinaza-dayanıklı penisilin + aminoglikozid** "veya" **sefalosporin + aminoglikozid** (gentamisin, tobramisin veya amikasin)" **kombinasyonları:** Bunlardan ilki **ağır stafilokok infeksiyonları**nın ve ikincisi **ağır Klebsiella infeksiyonları**nın veya ampirik olarak **nozokomiyal pnömoni**nin 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.

Bazı antibiyotiklerin aminoglikozidlerle yaptıkları kombinasyonların sinerjistik değil, antagonistik etkileşme gösterdiği in vitro incelemelerde veya deneysel hayvan infeksiyonlarında saptanmıştır. Bunların klinik önemi belirlenmemiştir. Örnekleri şunlardır: (i) Kloramfenikol ve tetrasiklin, Klebsiella ve streptokoklara karşı streptomisin'in etkinliğini azaltırlar. (ii) Kloramfenikol, Proteus mirabilis'e karşı gentamisin'in etkinliğini azaltır.

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. Bakterisid etki yapar. Özellikle Enterobacteriaceae grubu (E. coli, Klebsiella, Aerobacter vb.) bakteriler ile Pseudomonas aeruginosa gibi gram-negatif basiller ve penisiline- ve metisiline-dayanıklı Staph. aureus suşları üzerinde etkilidir. Antipsödomonal penisilinlerle kombine edildiğinde, Proteus türleri ve Pseudomonas üzerinde, sinerjizma nedeniyle daha güçlü etkinlik gösterir. Sayılan bakterilerin hepsi in vitro koşullarda gentamisin'in 6 µg/ml'den daha düşük konsantrasyonları ile inhibe edilirler. Bu konsantrasyon serumda, bir kezlik mutad doz olan i.m. 1.5 mg/kg gentamisin ile elde edilir. 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 serumdaklnden 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 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. Lokal uygulamaya özgü %0.3'lük oftalmik solüsyonu veya merhemi ve %0.1'lik cilt merhemi veya kremi vardır. Toksisitesinin fazlalığı ve terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda dozunun ayarlanması ve mümkünse serumdaki düzeyinin izlenmesi gerekir.

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. Ripampisin, pirazinamid ve etambutol gibi oral yoldan alınan 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.**

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 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. Koliform bakteriler ve Proteus'lar üzerinde daha az etkilidir. Deney hayvanlarmda ototoksik ve nefrotoksik etkileri gentamisininkine göre zayıf bulunmuştur. İnsanlarda nefrotoksik etkisi gentamisininkine göre daha düşüktür; fakat ototoksik etkileri arasında fark yoktur.

Sekiz saatte bir 1-1.5 mg/kg dozunda i.m. veya i.v. kullanılır. 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 tara-

fından 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 i.m. veya i.v. verilir. Bu doz üçe veya ikiye bölünerek 8 veya 12 saatte bir uygulanır.

Netilmisin: Sisomisin'den türetilen yarı-sentetik yeni bir aminoglikozid antibiyotiktir. Kimyaca N-etilsilsisomisin'dir. 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.

Kanamisin ve sisomisin: Türkiyede pazarlanmamış aminoglikozidlerdir. Özelliklerine Kitabın 7. Baskı 1. Cildinden değinilmiştir (bak. s. 770 ve 771).

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. 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 (bak. 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 (bak. 9.Baskı 1. Cilt, s.265).

YAN TESİRLERİ

Bütün üyelerin, değişik derecede olmak üzere üç önemli **ortak toksik tesirleri (nefrotoksik, ototoksik ve nörotoksik tesirleri)** vardır. Bunlar **doza-bağımlı yalın toksik etkiler**dir. İlk iki toksik etki bakımından terapötik indeksleri oldukça küçüktür ve bunlar nisbeten sık 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 membranı ile lizozomlarını bozarlar. Buna bağlı olarak idrarda N-asetil-β-glukozaminidaz itrahı artar (enzimüri). İdrarda bu enzimin belirmesi nefrotoksik etkinin habercisidir; bu enzim 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 **reversibl 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 **neomisin**dir. 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), artık kullanılmayan bir genel anestezik olan metoksilfuran 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 varlığında da nefrotoksik etkinlik artar.

2. Ototoksik etki: Aminoglikozidler iç kulağın endolenfinde ve perilenfinde birikirler, bu sıvıların elektrolit dengesini ve 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) zedelerler ve yokedebilirler. İşitme organının zedelenmesi kohleanın taban kısmında bulunan ve yüksek frekanslı sese duyarlı olan tüylü hücrelerden başlar. Ototoksik tesirlerin önemli bir niteliği, ilaca maruz kalma uzarsa **irreversibl olmas**ıdır. 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 (yaş>60) bu ilaçların ototoksik etkisine daha yatkındır.

Aminoglikozidlerden kanamisin, amikasin, neomisin ve paromomisin 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; 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** yaparlar. Motor sinir ucundan asetilkolin salıverilmesinin azaltılmasına ve kavşaksonrası 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. Daha yeni bir ilaç olan 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.

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.

4. Diğer yan tesirler: 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.

TABLO 22.3

Böbrek yetmezliği olan hastalarda bazı aminoglikozidlerin idame dozlarının serum kreatinin düzeyine göre ayarlanması[1]

Antibiyotik	Normal kimsede Bir kezlik doz (i.m. veya i.v.)	Böbrek hastasında 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
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

1. Streptomisin bu çizelgeye uymaz, onun dozlamı başka bir çizelgeye göre saptanır.

Ağızdan uygulandıklarında diyare en sık görülen yan tesirdir. Psödomembranöz kolit bildirilmiştir; fakat paranteral verişlişle olmaz. Uzun süren oral neomisin tedavisi spru-benzeri reversibl 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 arasındaki aralığın dar olması ve (iv) nefrotoksik etkilerinin bulunması,

Böbrek hastalarında aminoglikozid dozlamının ayarlanmasına ait bazı formüllere ve nomogramlara Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 775-776). Doz ayarlama Tablo 22.3'deki çizelgeye göre de yapılabilir.

Son olarak, vurgulanması gereken bir nokta, yukarıda atıf yapılan dozlam ayarlama yöntemlerinin, esas olarak hastanın **böbrek yetmezliğinin** (ve dolayısıyla **serum kreatinin düzeyinin**) **stabil olduğu durumlarda geçerli olmasıdır.** Yetmezliğin derecesi 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. GENTAMİN SÜLFAT MÜSTAHZARLARI:

- Genta Ampul (İ.E. Ulagay): 20 mg/1 ml'lik, 40 mg/1 ml'lik ve 80 mg/2 ml'lik ampuller. 1 Ampul/kutu (üçü de).
- Garamycin Ampul (Eczacıbaşı): Genta ampulu gibi.
- Gentamin Ampul (Fako): Yukarıdakiler gibi.
- Gentasilin Ampul (Nobel) ve Gentomisin Ampul (Deva) Yukarıdakiler gibi.
- Gentreks Ampul (Bilim): 40 mg'lık, 80 mg'lık, 120 mg'lık ve 160 mg'lık ampuller. 1 Ampul/kutu (dördü de).

2. TOBRAMİSİN SÜLFAT MÜSTAHZARLARI:

- Nebcin Ampul (Lilly): 20 mg/2 ml'lik ve 80 mg/2 ml'lik ampuller. 1 Ampul/kutu (ikisi de).
- Tobel Ampul (Nobel): 20 mg/2 ml'lik ve 80 mg/2 ml'lik ampuller. 1 Ampul/kutu (ikisi de).

3. AMİKASİN SÜLFAT MÜSTAHZARLARI:

- Mikasin Ampul (Abfar): 100 mg/2 ml'lik, 250 mg/2 ml'lik ve 500 mg/2 ml'lik ampuller. 1 Ampul/kutu (üçü de).
- Amiklin Ampul (Bristol-MyersSquibb): 500 mg/1 ml'lik ampul 1 Ampul/kutu.
- Amikozit Flakon (Eczacıbaşı): 100 mg'lık ve 500 mg'lık viyaller. 1 Viyal (+ 2ml çözücü) (ikisi de).

4. NETİLMİSİN SÜLFAT MÜSTAHZARLARI:

- Netromycine Ampul (Eczacıbaşı): 50 mg'lık, 150 mg'lık ve 500 mg'lık ampuller. 1/ Ampul/kutu (üçü de).

5. STREPTOMİSİN SÜLFAT MÜSTAHZARLARI:

- Streptomycin Sulfate (Atabay), Streptomycine (İ.E.), Hepsi 1 gr'lık (kuru toz içeren) viyal. 1 viyal/kutu (+ 2 ml çözücü).
- Strep-Deva (Deva): 0.5 g'lık viyal/kutu (+ 2 ml çözücü).

B. LOKAL KULLANILANLAR

1. Gentamisin sülfat içerenler:

- Genta Damla (İ.E.): % 0.3'lük göz ve kulak damlası. 5 ml/şişe.
- Gentagut Damla (Bilim): %0.3'lik göz ve kulak damlası. 5 ml/şişe.
- Getamisin Damla (Deva): % 0.3'lük göz ve kulak damlası. 5 ml/şişe.
- Gentagut Pomad (Bilim): % 0.5'lik göz merhemi 3 g/tüp (+ damlalık).
- Gentaderm (Toprak): % 0.1'lik cilt merhemi. 15 g/tüp

2. Neomisin sülfat içerenler:

- Cebemyxine Göz Damlası (A. İbrahim). Ml'de 3400 ünite neomisin sülfat ve 10.000 ünite polimiksin B sülfat içeren göz damlası. 5 ml/şişe.
- Thiocilline Göz Pomadı (A. İbrahim): Ml'de 5 mg neomisin sülfat ve 500 ünite basitrasin içeren göz merhemi. 5 g/tüp.
- Neosporin Damla (GlaxoSmithKline): Ml'de 1700 Ünite neomisin sülfat, 5000 ünite polimiksin B sülfat ve 250 ünite gramisidin içeren göz damlası. 5 ml/şişe.
- Thiocilline Deri Pomadı (A. İbrahim): Ml'de 20 mg neomisin sülfat ve 2.000 ünite basitrasin içeren cilt pomadı. 5 g/tüp.
- Thiocilline Yara Tozu (A. İbrahim): Gramında 3.3 mg neomisin sülfat ve 250 ünite basitrasin içeren pudra. 10 g/tüp.

3. Tobramisin sülfat içerenler:

- Tobrased Damla (Bilim): % 0.3'lük göz damlası 5 ml/şişe.
- Tobrased Merhem (Bilim): % 0.3'lük göz merhemi. 3.5 g/tüp.
- Tobrex Damla ve Pomad (Alcon): Yukarıdakiler gibi.

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, rifampin (rifampisin) ve rifamisin sodyum gibi rifamisinler, vankomisin, teikoplanin ve fusidik asiddir. Rifampin 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 sefalosorinlere ve klindam) daha önceki bölümlerde değinilmiştir.

Bu konunun son bölümü **polipeptid yapılı antibiyotiklere** ayrılmıştır.

I. Antistafilokokal İlaçlar

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 rifampin** (diğer adıyla **rifampisin**) adını taşıyan 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 kullanılan bir ilaçtır. Rifampin ise özellikle tüberküloz tedavisinde, ayrıca antistafilokokal ilaç olarak ve diğer bazı indikasyonlarda yaygın olarak kullanılan önemli bir ilaçtır.

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, rifampin, gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir ve esas olarak ağızdan kullanılır. Rifampin'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.

Rifampin (rifampisin)

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 me-**

nengitidis'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 nisbeten yavaştır. Rifampin, 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 göstermesidir. Bu nedenle bazı immünizasyon yöntemleri sırasında kullanılırsa immünite oluşmasını azaltabilir.

Farmakokinetik özellikleri: Rifampisin esas olarak ağızdan kullanılır; parenteral kullanılışı halen deneme dönemindedir. Mide-barsak kanalından çabuk ve tam olarak absorbe edilir; ancak karaciğerde **ilk geçişte kısmen eliminasyon**a 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 iki 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 nisbeten 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 menenjik salgınları sırasında asemptomatik portörlerin tedavisi:** Bu amaçla 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 portör olarak kabul edilip bu uygulamaya tabi tutulurlar. Menengokokal menenjit olgularının **tedavisinde kullanılmamalıdır;** çünkü terapötik etki gücü penisilinlerinkine göre düşüktür ve daha da önemlisi, bakteride çabuk rezistans oluşturur. Rifampisin **H. influenzae menenjiti** sırasında hasta ile yakın temasta bulunan 6 yaşından küçük çocuklarda profilaksi amacıyla kullanılır. Dozlam yukarıda menenjit durumunda belirtildiği gibidir.

(ii) **Penisilinaz-salgılayan stafilokokların veya metisiline-rezistan stafilokokların ya da özellikle, metisilin + gentamisin'e dayanıklı mültipl 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 rifampin, 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,** rifampin ile **trimetoprim** 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 + rifampin 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 doz iki katına çıkarılır; olanak varsa 900 mg rifampin 500 ml izotonik glukoz solüsyonu içinde iki saat süren i.v. infüzyonla her gün uygulanır.

(iii) **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.

(iv) **Eritromisin'e rezistan Legionella pneumophila infeksiyonunun tedavisi:** Seyrek görülen ve pnömoni şeklinde seyreden bu hastalıkta rifampin, **eritromisin ile** kombine kullanılır.

Rifampisin'in **yan tesirleri**nden ve bazı ilaçlarla yaptığı önemli **etkileşmeler**den 28. Konuda sözedilmiştir. Rifampin, teratojenik etki potansiyeli nedeniyle **gebelerde kullanılmamalıdır.**

VANKOMİSİN

Streptomyces orientalis'ten elde edilen, yaklaşık 3.300 dalton molekül ağırlıklı kompleks bir glikopeptiddir; açık kimyasal formülü belli değildir. 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 mültipl-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. Mekanizması tam olarak belli değildir. Bakteride bağlanma yerinin bozulmasına (örneğin pentapeptid yan zincirinin ucundaki bir D-alanil rezidüsü yerine D-laktat veya D-serin geçmesi gibi), vankomisini bağlayan alternatif bağlanma yerlerinin gelişmesine veya penisilin bağlayan proteinlerin aşırı derecede oluşmasına ve peptidoglikan prekürsörleri bağlamak için vankomisin ile yarışmasına bağlı olabilir. 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. VRE infeksiyonlarında 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) 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 (mülti-rezistan stafilokok infeksiyonları) vankomisin ile tedavi yapılır. Mültipl 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 enterokokları**n 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) Penisilinlere alerjik kimselerde, **profilaksi yapılması gereken durumlarda** da onlar yerine **vankomisin** kullanılabilir.

Sistemik infeksiyonların tedavisi için vankomisin böbrek fonksiyonu normal olan erişkin hastalarda **intravenöz olarak 12 saatte 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 irreversibl 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.

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 cerrahi ve kardiyovasküler cerrahi girişimlerinden önce **profilaksi amacıyla** uygulanabilir.

Mutad dozu i.v. veya i.m. 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 nisbeten sık görülen yan tesirleridir. İntravenöz injeksiyonunun, vankomisinden farklı olarak, kızarık boyun sendromu yapmadığı bildirilmiştir.

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 ribozomlarda 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 **stafilokoklar**dır. 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 kullanılmaz. Metisiline-rezistan veya mültipl rezistan stafilokok infeksiyonlarında kullanılabilir. Bu durumda rifampin, 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.

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 nisbeten geniş olan penisilin G, antipsödomonal 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.

5 - NİTROİMİDAZOL'LAR

METRONİDAZOL

Metronidazol, 1959 yılında Trichomonas vajinitinin tedavisi için çıkarılmış olan ve belirli protozoonlar 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.

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 bu üç ilacın 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 nisbeten ufak moleküllü ve iyonize olmayan **fazla lipofilik bileşikler**dir. Bütün bakteri ve diğer mikroorganizma hücrelerine pasif difüzyonla kolayca girebilirler. Bunlara duyarlı olan hücrelerin ortak özelliği, anaerobik ve düşük redoks potansiyelli olmaları ve elektron-taşıyıcı proteinler **(ferredoksin-benzeri proteinler** gibi) içermeleridir. Bu proteinler, hücre içinde, nitroimidazolların nitro grubunu enzimatik-olmayan bir kimyasal reaksiyonla indirgeyerek onları etkin (toksik) ara metabolitlere veya serbest radikallere dönüştürürler. Bu radikaller duyarlı bakteri ve protozoon hücresinin DNA'sına bağlanıp DNA sentezini inhibe ederek 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 (tükenmesi) 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 ve diğer Clostridum'ların çoğu olmak üzere) nitroimidazollara çok duyarlıdırlar. Bacteroides'lerde rezistans gelişmesi çok yavaş olmaktadır.

Sözü edilen bakteriler, nitroimidazol-olmayan diğer anti-anaerobik ilaçların ancak daha 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 (H. 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 (bak. 30. Konu).

Aerobik bakterilere ve diğer mikroorganizmalara etkisizdirler. Bunun nedeni olasılıkla, aerobik bakterilerde redoks potansiyelinin düşük olmasıdır.

Farmakokinetik özellikleri: Nitroimidazollar fazla lipofilik bileşiklerdir; en fazla lipofilik olanı tinidazoldur. Mide-barsak kanalından çabuk ve aşağı yukarı tam olarak absorbe edilirler. Metronidazol'un oral ve rektal uygulanması ile elde edilen kan düzeylerinin, **i.v. injeksi-**

yondan sonra oluşana yakın olduğu saptanmıştır. Vajinadan az absorbe edilir. 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 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.

Tinidazol, 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. Postoperatif infeksiyonların profilaksisi için ameliyattan 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.

Bu ilaçların kullanıldığı **başlıca infeksiyonlar şunlardır:**

(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 **postoperatif peritonit ve yara infeksiyonlarının profilaksisi.** Bu amaçla i.v. veya rektal olarak kullanılabilirler. Genellikle bir aminoglikozid ile kombine edilirler. Pelvis içindeki ameliyatlarda da profilaktik olarak kullanılabilirler.

(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:** Vincent gingivostomatiti, periodontit ve apikal infeksiyon gibi durumlarda küçük dozda (örneğin günde 750 mg metronidazol) ağızdan uygulanır. AIDS hastalarında ortaya çıkan bu infeksiyonlara da etkilidir.

(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:** Metronidazol, Clostridium difficile'ye bağlı olarak, çeşitli antibiyotiklerle tedavi sırasında 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 (bak. 95. Konu).

(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.

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 reversibldir. Reversibl 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 nedeniyle gebelerde kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınmak 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 membranının 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 konakçı hücreleri üzerinde de toksik etkisi vardır. Konakçı 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 ve E. coli 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 etki**ye şahiptir. 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 edilemez. 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 **başlıca iki önemli kullanılış** yeri vardır: i) En yaygın kullanılış yeri, göz, cilt, bronşlar, dış kulak yolu ve vücut boşluklarının gram-negatif basillere (özellikle Pseudomonas'a) bağlı infeksiyonlarında merhem, toz, aerosol veya solüsyon şeklinde lôkal kullanılmasıdır. ii) Ayrıca, 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.

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. Kullanılış yerleri polimiksin B'ninkilere benzer. Onun gibi, özellikle rezistan Pseudomonas aeruginosa infeksiyonlarının tedavisinde alternatif ilaç olarak terapötik değeri vardır.

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. Ciddi infeksiyonlarda, i.v. olarak etkinliği daha fazla olan polimiksin B sülfat, kolistimetat'a tercih edilir. İntramüsküler verilişte ise kolistimetat daha az ağrı yaptığı için polimiksin B sülfat'a tercih edilir.

Kolistin ve kolistimetat yan tesirleri bakımından polimiksin B'ye benzerler.

Diğer antimikrobikler: Son yıllarda geliştirilen ve yapıca diğerlerine benzemeyen bir ilaç oksazolidinon türevi olan **linezolid**'dir. Mültipl rezistan Staph. aureus ve diğer gram-pozitif kokus infeksiyonlarına karşı son deneme dönemindedir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. RİFAMPİSİN MÜSTAHZARLARI

- Bak. 28. Konunun sonu.

2. RİFAMİSİN SODYUM MÜSTAHZARLARI:

- Rifosin Ampul (Aventis): 125 mg/1.5 ml'lik ve 250 mg/3 ml'lık ampul, 1 Ampul/kutu (ikisi de).
- Rifocin Kulak Damlası: (Aventis): % 1'lik otik solüsyon. 10 ml/şişe.
- Rifetem Ampul (İ.E.): Önceki gibi.
- Rifetem Göz Damlası (İ.E.): % 1'lik göz damlası. 5 ml/şişe.
- Rifetem Kulak Damlası (İ.E.): % 1'lik otik solüsyon 10 ml/şişe.

3. VANKOMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Vancocin CP (Lilly): 500 mg'lık ve 1 g'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü) (ikisi de).
- Vankomisin HCl (Abbott): Yukardaki gibi.

4. TEİKOPLANİN MÜSTAHZARLARI:

- Targocid (Aventis): 200 mg ve 400 mg teikoplanin eşdeğeri ilaç içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü ampulu) (ikisi de).

5. FUSİDİK ASİD MÜSTAHZARLARI:

- Fucidine Krem ve Pomad (A. İbrahim): % 2'lik krem ve pomad. 15 g/tüp (ikisi de)

6. MUPİROSİN MÜSTAHZARLAR:

- Bactroban (Fako): %2'lik pomad. 15 g/tüp.

7. METRONİDAZOL MÜSTAHZARLARI:

- Flagyl Tablet (Eczacıbaşı): 500 mg'lık kaplı tablet. 20 Tablet/kutu.
- Flagyl Süspansiyon (Eczacıbaşı): 5 ml'de 125 mg ilaç içeren pediyatrik oral süspansiyon. 120 ml/şişe.
- Flagyl Enjektabl (Eczacıbaşı): 100 ml'de 500 mg ilaç içeren i.v. infüzyon solüsyonu. 1 Şişe/kutu.
- Metrajil (Mulda): 250 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Nidazol İV Solüsyonu (İ.E. Ulagay): Önceki gibi.
- Nidazol Tablet (İ.E.): 250 mg'lık ve 500 mg'lık filmtabletler.
- Nidazol Süspansiyon (İ.E. Ulagay): 5 ml'de 50 mg ve 200 mg ilaç içeren oral süspansiyonlar (ilki pediyatrik). 100 ml/şişe (ikisi de).

8. ORNİDAZOL MÜSTAHZARLARI:

- Biteral Tablet (Roche): 250 mg'lık tablet. 20 tablet/kutu.
- Biteral 500 mg Ampul (Roche): 500 mg/3 ml'lık ampul (i.v. infüzyon için). 1 Ampul/kutu.
- Ornidal Tablet (Fako): 250 mg'lık filmtablet. 4 ve 20 Tablet/kutu.
- Ornitop Tablet (Toprak) ve Ornisid Tablet (A. İbrahim): Önceki gibi. 20 Tablet/kutu.

9. TİNİDAZOL MÜSTAHZARLARI:

- Fasigyn Tablet (Pfizer): 500 mg'lık tablet. 4 Tablet/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 ·

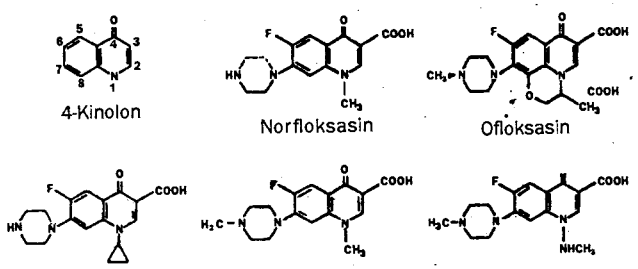
Fluorokinolonlar, **6-fluoro-4-kinolonkarboksilik asid türevleridir.** Nerdeyse hepsi, 7 numaralı karbon atomuna bağlanmış bir piperazin halkası içerirler. Esas olarak, 1, 5, 7 ve 8 numaralı karbon ve/veya piperazin halkası üzerindeki substituentleri değiştirmek suretiyle birçok fluorokinolon ilaç türü üretilmiştir. Bunlardan halen en fazla incelenenler siprofloksasin, ofloksasin, onun L-izomeri olan levofloksasin, norfloksasin, enoksasin, pefloksasin, fleroksasin ve lomefloksasin'dir. Bunlar ilk kuşak fluorokinolonlar sayılır. Bunlardan sonra daha yeni üyeler olan sparfloksasin, grepafloksasin (ilki siprofloksasinin 5-metil 8-fluoro ve ikincisi 5-amino türevidir), klinafloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin ve travofloksasin çıkarılmıştır. Bazılarında streptokoklara ve anaeroblara karşı etkinlik artırılmıştır. Sistemik infeksiyonlara karşı en sık kullanılan fluorokinolon çok sayıda patojen mikroorganizmaya etkili olması ve en fazla denenmiş olması, nedeniyle siprofloksasindir. Türkiyede halen siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, norfloksasin, pefloksasin ve lomefloksasin olmak üzere yedi fluorokinolon pazarlanmıştır.

Moleküllerinde 8 numaralı atom genel olarak karbon, fakat enoksasin ve pipemidik asidde azottur. 6 numaralı pozisyonda fluor bulunması gram-pozitif bakterilere karşı etkinlik sağlar. 7 numaralı karbona bağlı piperazin halkası gram-negatif bakterilere karşı etkinliği artırır. Molekülün karboksil grubu ve keto grubu (olasılıkla enol şekline geçerek) Ca^{2+} ile bağlanma sağlar ve böylece ilacın gram-negatif bakterilerin dış duvarından içeri geçişini kolaylaştırır.

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 enterocolita 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. (iii) Metisiline-rezistan ve beta-laktamaz üretenler dahil **Staph. aureus suşları,** (Streptokok türlerine karşı etkinlikleri, sparfloksasin, siprofloksasin, levofloksasin gatifloksasin, klinafloksasin ve grepafloksasin hariç, zayıftır.). (iv) **Chlamydia** trachomatis ve Mycoplasma pneumoniae. (v) **Mycobacterium tuberculosis** ve diğer mikobakteriler.

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 S. pneumoniae dahil streptokoklara etkin-



Şekil 25.1. 4-Kinolon'un ve bazı fluorokinolonların kimyasal yapıları.

likleri, yukarıda spektrum kısmında sayılan ilaçlar hariç yetersizdir. Bacteroides'ler gibi **anaeroblara karşı,** sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, klinafloksasin ve trovafloksasin 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 bu tür yerleşim gösteren duyarlı patojenlere de etkilidirler.

Etki mekanizması: Fluorokinolonlar bakterilerin sitoplazması içine girerek, DNA'yı negatif supersarmal (supercoil) durumuna getiren ve **DNA jiraz** enzimini ve **topoizomeraz IV**'ü inhibe ederler ve böylece bakteri kromozomlarının birbirinden ayrılmasını, DNA replikasyonunu ve DNA transkripsiyonunu bozarlar; ayrıca DNA'yı zedelerler. Bakterilerin çoğunda primer etki yerleri DNA jirazdır. Bu ilaçlar adıgeçen jiraz enziminin alfa 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-zinciri (ipliği) ileri derecede burulmuş ve ayrıca, kıvrılmış durumdadır. Burulma sonucu DNA, pozitif supersarmal haline geçer; supersarmal şeklinde olma ve kıvrılma, DNA molekülünün işgal ettiği mekanı küçültür; açılmış durumda yaklaşık 1300 μm uzunluğunda olan DNA çift - zincirinin bakterinin yaklaşık 2 μm^3'lük iç hacmine sığması böylece mümkün olur. Öte yandan **burulmuş durumdaki DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu,** DNA zincirleri (iplikleri) bu olayların meydana geleceği bölgede birbirinden geçici olarak ayrılmadığı takdirde mekanik olarak mümkün değildir. Ancak, bir halatı oluşturan ip demetlerinin halatın ortasında bir yerde birbirinden ayrılması durumunda olduğu gibi, ayrılan zincirler özel bir işleme tabi tutulmazlarsa ayrılma noktasının önünde, aşırı burulma veya özel bir deyimle varolan pozitif supersarmallaşmada daha da artma **(supercoiling)** olur ve bu, mekanik engeli daha da artırır. Bu durumu önlemek ve DNA zincirinin replikasyon ve transkripsiyonuna olanak vermek için, bu iki olayın zincir üzerinde ilerlemesine parelel olarak **DNA jiraz, iki zinciri de kırar,** onlara negatif sarmallaşma sağlamak suretiyle zincirlerin yerel olarak replikasyonunu veya transkripsiyonunu mümkün kılar; sonra kırılan yeri yeniden kaynatır ve yeniden pozitif süpersarmallaşma sağlar. Enzim bunun için gereken enerjiyi, ATP'den sağlar. Fluorokinolonlar, DNA jirazın bu işlevleri yaparken DNA ile oluşturduğu kompleksi stabilize eder ve enzimi çalışamaz hale getirir. **Topoizomeraz IV** ise replikasyon sırasında oluşan yeni ("yavru") DNA molekülllerinin birbirine sarılmasını sağlar. Bu enzimi inhibe eden fluorokinolonlar bu olayı engellemek suretiyle de replikasyonu durdururlar. Bu enzim, gram-pozitif duyarlı bakterilerde fluorokinolonların primer etki yeridir.

Fluorokinolonların etkisine maruz kalan bakteriler bölünemezler, anormal şekilde uzayarak ölürler. Bazılarının (siprofloksasin ve ofloksasin gibi) ayrıca bakteri sitoplazma membranının zedeledikleri ve hücre içeriğinin dışarı kaçmasına neden oldukları ileri sürülmüştür. Bu iki ilaç diğer fluorokinolonlardan daha güçlü anti-bakteriyel etkinlik gösterirler. İnsan hücrelerinin çekirdeğinde DNA jiraz yoktur; aynı işlevi yapan ve bu enzime benzeyen başka 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 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-basamaklı 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 fluorokinolonlara rezistans gelişmesinde rol oynar ve bunun neden olduğu rezistans genellikle düşük derecede olur. Bu tür mutasyon seyrek olarak görülür (1: 10^9 >). 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 membran porini**nin (OmpF proteininin) (bak. 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 oluştuğu şimdiye kadar bildirilmemiştir. Bu durum, rezistansın bakteri hücreleri ve türleri arasında yayılmasını kısıtlar. Bir fluorokinolon türevine karşı rezistans kazanan bakteri, 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 (multipl rezistans) gelişebilir.

Ps. aeruginosa dahil birçok bakteri türünde membranda 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 absorbe edilirler ve çoğu ağız yolundan kullanılırlar. Norfloksasin hariç diğerlerinin gastrointestinal absorpsiyon oranı % 60'ın üstündedir. Norfloksasin için bu oran % 30-40 kadardır. Fleroksasin, 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 2-4 saat (siprofloksasin için 4 saat, lomefloksasin için 2 saat) önce veya en az 2 saat sonra alınmalıdır. Halen **parenteral (intravenöz) kullanılan** 4 fluorokinolon vardır: siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve fleroksasin. 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 reversibl bağlanırlar. Plazma proteinlerine fazla bağlanmazlar ve bağlanma oranları % 14 ile % 51 arasındadır. 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** 2 L/kg'ın genellikle üstündedir. Dağılım hacmi en düşük olan ofloksasin ve en yüksek olan grepafloksasin ve sparfloksasindir (4 L/kg). Son iki ilacın plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%50>).

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 yapay 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 bak. 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 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, fleroksasin, lomefloksasin ve norfloksasin karaciğerde fazla bir değişmeye uğramaksızın böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tübüler salgılama suretiyle itrah edilirler. Asidik ilaçların tübüler salgılanmasını inhibe eden probenesid, böbrekten itrah suretiyle elimine edilen fluorokinolonların itrahını belirgin şekilde yavaşlatır ve serum konsantrasyonlarını yükseltir. 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; bu ilacın büyük bir kısmı değişmeden böbreklerden itrah edilir. **Ofloksasin** ve **levofloksasin** vücutta en az metabolize edilen fluorokinolondur ve bu ilaçların büyük kısmı böbreklerden değişmeden itrah edilir. **Norfloksasin, ofloksasin** ve **levofloksasin**'in **idrardaki konsantrasyonu**, plazmadakinin 300-400 katına eşit veya daha fazladır; bu nedenle bu fluorokinolonlar idrar yolu infeksiyonlarında tercih edilir. 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 al-

tında 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	Gatifloksasin ve lomefloksasin
9-12 saat arası	Fleroksasin, pefloksasin ve grepafloksasin (5-12 saat)
Daha uzun olan	Sparfloksasin (21 saat)

Kullanılış

Başlangıçta belirtildiği gibi, halen Türkiyede yedi fluorokinolon ilaç pazarlanmıştır. 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 sağlarlar ve nüks oranı daha düşük olur; tedavi sonunda portörlük kalmasına yol açmazlar (bak. 21. Konu). Salmonella typhi, portörlerinde eradikasyon sağlarlar. Enterotoksijenik E. coli ve Shigella türlerinin rol oynadığı **turist diyaresi**nin 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, ko-trimoksazol ile kıyaslanabilir derecede etkilidirler. Ancak hasta gebe ise kullanılmamalıdırlar. Kronik idrar yolu infeksiyonunun **akut nüksleri**ni **önleme**de yararlı olabilirler. Prostat salgısında sıklıkla E. coli izole edilmiş olan bir grup **prostatit olgusu**nda 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 servisit**te kullanabilirler; pelvik inflamatuvar hastalıkta klindamisin ya da metronidazol gibi bir antianaerobik ilaç 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. İlk indikasyonda en az 4-6 hafta verilmesi gerekir. Diyabetik ayak infeksiyonunda siprofloksasinin olguların yarısında tedavi sağladığı bildirilmiştir.

Strep. pneumoniae'ye karşı yeterince etkili olmaları nedeniyle, levofloksasin, gatifloksasin moksifloksasin ve klinafloksasin üst solunum yolu infeksiyonlarının ve **toplumdan-edinilmiş pnömoni**nin 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). **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 portörleri**nde 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.

Ofloksasin ve lomefloksasin 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.

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 ağızdan günde iki kez 250-500 mg verilir; diğer infeksiyonlarda (üst ve alt solunum yolu infeksiyonları, gastrointestinal kanal infeksiyonları, eklem, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları ve osteomyelit gibi) günde iki kez 250 - 750 mg uygulanır. İndikasyonlarına yukarıda değinilmiştir. Strep. pneumoniae'ye karşı etkinliği düşük olduğundan ona bağlı infeksiyonlarda ağızdan iki kez 750 mg verilebilir; ancak pnömokokal ve streptokokal infeksiyonlarda penisilinler ve sefalosporinler fluorokinolonlara tercih edilirler. 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 doz halinde ağızdan 250 mg veya i.v. infüzyonla 100 mg verilmesi yeterli olabilir. %0.3'lük oftalmik solüsyonu yüzeysel göz infeksiyonlarının ve kornea ülserlerinin lokal tedavisinde kullanılır.

Ofloksasin, yukarıda siprofloksasin için belirtilen infeksiyonlarda (kemik ve eklem infeksiyonları hariç) ve ayrıca seksüel temasla geçen infeksiyonlarda ağızdan günde 2 kez 100 - 200 mg verilir; ağır infeksiyonlarda bir kezlik doz 300 - 400 mg'a kadar artırabilirler.

Norfloksasin, halen idrar yolu infeksiyonlarının, seksüel temasla geçen infeksiyonların ve Shigella infeksiyonlarının 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).

Enoksasin, norfloksasin için belirtilen indikasyonlarda ağızdan günde iki kez 400 - 600 mg dozunda kullanılır.

Fleroksasin ve yapıca benzeri olan **pefloksasin,** eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi fazla uzun olan fluorokinolonlardır. Fleroksasin'in genellikle günde bir kez verilmesi yeterlidir. İn vitro antibakteriyel etki gücü siprofloksasin hariç, diğer fluorokinolonlardan daha yüksektir. Komplikasyonsuz idrar yolu infeksiyonlarında, E. coli ve Shigella'lara bağlı enteritlerde ve şankroidde ağızdan 600 mg'lık tek dozu ile tedavi sağlanabilir. Klamidya'ya bağlı komplikasyonsuz urojenital infeksiyonlarda günde bir kez 400 mg yedi gün süre ile verilir. Cilt ve yumuşak doku infeksiyonları ile tifoda da etkili bulunmuştur. Ağır böbrek yetmezliğinde dozunun azaltılması gerekir; hemodiyaliz yapılan hastalara her seanstan sonra 400 mg verilir. Pefloksasin, aynı 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. 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 bu doz günde iki kez verilir. Üriner kanal infeksiyonlarında, ofloksasin gibi büyük ölçüde böbrekten ve değişmeden atılması, ayrıca idrarda konsantre olması nedeniyle daha küçük dozda (günde bir 250 mg) verilir. Ağır infeksiyonlarda i.v. yoldan kullanılır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda dozunun ayarlanması gerekir.

Grepafloksasin, Strep. pneumoniae'ye karşı, trovafloksasin dışında diğer fluorokinolonlara göre daha fazla etkilidir. Az da olsa EKG'de QT'yi uzatmasına bağlı ciddi kardiyovasküler yan tesirleri nedeniyle tercih edilmez.

Sparfloksasin, siprofloksasin türevi ve uzun etki süreli bir fluorokinolondur. Spektrumu bakımından ona benzer. En uzun eliminasyon yarılanma ömrü olan fluorokinolondur (21 saat). Grepafloksasin ile birlikte sanal dağılım hacmi en yüksek (4 L/kg) ve plazma proteinlerine en az bağlanan (%50>) fluorokinolonlardır. Solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde ağızdan günde bir 200 mg dozunda kullanılır. Fototoksik etkisi diğer fluorokinolonlarınkinden daha belirgindir. Hastaların yaklaşık %3'ünde EKG'de QT aralığını uzatmıştır; bu nedenle nadiren de olsa polimorfik ventriküler aritmilere neden olabilir.

Trovafloksasin, seyrek de olsa alerjik nitelikte ciddi karaciğer bozukluğuna ve ölüme neden olduğu için Avrupa Birliği, ülkelerinde ruhsatı iptal edilmiştir.

Moksifloksasin ve gatifloksasin: Gram-pozitif kokuslara (streptokoklar dahil) ve anaerobik bakterilere karşı etkinlikleri diğer fluorokinonların çoğundan daha fazla olan yeni ilaçlardır.

Yan tesirleri: En sık görülenler **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. Bu etkiye, köpeklerin, fare ve tavşanlardan daha duyarlı oldukları bildirilmiştir. Bu deneysel bulgu, insanlarda seyrek olarak bildirilen **artropati** olgularını açıklayabilir. Söz konusu potansiyel risk nedeniyle fluorokinolonların **bebekler, ço-**

cuklar ve adolesanlarda 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.** Geçmişte, fluorokinolon benzeri bir ilaç olan nalidiksik asid kullanmış olan çocuklarda daha sonra eklem bozukluğu gelişmediği bildirilmiştir. Ancak siprofloksasin veya norfloksasini uzun süre kullanan sistik fibrozisli çocuklarda az da olsa geçici artropati oluşmuştur. Pefloksasin'in (fakat siprofloksasin veya ofloksasin'in değil) köpeklerde uzun süre ve yüksek dozda verildiğinde katarakt yaptığı bildirilmiştir. Ayrıca ofloksasin'in gebe hayvanlara yüksek dozda verildiğinde fetusta iskelet deformitesi yaptığı ve diğerlerinin fötusun kaybına yol açabildiği bildirilmiştir.

Nalidiksik asidin bazen yaptığı vizüel halüsinasyonlar ve konvülsiyonlar enoksasin ve ofloksasin alanlarda bildirilmiştir. Özellikle ilk kuşak fluorokinolonların, beyinde GABA reseptörlerini inhibe ederek (GABA'yı reseptöründen ayırarak) 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 kardiyotoksik etkisine yukarıda değinilmiştir. Sonuncu ilacın hepatotoksik etkisi de vardır.

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 ve fleroksasin teofilin ile daha hafif derecede etkileşir. Teofilin ve fluorokinolonların prokonvulsif etkinliği bulunduğu için bu iki ilaç türü arasında farmakodinamik etkileşme potansiyeli de vardır. Ofloksasin, lomefloksasin, norfloksasin, fleroksasin 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. **Simetidin,** karaciğerde metabolize edilerek elimine edilen fluorokinolonların metabolizmasını inhibe eder ve onların toksisitesini artırabilir; ayrıca, bazı fluorokinolonların barsaktan absorpsiyonlarını azaltabilir. 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:
- Ciproxin Tablet (Bayer): 500 mg'lık filmtabletler. 10 Tablet/kutu.
- Ciproxin 0.1 ve 0.2 g Enfüzyon (Bayer): 100 mg/50 ml'lik ve 200 mg/50 ml'lik i.v. infüzyon solüsyonu. 1 Viyal/kutu (ikisi de).
- Proxacin (Fako): 500 mg'lık filmtablet. 10 Tablet/kutu.
- Cipro (Biofarma): 250 mg'lık ve 500 mg'lık filmtabletler. 10 Tablet/kutu. (ikisi de).
- Sifloks (Eczacıbaşı): 500 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Sanset (Adilna-Sanovel): 250 mg'lık, 500 mg'lık ve 750 mg'lık tabletler. 14 Tablet/kutu (üçü de).
- Siprobel (Nobel): 500 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Ciflosin Tablet (Deva): 250 mg'lık ve 500 mg'lık tabletler. 10 Tablet/kutu (ikisi de).

2. Ofloksasin müstahzarları:
- Tarivid (Aventis)(: 200 mg'lık ve 400 mg'lık filmtabletler. 10 Tablet/kutu (ikisi de).
- Tarivid- İV (Aventis): 100 mg/100 ml'lik ve 200 mg/200 ml'lik şişeler. 1 Şişe/kutu (i.v. infüzyon için).
- Girasid (Abfar): 200 mg'lık filmtablet. 10 Tablet/kutu.
- Oflocide Tablet (A. İbrahim): 200 mg'lık film tablet. 10 ve 20 Tablet/kutu.
- Exocin (A. İbrahim): % 0.3'lük oftalmik solüsyon. 5 ml/şişe.

3. Levofloksasin müstahzarları:
- Cravit Tablet (Fako): 500 mg'lık film tablet. 7 Tablet/kutu.
- Cravit Enfüzyon Çözeltisi (Fako): 500 mg/şişe. 1 şişe (i.v. infüzyon için)
- Tavanic Tablet ve Enfüzyon Çözeltisi (Aventis) (yukarıdaki gibi)

4. Pefloksasin mezilat dihidrat müstahzarları:
- Peflacine Tablet (Eczacıbaşı): 400 mg'lık kaplanmış tablet. 10 Tablet/kutu.
- Peflacine Ampul (Eczacıbaşı): 400 mg/5 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.

5. Enoksasin müstahzarları:
- Comprecin Tablet (Eczacıbaşı): 200 mg'lık filmtablet. 10 Tablet/kutu.
- Enoksetin Tablet (Eczacıbaşı): 400 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.

6. Norfloksasin müstahzarları:
- Noroxin (MSD): 400 mg'lık filmtablet. 14 Tablet/kutu.

7. Lomefloksasin müstahzarları:
- Okacin Göz Damlası (Novartis): 3 mg/5 ml'lik oftalmik solüsyon. 5 ml/şise.

8. Moksifloksasin:
- Avelox (Bayer): 400 mg'lık film tablet. 7 Tablet/kutu.

25. Konu
SULFONAMİDLER, KO-TRİMOKSAZOL VE TRİMETOPRİM

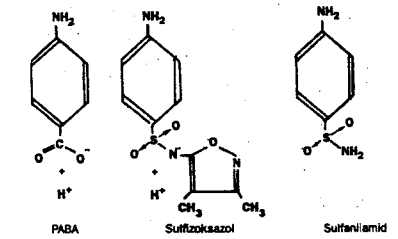
Sulfonamidler • Antibakteriyel etki mekanizması • Antimikrobik spektrum • Rezistans • Sulfonamidlerin Farmakokinetiği • Sulfonamidlerin Kullanılışa göre Sınıflandırılması • 1. Kısa ve orta etki süreli sulfonamidler • Sulfadiazin • Sulfizoksazol • Sulfametoksazol • 2. Uzun etkili sulfonamidler (depo sulfonamidler) • 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

Sulfonamidler, bakteri infeksiyonlarının tedavi ve önlenmesinde sistemik olarak kullanılmış olan ilk etkin kemoterapötiklerdir. Penisilin'in tedaviye girmesinden önce 1930'larda bakteri infeksiyonlarına karşı kullanılabilecek en önemli ve en popüler ilaçları oluşturuyorlardı. Bakterisid ve daha güçlü olan penisilinlerin ve daha sonra diğer birçok antibiyotiğin tedavi alanına girmesi ve bakterilerde sulfonamidlere zamanla rezistans gelişmesi sonucu, önemleri ve kullanılış yerleri giderek azalmıştır; fakat bugün de, eskisi kadar olmamakla beraber, az sayıda infeksiyon hastalığına karşı alternatif ilaç olarak başarı ile kullanılmaktadırlar. Ucuz tedaviye olanak veren ilaçlardır. Ancak tek başına sulfonamid içeren oral müstahzar Türkiye'de artık pek çıkarılmamaktadır.

Sulfonamidler, esas itibariyle **para-aminobenzensulfonamid** (diğer adıyla, **sulfanilamid**) maddesinin türevleridir. Bu maddenin sulfonamid (SO2-NH2) grubundaki azot atomunda hidrojen atomlarından birinin yerine uygun radikaller bağlanarak çeşitli sulfonamid türevleri sentez edilmiştir.

Antibakteriyel etki mekanizması: Sulfonamidlere duyarlı olan bakteri ve diğer mikroorganizmalar, membranları folik aside (dihidrofolik aside) permeabl olmadığı için bu maddeyi dışırdan sitoplazmaları içine alamazlar; onu sentez etmek zorundadırlar. Dışırdan aldıkları prekürsör madde olan **p-aminobenzoik asidi (PABA'yı)** pteridin ile, **dihidropteroat sentetaz** eşliğinde birleştirerek dihidropteroik aside dönüştürürler; sulfonamidler, bu enzimi inhibe ederler. Bakteri hücresinde dihidropteroik asid, dihidrofolat sentetaz eşliğinde **dihidrofolik aside** dönüştürülür. Sulfonamidlerin etkisi altında **dihidropteroik asid sentezi azalınca,** dihidrofolik asidin ve ondan dihidrofolat redüktaz enzimi aracılığı ile oluşturulan **tetrahidrofolik asidin** yapımı azalır. Sonuçta purin bazları ve timidin yapımını sağlayan enzimlerin kofaktörü olan **tetrahidrofolat türevleri** yapılamaz ve bakterilerde DNA ve RNA sentezi bozulur; metionin ve glisin sentezi de azalır. İnsan, folik asidi besinler içinde vitamin olarak alır ve insan hücreleri folik aside permabldır. Bu nedenle sulfonamidler memeli hücrelerinde yukarıda belirtilen öğelerin sentezini bozmazlar.



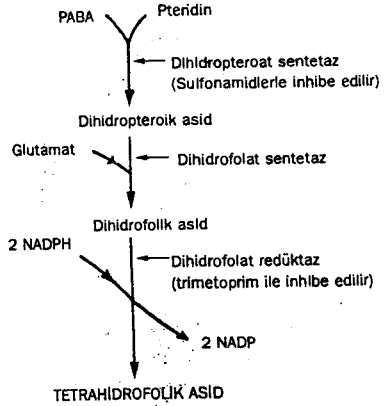
Şekil 28.1. Sulfonamidler ve PABA (p-aminobenzoik asid) arasındaki yapı benzerliği.

Sulfonamidlerin dihidrofolat redüktaz enzimi üzerine etkisi yoktur. Bu enzim diaminopirimidin türevi ilaçlar olan **trimetoprim** ve pirimetamin tarafından inhibe edilir. Sulfonamidler ve trimetoprin ayni son ürünlerin sentez yolağı üzerinde farklı iki noktayı etkilediklerinden yani **ardışık-blok** yaptıklarından birbirlerinin antibakteriyel etkinliğini potansiyalize ederler. Bu iki ilaç, **ko-trimoksazol** denilen kombinasyon şeklinde ve benzer kombinasyonlar halinde ayni farmasötik şekil içinde kullanılırlar.

Sulfonamidlerin etkisi, **bakteriyostatik** niteliktedir. Çok yüksek konsantrasyonda bakterisid etki yapabilirler. İdrarda serbest sulfonamid konsantrasyonu plazmadakinin 10-20 katına çıkabilir. Bu nedenle sulfonamidler idrarda bakterisid etki gösterebilirler. Ko-trimoksazol genellikle bakterisid etki gösterir.

Antimikrobik spektrum: Sulfonamidler ilk çıktıkları zaman genişçe bir spektruma sahiptirler. Altmış yılı aşkın kullanılış süreleri içinde birçok bakteri türü bu ilaçlara karşı 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 pseudomallie, Vibro cholerae, Corynebacterium diphterae'lar, Chlamydia trachomatis, Plasmodium'lar



Şekil 24.2. Sulfonamidler ve trimetoprim'in etki yerleri.

ve Toxoplasma'lar bulunur. **Enterobacteriaceae grubu** bakterilerden bazıları (E. coli, Klebsiella türleri, Proteus mirabilis ve diğer Proteus türlerinin çoğu, Enterobacter aerogenes ve Serratia marcescens) genellikle duyarlıdırlar; fakat Salmonella'lar ve Shigella türlerinin (S. sonei ve S.flexneri gibi) pek çok suşu sulfonamidlere rezistandırlar. Sulfonamidler günümüzde Shigella infeksiyonlarının tedavisinde başlangıçtaki önemlerini yitirmişlerdir.

Neisseria gonorrhoeae ve Neisseria menengitidis sulfonamidlere ilk çıktıkları zaman duyarlı oldukları halde, günümüzde önemli ölçüdele rezistans kazanmışlar ve duyarlı kalan suşları çok azalmıştır.

Rezistans: Sulfonamidlere rezistans kazanılmasında aşağıdaki mekanizmalar rol oynayabilir: (i) Rezistans, bakteride PABA sentezinin artmasına bağlı olabilir. Örneğin sulfatiazol'a rezistan Staph. aureus suşlarının, duyarlı suşların yaptığının 100 katı kadar fazla PABA ürettikleri saptanmıştır. (ii) Dihidropteroat sentetazın sulfonamidlere afinitesi azalmış olabilir. (iii) Bakterinin hücre membranının folik aside karşı permeabilitesinde artma gelişebilir ya da hücre membranının sulfonamide permeabilitesi azalmış olabilir. Bir sulfonamide rezistans kazanmış bir bakteri, diğerine de rezistandır. Bu nedenle sulfonamidler için **çapraz-rezistans** sözkonusudur. Ancak sulfonamidlere rezistan olan bir mikroorganizma **ko-trimoksazol'a duyarlı bulunabilir;** fakat bunun tersi geçerli değildir. Yani ko-trimoksazol'a rezistan olan bir bakteri sulfonamidlere duyarlı değildir.

Sulfonamidlerin farmakokinetiği: Sulfonamidlerin farmakokinetik özellikleri, ilaçlar arasında değişkenlik gösterir. Bu değişkenlik, ilaçlar arasında etkinlik yönünden nicel farkların oluşmasına neden olur.

Sulfonamidler sistemik etki oluşturmak için genellikle ağız yolundan kullanılırlar. Mide-barsak kanalından (özellikle ince barsaklardan) oldukça hızlı bir şekilde tam veya tama yakın oranda absorbe edilirler. Plazma albüminine bağlanma oranları %20-95 arasında değişir. Etki süresi kısa olanlar genellikle düşük oranda bağlanırlar; örneğin sulfadiazinin bağlanma oranı %45'tir. Depo sulfonamidler albümine yüksek oranda (%80-95) bağlanırlar. Kandaki etkin, serbest sulfonamid konsantrasyonu, antibiyotiklerinkine göre oldukça yüksek olup infeksiyonun türüne göre değişmek üzere 60-150 μg/ml arasındadır. Ağız yolundan alındıktan sonra 2-4 saat içinde kanda doruk konsantrasyonuna erişirler. BOS hariç diğer vücut sıvılarına ve dokulara iyi nüfuz ederler.

İlaca göre değişen bir oranda, karaciğerde para-amino gruplarının **asetillenmesi (N-asetillenme)** suretiyle inaktive edilirler. N-asetillenme inaktivasyona ve genellikle ilacın suda çözünürlüğünün azalmasına yol açar. "Yavaş asetilleyici" kimselerde (bak.13. Konu) sulfonamidlerin de asetillenmesi yavaş ve az olur. Bazı depo sulfonamidler, asetillenmeye ilave olarak, glüküronik asidle konjügasyona da uğrarlar.

Böbreklerde esas olarak glomerüler filtrasyon suretiyle ve daha düşük derece olmak üzere tubuluslardan salgılanma suretiyle itrah edilir. Kısmen tübeler reabsorpsiyona uğrarlar. Depo sulfonamidlerin tubuluslardan reabsorpsiyon oranı, diğerlerinkinden yüksektir.

Sulfonamidlerin kullanılışa göre sınıflandırılması: Sulfonamid türevleri 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 özelliklerin ve kullanılış yerleri gözönünde tutarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar.

1. Kısa ve orta etki süreli sulfonamidler: Sistemik infeksiyonların tedavisinde kullanılan sulfonamidler kısa ve orta etkili olanlardır. Kısa etki süreli olanların yarılanma ömrü 4-7 saattir; orta etki süreli olan sulfometoksazolun yarılanma ömrü ise 10-20 saattir.

Bu gruptan halen kullanılmakta olan ilaçlar aşağıda belirtilmişlerdir.

Sulfadiazin: Vücutta görece az asetillenen, gerek kendisinin ve gerekse asetil türevinin suda çözünürlüğü ilk çıkan sulfonamidlere göre oldukça fazla olan bir türevdir. Yarılanma ömrü 10-20 saattir. Serebrospinal sıvı içine en fazla geçen sülfonamiddir; bu sıvıdaki konsantrasyonu plazmadakinin %70'ine erişir. Sulfadiazin uygulanması sırasında kristalüri riskini azaltmak için, hastanın günde en az 1.5 litre su alması gerekir; ağızdan sodyum bikarbonat vermek suretiyle idrarın kalevileştirilmesi de kristalüriyi önler, fakat ilacın itrahını hızlandırarak etkinliğini azaltır. **Nokardiozis'**in ve pirimetaminle kombine edilerek **toksoplazmozis'**in ve **klorokine-rezistan P. falciparum sıtmasının** tedavisinde kullanılır. Romatik ateş profilaksisi için daha etkili olan penisilinlerin veya eritromisinin kullanılması eğer sakıncalı ise, onların yerine sulfadiazin verilebilir.

Sulfisoksazol: Gerek serbest ve gerekse asetillenmiş şeklinin suda çözünürlüğü çok yüksektir. Nötr, hatta asid ortamda bile kristalize olmaz. Böbrek üzerindeki toksik etkisi azdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 6 saat kadardır. Sistemik infeksiyonların (sulfadiazinin tercih edildiği özel durumlar hariç) ve idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde en fazla tercih edilen sulfonamiddir. Penisilinlere rezistan H. influenzae'nin yaptığı otitis media'nın tedavisi için eritromisin ile kombine olarak kullanılabilir.

Sulfametoksazol: Yapı bakımından sulfizoksazola çok benzeyen bir sulfonamiddir. Ona göre mide-barsak kanalından absorpsiyonu daha yavaştır. Etki süresi bu gruptaki ilaçların çoğundan uzun, fakat depo sulfonamidinlerden daha kısadır. Sulfametoksazol ile tedavi sırasında günde en az 1.5 litre su alınması tavsiye edilir; fakat idrarın kalevileştirilmesi gerekmez. Trimetoprim ile **sabit doz oranlı kombinasyonu** (ko-trimoksazol) şeklinde de kullanılır.

2. Uzun etkili sulfonamidler (Depo sulfonamidler): Bu gruptaki ilaçların itrahları daha önce açıklanan farmakokinetik özellikleri nedeniyle birinci gruptaki ilaçlara göre çok yavaştır. Renal klerensleri 1-3 ml/dakika kadardır. İtrahları yavaş olduğu için yarılanma ömürleri uzundur (30-150 saat). Genellikle günde bir kez ağızdan verilmek suretiyle kullanılmışlardır.

Depo sulfonamidlerin çok nadir de olsa, özellikle çocuklarda, Steven-Johnson sendromu (erithema multiforme exudatitivum) oluşturması ve bunun olguların yaklaşık %25'inde ölümle sonuçlanması bu tür sulfonamidlerin değerini azaltmıştır. Bu sakıncaları nedeniyle depo sulfonamidler günümüzde kullanılmaktadırlar; bunun bir istisnası **sulfadoksin** (sulfometoksin)'in **klorokin'e-rezistan falsiparum sıtmasında** kullanılmasıdır (bak. 31. Konu).

3. Özel kullanılış yerleri olan sulfonamidler: a) Lokal kullanılanlar: Sulfasetamid bu grubun tek üyesidir.

Sulfasetamid: Suda, sulfadiazin'e göre 90 kez daha fazla çözünür. İdrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır. Sodyum tuzunun %30'luk solüsyonu veya %10'luk merhemi göze lokal olarak uygulanabilir.

b) Yanık tedavisinde lokal kullanılanlar: Bunlar gümüş-sulfadiazin ve marfanildir.

Gümüş-sülfadiazin: Yanık tedavisinde lokal kullanılan bir sulfonamid türevidir. Antibakteriyel etkinliği kısmen içindeki gümüşe bağlı olduğundan, bu ilaca antiseptik ve dezenfektanlarla ilgili 35. Konuda değinilmiştir.

Marfanil (mafenid): Dermatitlere karşı %2-5lik merhem ve yanık tedavisinde %10'luk krem şeklinde lokal uygulama suretiyle kullanılan bir ilaçtır. Her ne kadar sulfonamid grubu içerir ise de para-amino grubunun metil ile substitüe edilmiş olması bakımından diğer sulfonamidlerden ayrılır. Yanık ciltten absorbe edilen ilaç, karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek diüretik etki yapabilir ve hiperkloremik asidoz oluşturabilir. Aynı yerde kullanılan, ağrı yapmayan ve daha geniş etkinlik spektrumu gösteren gümüş-sulfadiazin'in çıkınasıyla bu ilacın önemi azalmıştır.

c) Ülseratif kolit ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan sülfonamid: Bu grupta sulfapiridin türevi olan sulfasalazin bulunur ve daha çok onun piridinsiz türevleri bu indikasyonda kullanılır (bak. 37. Konu).

Sulfonamidlerin kullanılışı: Aynı bakterilere daha güçlü ve bakterisid etki yapan ko-trimoksazol'un (sulfametoksazol + trimetoprim kombinasyonu) ve benzer kombinasyonların çıkması sulfonamidlerin kullanılış alanını daraltmıştır. Yukarıda belirtilen özel kullanılış yerleri olanlar dışında kalan sulfonamidler, kısıtlı sayıda ağır olmayan infeksiyonlarda kullanılırlar. Bu indikasyonlarda en sık kullanılanlar sulfizoksazol ve sulfadiazin'dir. Ağır infeksiyonlarda, daha etkin ve bakterisit olan antibiyotikler, sulfonamidlere tercih edilirler. Mutat olarak ağız yolundan verilirler. Sulfonamid tedavisi sırasında hastanın günlük su alışı en az 1.5 litre olmalı ve günlük idrar debisi 1300-1500 ml'nin altına düşürülmemelidir.

1. Hastane dışında meydana gelen yalın, komplikasyonsuz, akut idrar yolu infeksiyonları (sistit gibi) sulfonamidlerin en yaygın kullanılış yerini oluşturur. bu olguların %80'inden fazlasında etken E, coli'dir. Diğer alternatifler ampisilin, amoksisilin, ko-trimoksazol, fluorokinolonlar ve nitrofurantoin'dir. Gebelerde meydana gelen asemptomatik bakteriürinin eradikasyonu için kullanılabilirler; fakat yenidoğanda kernikterus oluşturma olasılığı nedeniyle gebeliğin son iki haftası içinde kullanılmaları tavsiye edilmez. Eradikasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediği, tedavinin bitiminden 1 ve 5 hafta sonra idrar kültürü yapılarak araştırılır. **Rekurrent idrar yolu infeksiyonlarının** tedavisi veya profilaksisi için ya da hastanede alınma akut idrar yolu infeksiyonunun tedavisi için tavsiye edilmezler; çünkü bu durumlarda etkenin bu ilaçlara duyarlı olma olasılığı düşüktür ve komplikasyon gelişmiş bulunması olasılığı yüksektir.

Tedavi 7-10 gün sürmelidir. sulfizoksazol veya sulfametoksazol bu indikasyonda ilk doz olarak 2 g ve sonra 6 saatte bir 1 g ağızdan verilir. Komplikasyonsuz akut sistitli gebe-olmayan kadınlarda hastanın izlenmesi mümkün ise tek doz halinde 2 g sulfizoksazol veya tek doz çift yitilikli ko-trimokzasol (160 mg trimetoprim/800 mg sulfametoksazol) ya da 3 g amoksisilin ile tedavi yapılabilir.

2. Sinüzit, bronşit ve otitis media gibi üst solunum yolu ve eklerinin infeksiyonlarında etken genellikle steptokoklar, pnömokoklar ve H. infuenzae gibi duyarlı bakteriler olduğundan tedavi için sulfonamidler kullanılabilirler; fakat daha etkili olan ko-trimoksazol, ampisilin, amoksisilin ve bazı sefalosporinler bu indikasyonlarda sulfonamidlere tercih edilir. H. infuenzae'ye bağlı **otitis media'da** eritromisin ile kombine olarak kullanılabilirler.

3. Romatik ateş profilaksisi için sulfadiazin veya sulfizoksazol, benzatin-penilisin G'nin ve penilisin G veya V'nin alternatifi olarak penisiline alerjisi olanlarda günde iki kez 1 g verilerek kullanılabilirler.

4. Nokardiozis tedavisinde en tercih edilen ilaçlardır. Sulfadiazin bu indikasyonda günde 6-8 g bölünmüş dozlar halinde kullanılır. Onun yerine ko-trimoksazol da kullanılır.

5. Klorokine-rezistan Plasmodium falciparum sıtmasında pirimetamin ile kombine olarak sulfadoksin kullanılabilir. sulfadiazin, diğer kısa etkili sulfonamidler ve trisulfapirimidin müstahzarları pirimetamin ile kombine olarak **toksoplazmozis tedavisinde** de kullanılırlar (bak. 30. Konu, Tablo 30. 3). AIDS hastalarında, SSS toksoplazmozisine karşı sekonder profilaksi için, uzun etkili sulfadoksin'in veya dapson'un pirimetamin ile kombinasyonu kullanılır.

6. Yanıklarda, gümüş-sulfadiazin'in veya marfanilin lokal kullanılışına daha önce değinilmiştir. Dermatitis herpetiformis'te lokal sulfapiridin'in yerini artık bir sulfon olan dapson almıştır.

YAN TESİRLERİ

Ağızdan kullanılan kısa etkili sulfonamidleri alan hastalarda aşağı yukarı %5 oranında yan tesir oluştuğu saptanmıştır. Bunlar, kısmen ilaca karşı alerjiye ve kısmen de ilacın direkt toksik etkisine bağlıdır. Depo sulfonamidleri alanlarda yan tesir sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

1. Alerjik belirtiler: Sulfonamid alanlarda ciltte ürtiker ve makülopapüler döküntüler ve daha seyrek olarak ilaç ateşi, serum hastalığı tipinde reaksiyonlar, eksfoliyatif dermatit, hepatit, interstisyel nefrit, akut tübüler nekroz, poliarteritis nodoza ve myokardit gibi alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Depo sulfonamidleri alanlarda fatal Stevens Johnson sendromunun, diğer sulfonamidlere oranla daha fazla geliştiği ileri sürülmüştür; bu, çok nadir görülen bir yan tesirdir.

Sulfonamidlerin cilde lokal uygulanması, temas dermatiti yapabilir, kişilerin sulfonamidlere duyarlık kazanmalarını kolaylaştırır ve daha sık alerjik reaksiyon gelişmesine yol açar.

Sulfonamidlerin neden olduğu alerjik nitelikteki ateş, hepatit, nefrit, akciğer ve myokard bozukluğu gibi nadir görülen aşırı duyarlık reaksiyonları **yavaş asetilleyicilerde** daha sık görülür.

2. İdrar yolunda çökmeye bağlı yan tesirler: Kısa ve orta etki süreli sulfonamidler ve bunların asetillenmiş şekilleri, özellikle idrar hacminin az olduğu ve idrarın asid ya da nötral reaksiyon gösterdigi durumlarda böbrek tubulusları, toplayıcı kanallar, böbrek pelvisi ve daha aşağıda kalan idrar yolu içinde kristalize olup çökebilirler. Kristaller, kristalüriye, tahriş sonucu hematüriye ve tıkanma sonucu anüriye neden olabilirler.

Sulfonamidlerin itrah organı böbrekler olduğundan böbrek yetmezligi olan hastalarda dozlarının ayarlanması veya hiç kullanılmamaları gerekir.

3. Hematolojik belirtiler: Sulfonamidler kemik iliğinde alyuvarların yapımını bozarak veya hemoliz sonucu, anemi yapabilirler. Hemoliz alerji sonucu veya genetik bir bozukluk nedeniyle alyuvarlarında **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimi eksikliği** olan kimselerde gelişir. Kemik iliğinde diğer kan hücrelerinin yapımını, genellikle alerjik bir mekanizma ile nadir de olsa inhibe edebilirler; sonuçta lökopeni, agranulositoz, trombositopeni ve pansitopeni yapabilirler; bunlar ölümle sonuçlanabilir. Bu nedenle uzun süren tedavi sırasında kan tablosu izlenmelidir. Duyarlı kimselerde methemoglobinemi ve sulfhemoglobilenemi sonucu syanoz oluşturabilirler.

4. Gastrointestinal yan tesirler: Ağız yolundan sulfonamid alanlarda bulantı, kusma, iştahsızlık ve diyare bazen görülür. Bunlar ilacın mide-barsak kanalı mukozası üzerinde yaptığı tahrişe bağlıdır.

5. Diğer yan tesirler: Nadir olarak periferik nörit ve mental bozukluklar gibi nöropsikiatrik reaksiyonlara neden olabilirler. Karacigerde fokal veya yaygın nekroz yaptıkları ve akut sarı karaciğer atrofisine bağlı ölüm oluşturdukları çok nadir de olsa bildirilmiştir. Gebe kadın tarafından doğuma yakın alındıklarında yenidoğanda sarılığı genellikle artırırlar ve kernikterus tehlikesi yaratabilirler. Bu, plazmada proteine bağlı bilirubinin yerine geçerek onu açığa çıkarmalarına bağlıdır.

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 ve suspansiyon mustahzarları vardır. Bunlar **1 kısım trimetoprim ve 5 kısım sulfmetoksazol** içerirler. Tabletlerin, içerdikleri ko-trimoksazol miktarına (yitiliğine) göre, tek-yitilikli ve çift-yitilikli (double strength, DS) olmak üzere iki türü vardır. Yitilik belirtilmemiş ise tek-yitilikli tablet anlaşılır. Ko-trimoksazol'un tek-yitilikli tableti veya suspansiyonunun 10 ml'si ya da ampulu, 80 mg trimetroprim ve 400 mg sulfametoksazol içerir. Çift-yitilikli tablet, bunun iki katı kadar yani 160 mg trimetroprim ve 800 mg sulfametoksazol içerir. Ko-trimoksazol'un dozu vücut ağırlığının kg'ı başına belirtilirken, genellikle içindeki trimetoprim/sulfametoksazol sırası esas alınır (örnegin 5/25 mg/kg gibi).

Trimeptoprim ile kombinasyon için sulfonamidler arasında sulfametoksazol'un seçilmesinin başlıca nedeni, bu ilacın eliminasyon yarılanma ömrünün (10-12 saat), trimetropriminkine (11 saat) en yakın olmasıdır. Trimetroprim'in diğer sulfonamidlerle yaptığı sabit doz oranlı kombinasyonlar da vardır (bak. 7. Baskı 1. Cilt, s.811).

Etki Mekanizması: Bu konunun başında belirtilen ardışık blok nedeniyle ko-trimoksazolun iki antibakteriyel öğesi sinerjistik etkileşme gösterir.

İn vitro ortamda veya vücut sıvılarında en yüksek sinerjistik etkileşme, trimetoprim/sulfametoksazol konsantrasyon oranı 1:20 olduğunda elde edilir. Bu ilaçları 1:5 oranında içeren ko-trimoksazol müstahzarları absorbe edildikten sonra, vücutta iki ilacın inaktivasyon dereceleri farklı olduğu için, plazmada ve diğer vücut sıvılarında aktif fraksiyonlar arasındaki oran 1:20'ye iner.

Antibakteriyel spektrum: Ko-trimoksazol, **Entero bacteriaceae 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; indol-pozitif Proteuslar, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter türleri ve Serratia marcescens orta derecede duyarlıdır. Sayılan türlerin izolatlarının yaklaşık % 80-95'i için **minimum inhibitör konsantrasyon** 0.8 µg/ml trimetoprim/16 µg/ml sulfometoksazol veya daha düşüktür. Ko-trimoksazola **duyarlı diğer gram-negatif bakteriler** arasında şunlar bulunur: H. influenzae, Acinetobacter, Citrobacter türleri, Brucella'lar, Vibrio cholerae, Legionella pneumophila, Yersinia pestis, Y. enterocolitica, Bordetella pertussis, Haemophilus ducreyi, Gardnerella vaginalis ve Pseudomonas pseudomallei ve cepacia ve Flavobacterium.

Gram-pozitif kokusların çoğu (Strep. pneumoniae, Strep. pyogenes ve beta-laktamaz üreten suşları da dahil Staph. aureus ve Staph. epidermidis gibi) ko-trimoksazol'a duyarlıdırlar. **Gram-negatif kokuslar** olan Neissena meningitidis ve N. gonorrhoeae'nin suşlarının çoğu ko-trimoksazol tarafından etkilenirler.

Ko-trimoksazol'a duyarlı **diğer mikroorganizmalar** arasında Nocardia asteroides, Pneumocystis carinii ve

Mycobacterium tuberculosis dışındaki bazı mikobakteriler bulunur. Pseudomonas aeruginosa, anaerob bakteriler ve Treponema pallidum bu ilaca rezistandır. Klamidya'lar duyarlıdırlar; fakat bu duyarlılık sadece sulfonamid komponentine bağlıdır ve ko-trimoksazol gereksizdir.

Genel bir kural olarak, ko-trimoksazolun içindeki iki antibakteriyel ilacın maksimum sinerjistik etkinliği, **her iki ilaca da duyarlı olan bakteri türleri** üzerinde meydana gelir. Etkinliğin belirlenmesinde trimetoprim'e duyarlık daha önemlidir. Sulfonamidlere rezistan olan, fakat trimetoprim'e az da olsa duyarlı bulunan bakteriler üzerinde de ko-trimoksazol sinerjistik etkinlik gösterebilir.

Ko-trimoksazol içinde birlikte uygulanmaları nedeniyle, sulfonamide ve trimetoprime karşı **rezistans gelişmesi,** bu ilaçların tek başlarına kullanılmaları durumunda olduğundan daha seyrek olur. Bundan önceki paragrafta belirtilen nedenden ötürü, ko-trimoksazola rezistans gelişmesinde, **trimetoprim'e karşı rezistans gelişmesinin katkısı ağır basar.** Trimetoprim'e rezistans oluşmasında aşağıdaki **mekanizmalar** aracılık eder: (i) Bu ilacın hedef enzimi olan dihidrofolat redüktazın indüklenmesi. (ii) Trimetoprime afinitesi düşük olan modifiye enzim sentez edilmesi. (iii) Bakteri hücre çeperinin trimetoprime permeabilitesinin azalması. Sulfonamidlere rezistans oluşmasının mekanizması ilgili bölümde açıklanmıştır.

Farmakokinetik: Sulfametoksazol ve trimetoprimin birlikte verilmeleri, onların bireysel absorpsiyonlarını değiştirmez; her iki ilaç da mide-barsak kanalından tam olarak, fakat degişik hızla absorbe edilir. Trimetoprimin absorpsiyonu genellikle daha hızlı olur.

Plazma proteinlerine trimetoprim % 45 ve sulfametoksazol ortalama % 66 oranında bağlanır; birbirlerinin bağlanma oranlarını değiştirmezler. Trimetoprim **dokulara daha fazla nüfuz eder;** dokuların çoğunda trimetoprim konsantrasyonu plazmadakinin % 30 - 50'si kadar, sulfametoksazol'unki ise yaklaşık % 20'si kadardır. Trimetoprim'in salya, süt, normal prostat dokusu, sperma sıvısı, akciğer ve safradaki konsantrasyonu plazmadakinden yüksektir. **Prostatta** plazmadakinden en az 3 kat daha yüksek konsantrasyonda bulunur.

Ana öğelerin ve metabolitlerinin itrahı, **böbrekten** esas olarak glomerüler filtrasyon ve kısmen de tübüler salgılanma suretiyle olur. Her iki ilaç da idrarda, önemli ölçüde değişmemiş (aktif) şekilde bulunur ve idrardaki konsantrasyonları plazmadakinin yaklaşık 100 katı kadardır. Trimetoprim'in **eliminasyon yarılanma ömrü** 11 saat, sulfametoksazolunki 10-12 saattir.

Böbrek yetmezliği olgularında ko-trimoksazol'un iki komponentinin de eliminasyonu yavaşlar. Trimetoprim'in itrahı, sulfametoksazolunkine göre daha az bozulur; bu nedenle vücut sıvılarında normalde meydana gelen 1:20 oranı böbrek yetmezlikli hastalarda artar. Bu olgularda doz ayarlanmazsa ilaçlar vücutta birikmeye başlar. Kreatinin klerensi 30 ml/dak'a düşene kadar doz ayarlanmasına gerek yoktur. Hemodiyaliz yapılan hastada her seansın sonunda vücuttaki ko-trimoksazol miktarı önemli ölçüde düşer. Bu hastalara her seanstan sonra normal başlangıç dozu verilmelidir; daha sonraki seansa kadar ilaç verilmesine gerek yoktur. Böbrek yetmezliği olgularında serum ilaç konsantrasyonu izlenerek dozun ayarlanması, eğer laboratuvar olanakları elverişli ise tavsiye edilir.

Kullanılış

Ko-trimoksazol genellikle ağız yolundan kullanılır; ağız infeksiyonlarda ise hiç olmazsa tedavinin başında i.v. infüzyonla uygulanırsa da Türkiye'de parenteral müstahzarları artık üretilmemektedir. Birçok infeksiyonun tedavisi için, az sayıda bazı infeksiyonların ise profilaksisi için kullanılır.

Tedavi için kullanılan mutad dozu erişkinlerde 12 saatte bir 160/800 mg'dır (çocuklarda günlük doz 5/25 mg'dan 10/50 mg'a kadar degişebilir). Doz artırılması dozlar arası intervali kısaltmak (örneğin 8 saatte, hatta 6 saatte bire) indirmek suretiyle yapılabilir. Pneumocystis pnömonisinde günlük doz 20/100 mg/kg'a kadar yükseltilebilir.

Ko-trimoksazol başlangıçtan itibaren sabit dozda verilirse komponentlerinin eliminasyon yarılanma ömürlerinin uzunluğu nedeniyle maksimum (plato) konsantrasyonuna en az 48 saatlik bir uygulamadan sonra erişilir. Bunu çabuklaştırmak için, bu ilacın, yukarıda belirtilen bir kezlik dozun iki katına eşit **yükleme dozunda** verilmesi tavsiye edilir. Bazı ülkelerde (İngiltere gibi) kısıtlı sayıda indikasyonda kullanılması tavsiye edilmektedir.

Tedavi amacıyla kullanıldığı başlıca infeksiyonlar aşağıda belirtilmiştir:

1. Jenitoüriner infeksiyonlar: E. coli ve diğer Enterobacteriaceae grubu gram-negatif basillerin önemli oranda rol oynadığı **yukarı ve aşağı idrar yolu infeksiyonlarının** tedavisinde üçüncü sıradaki ilaçlardan biridir. İnfeksiyon Enterobacter türlerine bağlı ise birinci sırada yer alır. Akut komplikasyonsuz olgularda ve asemptomatik bakteriüri olgularında 12 saat ara ile bir çift-yitilikli tablet uygulanır; bunun yerine 8 saat ara ile bir tek-yitilikli tablet de verilebilir. Tedavi süresi 7- 10 gündür. Kadınlarda veya erkeklerde komplikasyonsuz akut sistit'in tedavisinde bir tane çift-yitilikli tablet vermek suretiyle yapılan tek dozlu uygulama da yeterli olabilir.

Kronik rekurrent idrar yolu infeksiyonu ve pyelonefrit olgularında daha yüksek dozlamda ko-trimoksazol ile

(8 saat ara ile bir çift-yitilikli tablet) 10-14 gün süren tedavi yapılır.

Duyarlı bakterilerin yaptığı **akut bakteriyel prostatitle** karşı güçlü etkinlik gösterir. Özellikle 35 yaşından yukarı hastalarda hastalık etkeni klamidya'dan ziyade bakterilerdir. Bu olgularda ilk 10 gün, günde 10/50 mg/kg dozunda ko-trimoksazol (kabaca 6 saatta bir, bir çift-yitilikli tablet) verilir; daha sonra doz yarıya düşürüle-rek toplam 3 - 6 hafta süren tedavi yapılır. **Kronik prostatit** olgularında 12 saat ara ile bir çift-yitilikli tablet ve-rilerek 12 haftaya kadar uzayabilen bir tedavi uygulanır.

Ko-trimoksazol 35 yaşından yukarı erkeklerde görülen **orşit ve epididimit'in** tedavisi için de kullanılabilir. Klamidia'lara bağlı jenitoüriner infeksiyonlarda sulfonamidlere göre bir üstünlüğü yoktur; bu olgularda azitromisin veya doksisiklin tercih edilir.

2. Solunum yolu infeksiyonları: Ko-trimoksazol özellikle **alt solunum yolunun** duyarlı bakterilere bağlı infeksiyonlarında kullanılır. Bu infeksiyonlarda özellikle penisiline-rezistan (MİK≥1.0 µg/ml) S. pneumoniae ve bazen de H. influenzae gibi ko-trimoksazola duyarlı bakteriler rol oynar. H. influenzae'ye bağlı otit, sinuzit ve pnömonide ko-amoksiklav veya sefuroksim aksetil gibi ilk tercih edilen ilaçtır. Moraxella catarrhalis'e bağlı üst solunum yolu infeksiyonu veya pnömonide de ilk sıra ilaçtır. Penisiline duyarlı veya rezistan toplumdan-edinilme Strep. pneumoniae'ye bağlı pnömoni ve üst solunum yolları infeksiyonlarında daha etkili ilaçların yerleşmiş bir alternatifidir. Legionella pnömonisinde de kullanılabilir. Akut bronşitte, ampisilin kadar ve kronik bronşitlerin akut nükslerinin tedavi ve önlenmesinde doksisiklin kadar etkili olduğu bulunmuştur. Akut veya rekurrent bronşit olgularında tedavi için erişkinlere 6 saat ara ile bir tek-yitilikli tablet verilir; tedavi süresi 7- 10 gündür. Rekurrent olgularda profilaksi, siklik uygulama şeklinde yapılır; şöyle ki her ayın ilk haftası boyunca veya bir hafta atlayarak sonraki haftanın her günü günde bir tane tek-yitilikli tablet verilir.

Üst solunum yolu infeksiyonlarından akut otitis media ve akut sinüzit'e karşı kullanılabilir. Özellikle ampisiline-rezistan H. influenzae'ya bağlı olgularda tercih edilir. Günlük doz 8-10/40 - 50 mg/kg'dir ve 2 ya da 3'e bölünerek 12 veya 8 saatte bir uygulanır. Tedavi süresi 7 - 10 gündür. Kronik sinüzit'in tedavisinde doksisiklin alternatifi olarak yararlı olabilir.

Grup A streptokoklar her ne kadar ko-trimoksazol'a duyarlı iseler de bunların yaptığı farenjit ve tonsilitte bu ilacın **kullanılması kontrindikedir.** Çünkü penisilinlere veya eritromisine göre daha geç eradikasyon yapar veya bazen hiç yapmaz. Bu nedenle romatik ateş ve akut glomerülonefrit gibi immünolojik komplikasyonların olasılığını artırır.

3. Gastrointestinal infeksiyonlar: Shigella flexneri ve S. sonnei'nin duyarlı suşlarının yaptığı **gastroenterite karşı güçlü** etkinlik gösterir ve bu indikasyonda fluorokinolonlardan sonra en tercih edilen ilaçtır. Ampisilinerezistan Shigella infeksiyonunda da etkilidir. Tifo dahil **Salmonella infeksiyonlarında** seftriakson ve fluorokinolonlardan sonra ikinci sıra ilaçtır. Shigella ve Salmonella infeksiyonlarında ko-trimoksazol erişkinlerde 6 saat ara ile 1 çift-yitilikli tablet şeklinde kullanılır; çocuklarda günlük doz 8-10/40-50 mg/kg kadardır ve dörde bölünerek 6 saat ara ile verilir.

Ko-trimoksazol **enteropatojenik E.coli'ye bağlı çocuk ishali**nin tedavisinde de kullanılır. Turist diyaresinin profilaksisinde ve tedavisinde yararlı olabilir.

4. Diğer infeksiyonlar: Ko-trimoksazol immünosüpresyonlu hastalarda oluşan ve yaşamı tehdit eden **Pneumocystis carinii infeksiyonu** (pnömonisi) tedavisinde en tercih edilen ilaçtır. Bu indikasyonda maksimal dozda (günde 20/100 mg/kg dozunda) kullanlır; günlük doz 4'e bölünerek 6 saat ara ile ağızdan ve gerektiğinde i.v. verilir. Tedavi en az 2 hafta sürmelidir. **Nocardia asteroides infeksiyonunda** ko-trimoksazol veya tek başına sulfonamid en tercih edilen ilaçtır. **Şankroid**'de (H. ducreyi infeksiyonu), melioidozis'te (Ps. pseudomallei infeksiyonu) ve Yersinia enterocolitica'nın yaptığı yersinioziste (fakat sepsiste değil) en tercih edilen ilaçtır veya ilaçlardan biridir. Brusselloz tedavisinde gentamisin ile kombine veya tek başına, birinci sıra ilaçların alternatiflerinden biridir. Ancak trimetoprimin, rifampisin ile kombinasyonu ko-trimoksazoldan daha etkilidir. Kolera, Listeria menenjiti ve Clamydia trachomatis'inin yaptığı lenfogranuloma venereum'da da kullanılır. Metisiline-duyarlı Staph. aureus'a bağlı sistemik infeksiyonlarda rifampisin ile kombine uygulanır.

Yan tesirleri: Ko-trimoksazolun yan tesirleri, içindeki sulfonamidlere ve trimetroprim'e bağlıdır. Sulfonamidlerin yan tesirlerine ilgili bölümde deginilmiştir. Trimetoprim'in yan tesirlerinin büyük bir kısmı sulfonamidlerinkine benzer; en sık görülenler, kaşıntı ve ciltte genellikle makülopapüler veya morbiliform nitelikteki döküntülerdir. Sulfonamidler gibi trimetoprim de seyrek de olsa **kemik iliği depresyonununa bağlı yan tesirler** oluşturur. Ko-trimoksazol nadir de olsa ciddi bir yan tesir olan Stevens-Johnson sendromu ve agranülositoz yapabilir. Bu iki yan tesir dahil, cilt reaksiyonları ve hematolojik yan tesirler **yaşlılarda daha sık görülür.** Trimetoprim **folik asid eksikliğine eğilim** yaratır. Bu ilacın memeli hücrelerindeki dihidrofolat reduktaza karşı afinitesi, bakterinin aynı enzimine karşı olandan 50.000 kez daha

düşüktür. Buna göre uzun süre ve yüksek dozda ko-trimoksazol ile tedavi edilen hastalarda folik asid ütilizasyonu inhibe edilir; eğer folik asid alımı yeterli değilse **folik asid eksikliği** belirgin hale gelir. Bunun sonucu megaloblastik anemi olur. Uzun süren, yüksek dozda ko-trimoksazol tedavisi sırasında sözkonusu yan tesiri önlemek için koruyucu olarak **folinik asid** (bak. 94.Konu) verilebilir. Trimetoprim seyrek olarak kanda kreatinin, üre azotu, transaminazlar ve bilirubin düzeyinde artma yapar; bunun nedeni belli degildir.

Kontrindikasyonlar: Ko-trimoksazol, sulfonamid yanında folik asid antagonisti olan trimetoprim içermesi ve gebelikte folik asid eksikliği eğiliminin bulunması nedeniyle, teratojenik etki potansiyeli gösterir. Bazı deney hayvanlarında teratojenik etki yaptığı saptanmıştır. Bu nedenle **gebelerde kullanılması tavsiye edilmez.** Ancak, gebe kadınlarda teratojenik etki yaptıgını gösteren bir yayın yoktur. Trimetoprim süte geçtiği için, **emziren kadınların** ko-trimoksazol kullanması, bebekte folik asid eksikliği oluşması riski nedeniyle **tavsiye edilmez.** Aynı nedenle, iki aylıktan küçük bebeklerde kullanılmamalıdır. Bu sınırın 12 aylığa kadar çıkarılması ihtiyatlı bir hareket olur. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda hemoliz riski nedeniyle kontrindikedir.

Ko-trimoksazol daha önce açıklanan nedenle, streptokokal farenjit ve tonsilit tedavisinde kontrindikedir.

TRİMETOPRİM

Bir sıtma ilacı olan pirimetamin'e yapıca benzeyen ve onun gibi 2, 4-diaminopirimidin türevi olan bir ilaçtır. Duyarlı bakterilerin ve protozoonların **dihidrofolat redüktaz** enzimini inhibe ederek onların gelişmesini ve çoğalmasını engeller. Bu temel etkinin sonuçları sulfonamidler için belirtilenin aynıdır; anılan mikroorganizmalarda DNA, RNA ve bazı amino asidlerin sentezi bozulur. Trimetroprim **koşullara göre bakteriyostatik veya bakterisid etki** gösterir.

Temel etkileri aynı sentez yolağının, fakat farklı mekanizmalarla bozulması olduğundan, trimetoprim ve sulfonamidlerin antibakteriyel spektrumu birbirine benzer. Esas olarak sulfonamidlerin etkili olduğu bakteri ve diğer mikroorganizma türlerine karşı etkilidir.

Tek başına, en önemli kullanılış yeri E.coli ve diğer Enterobacteriaceae grubu bakterilerin yaptığı **komplikasyonsuz idrar yolu infeksiyonları** prostatit, Shigella ve invazif Salmonella infeksiyonları akut ve kronik bronşittir.

Alt idrar yolu infeksiyonlarında etkinligi, ko-trimoksazolunkine eşit güçtedir. Kronik rekurrent idrar yolu infeksiyonlarında nükslerin önlenmesi için de kullanılabilir. Gram-negatif basillerin yaptığı konjonktivit ve keratite karşı polimiksin ile kombine edilerek göz damlası şeklinde uygulanır.

Trimetopirim, ko-trimakoksazol ve sabit doz oranlı diğer sulfonamid kombinasyonları şeklinde, tek başına olduğundan çok daha yaygın şekilde kullanılır. Farmakokinetik ve farmakolojik özelliklerine ko-trimoksazol bölümünde değinilmiştir.

Akut infeksiyonların tedavisi için 12 saatte bir 100 mg dozunda 10 gün süre ile ağızdan uygulanır. Kronik infeksiyonlarda ve profilaksi için gece yatarken 100 mg verilir. On iki yaşından küçük çocuklarda kontrindikedir. Kreatinin klerensi 15ml/dak'dan az olan böbrek hastalarında kontrindikedir; klerensi 15-30 ml/dak olanlarda yarı dozda kullanılır. Yan tesir insidensi ko-trimoksazol tedavisindekinden yaklaşık yarı yarıya düşük bulunmuştur.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

SULFONAMİDLER

1. KISA VE ORTA ETKİ SÜRELİ SULFONAMİDLER:

a) Sulfadiazin müstahzarları: Üretilmiyor.

b) Sülfizoksazol (sulfafurazol) müstahzarları:

- Azo-Gantrisin Tablet (Roche): 500 mg sulfizoksazol ve 50 mg fenazopiridin içeren lak tablet. 30 Tablet/kutu (idrar yolu infeksiyonu için).

2. LOKAL KULLANILAN SULFONAMİDLER:

a) Lokal kullanılan sulfizoksazol dietanolamin müstahzarları:

- Gansol Damla (Adilna-Sanovel): % 4'lük göz damlası. 5 ml/şişe (+ damlalık)

b) Gümüş-sülfadiazin müstahzarları:

- Silverdin (Deva), Silvaden (Eczacıbaşı) ve Silvadiazin (Toprak): %1'lik kremler. 40 g/tüp ve 400 g/kutu.

TRİMETOPRİM + SULFONAMİD KOMBİNASYONLARI

1. KO-TRİMOKSAZOL MÜSTAHZARLARI[3]

- Bactrim Tablet (Roche): 80/400 mg'lik tablet 20 Tablet/kutu.
- Bactrim Fort Tablet (Roche): 160/800 mg'lik (çift yitilikli) tablet 20 Tablet/kutu.
- Bactrim Süspansiyon (Roche): 40/200 mg/5 ml'lik Ped. süspansiyon. 100 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek.)
- Bactrim i.m. Ampul (Roche): 160/800 mg/3 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu (Üretilmiyor)
- Septrin Tablet (GlaxoSmithKline): 80/400 mg'lik tablet 20 veya 100 Tablet / şişe
- Septrin Fort Tablet (GlaxoSmithKline): 160/800 mg'lik (çift-yitilikli) tablet. 20 ve 100 Tablet/şişe.
- Septrin Ped. Süspansiyon (GlaxoSmithKline): Bactrim Süspansiyon gibi.
- Bakton Tablet Fort Tablet Süspansiyon (İlsan): ve Kemoprim Fort Tablet (İ.E.): Yukarıdakiler gibi.

26. Konu

ANTİFUNGAL ANTİBİYOTİKLER VE DİĞER ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Giriş • Mantar İnfeksiyonlarının ve Antifungal Tedavinin Genel Özellikleri • 1. Antifungal Antibiyotikler. Amfoterisin B sülfat • Lipozomal amfoterisin B • Griseofulvin • Nistatin • Primasin (Natamisin) • 2. İmidazol ve Triazol Türevi Antifungal İlaçlar • Ketokonazol • Flukonazol • Diğer Azol Türevleri. Mikonazol nitrat • Klotrimazol • İtrakonazol • Diğerleri • 3. Alilamin Türevleri • Terbinafin • Naftifin • 4. 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 İnfeksiyonlarının 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 AIDS'lilerde nisbeten sık görülürler; tanıları zordur.

(i) Dermatofitik mantar infeksiyonları (dermatofitozlar): 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 adlandırılırlar ve bu adın yanına, infeksiyonun yerleştiği bölgenin latince adı sıfat olarak getirilerek çeşitli **dermatofitoz** adları üretilir (tinea pedis, tinea corporis, tine barbae, tinea unguium vb. gibi). Özel durumlar dışında, kural olarak lokal uygulanan ilaçlarla tedavi edilirler. Eğer mantar bu ilaçlara rezistan ise veya mantar tırnak, kıl ve saçlara sokulmuşsa sistemik ilaç tedavisi yapılır. Ciltte yüzeyel yerleşen Pityrosporon orbiculare (eski adıyla Mallassezia furfur)'un yaptığı **tinea (pitiriazis) versikolor** ve Corynebacterum minutissimum'un yaptığı **eritrazma,** klinik görünüş bakımından cilt dermatofilozlarına benzer; dermatofitoz tedavisinde lokal kullanılan bazı ilaçlar bunlara karşı da etkilidirler.

(ii) 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. Nötropenili ve immün yetmezlikli hastalarda sık görülen bir şekli, **orofarengeal kandidiyazis**tir. Seyrek görülen özel bir şekli kronik mükokütanöz kandidiyazis'tir ve genellikle immunosüpresyon yapılan hastalarda ortaya çıkar; bu hastalık ilaçla tedaviye en dirençli olan kandidiyazis şeklidir.

(iii) 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; bazen mükokütanöz kandidiyazis, derin sistemik infeksiyon şekline dönüşebilir. **Ciltaltı tipi sistemik mikozların** başlıcaları, sporotrikozis, kromomikozis ve misetoma'dır. En sık rastlanılan sistemik mantar infeksiyonları kandidiyazis ve asperjilozistir.

Mantar infeksiyonlarının antifungal ilaçlarla tedavisinin, diğer tür infeksiyonların tedavisinden farklı bazı **genel özellikleri** vardır. Bu özelliklerin başlıcaları şunlardır:

(i) İnfeksiyon belirtilerindeki azalma ve tam bir iyileşme genellikle haftalarca ve hatta aylarca süren **uzun tedavi**den 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, bu konuda **deneyim kazanmış uzmanlar** tarafından ve yeterli **laboratuvar olanaklarına** sahip hastanelerde yapılmalıdır.

1. ANTİFUNGAL ANTİBİYOTİKLER

AMFOTERİSİN B SÜLFAT

Streptomyces nodosus'un bir suşundan elde edilen bir heptaendir. Halen kullanılan iki polien (doymamış çok bağlı) yapılı antifungal antibiyotikten biridir (diğeri nistatin). 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 lipidler katılarak yapılan kolloidal dispersiyon (ABCD) (Amphocil gibi), lipid kompleks (ABLC) ve lipozomal (tek lamelli lipid vezikülüne hapsedilmiş) şekilleri (Ambisome) vardır. Bunlar 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 membranında bulunan bazı sterollara irreversibl 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** bulunması ile açıklanır.

Gastrointestinal kanaldan veya intramüsküler injeksiyon yerinden çok az absorbe edilir. Bu nedenle, **sadece i.v.** verilir. Plazmada % 90 oranında, başta beta-lipoproteinler olmak üzere proteinlere bağlanır. Esas olarak karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir.

Suda çözünmediği için injeksiyonluk müstahzarları, sodyum dezoksikolat (safra tuzu) ile yaptığı kuru kompleks şeklinde hazırlanmıştır; bunlar, su ile karıştırıldığında kolloidal dispersiyon oluşur. İnjeksiyon için solüsyon hazırlanmasında asidik veya elektrolitlerden zengin sıvılar (fizyolojik tuzlu su ve çeşitli Ringer solüsyonları gibi) kullanılırsa çöküntü olur. Bundan dolayı 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 küçük dozda (günde 0.25 - 0.3 mg/kg) verilmelidir; bu doz bir kezde verilebilir. Amfoterisin B'nin yukarıda belirtilen başlangıç dozunu, 1 - 2 haftadan sonra hastanın durumuna ve dayanıklılığına göre 0.6/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 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, % 3'lük krem, losyon veya merhem şeklinde **cilt ve mukozaların (vajina hariç) Candida infeksiyonlarında lokal** olarak kullanılır.

Ciltten pek absorbe edilmez ve sistemik yan tesir oluşturmaz. Karın organlarının postoperatif Candida infeksiyonunda intraperitoneal olarak **lokal** uygulanabilir. Mesane kandidiyazisinde instilasyon suretiyle bu organın içine 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 yapar. 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.

GRİSEOFULVİN

1939 yılında Penicilium griseofulvum'dan izole edilmiştir. Diğer Penicillium türlerinden de elde edilmektedir. Önce tarımsal bitkilerin mantar parazitlerine karşı etkili olduğu görülmüştür. Daha sonra insan ve hayvanların mantar infeksiyonlarına karşı da etkili olduğu saptanmıştır.

İnsanda Microsporum, Trichophyton ve Epidermophyton'lar gibi **dermatofit mantarların yaptığı yüzeyel infeksiyon**lara karşı etkilidir. Bu mantarlar, kıl ve kıl foliküllerinde, tırnaklarda, ayak tabanında ve diğer cilt bölgelerinde infeksiyona neden olurlar. **Kılsız cilt bölgelerinde** oluşan ve diğer ilaçlarla yapılan lokal tedaviye cevap veren dermatofitozlarda griseofulvin tedavisine **gerek yoktur.** Saçlı, deri, sakal, kıl veya el ve ayak ayasında yerleşen yüzeyel dermatofitozların en etkili iki ilacından biridir (diğer terbinafin); ancak el ve ayak tırnaklarını tutan dermatofitlere bağlı onikomikozise karşı etkinliği terbinafininkinden daha düşük bulunmuştur. Griseofulvin Candida'lara ve diğer mantarlara etkisizdir. Duyarlı fungus hücresinde mikrotübül proteinine bağlanarak **mitozu inhibe etmek suretiyle fungistatik etki** yapar, fungisid değildir.

Griseofulvin ağız yolundan verildiğinde, mide-barsak kanalından yavaş absorbe edilir ve maksimum kan düzeyine 6 saatte erişir. 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. El parmaklarındaki tırnak infeksiyonlarında tedaviye 4 ay kadar devam edilir. Ayak parmaklarının tırnak infeksiyonlarında tedavi süresi daha uzundur (6 ay). Günde 2 kez 250 - 500 mg dozunda verilir. Çok ince partiküllü (ultramikronize) ilacın dozu bunun yarısı kadardır.

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. Deney hayvanlarında teratojen etkisi saptandığından **gebelere verilmemelidir.**

Griseofulvin mikrozomal enzim indüksiyonu yaptığı için oral antikoagülanların etkisini azaltır. Öte yandan enzim inhibisyonu sonucu alkolün etkisini artırır; disülfiram-benzeri zayıf etkisi vardır.

NİSTATİN

Streptomyces noursei kültürlerinden izole edilmiştir. Kimyasal yapısı bakımından bir tetraendir. 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. Deney hayvanlarında Histoplasma, Cryptococcus ve Coccidioides infeksiyonlarına karşı etkili bulunmuşsa da bu tür mantar infeksiyonlarına karşı kullanılmaz. **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 uygulanır. **Ağız ve özofagus'un kandida infeksiyonlarında** 1 ml'de 500.000 Ü içere süspansiyon bir süre ağızda tutulur; Bu dozun yarısı ağızın bir tarafına ve diğer yarısı öbür tarafına uygulanabilir. **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 drajesi ağızdan verilir. Nistatine karşı rezistans gelişmesi bildirilmemiştir. Nistatin nadiren yan tesir yapar. Alerjik reaksiyona neden olmaz; ancak lokal tahriş yapabilir.

2. İMİDAZOL VE TRİAZOL TÜREVİ ANTİFUNGAL İLAÇLAR

İmidazol türevi çeşitli antifungal ilaçlar 1978'den itibaren çıkarılmaya başlanılmışlardır. Geniş spektrumlu **fungistatik ilaçlar**dır. Cilt ve mukozaların mantar infeksiyonları ile kronik mukokütanöz kandidiyazis tedavisinde diğer ilaçlara göre üstünlük gösterirler. Sistemik kullanılanlar sistemik mantar infeksiyonların 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, 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 **oral** ve **lokal,** flukonazol, itrakonazol **oral, i.v. ve lokal** uygulanır; mikonazol **i.v.,** terkonazol ise **sadece lokal** uygulanır ve vulvovajinal kandidiyaziste kullanılır.

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 simetidin ve benzeri 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 (bak. 5. Konu Tablo 5.4 ve 11. Konu II. Bölüm). 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 indikasyonlarda **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 griresofulvin'den daha etkilidir. **Kronik mukokütanöz kandidiyazi**sin 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. Tinea versikolor gibi sadece cildi ilgilendiren infeksiyonlarda tedavi süresi 14 gündür. Tırnak veya kılları tutan yüzeyel infeksiyonlarda (onikomikozis, tinea capitis, tinea barbae vb. gibi) daha uzun süre kullanılır. Lokal olarak %2'lik krem, 400 mg'lık vajinal ovül ve ayrıca şampuan şeklinde kullanılır. (ii) **Sistemik mantar infeksiyonları:** Çeşitli sistemik mikozların tedavisinde ketokonazolun önemli bir yeri vardır; ancak ağır olgularda, menenjitte ve AİDS ve diğer immün yetmezlikli hastalarda, daha güçlü olan amfoterisin B tercih edilir. Sistemik infeksiyonlarda günde 400-800 mg ve bazı durumlarda daha yüksek dozda 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. Ketokonazolun kullanıldığı sistemik mikozlar blastomikozis, histoplazmozis, parakoksidioidomikozis, dissemine kandidiyazis (özellikle kronik mükokütanöz kandidiyazis sonucu olan), kromomikozis ve koksidioidomikozis (sadece non-meninjeal şekli)'dir.

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 teratojenik etki potansiyeli vardır; yararı riskine göre fazla ise kullanılabilir. Gebe deney hayvanlarına yüksek dozda verilmesi yarık damak yapar.

Ketokonazolun H_2-reseptör blokörleri ile **etkileşmesi**ne daha önce değinilmiştir. Ketokonazol, siklosporin'in inaktivasyonunu yavaşlatır ve nefrotoksisitesini artırır. Rifampin enzim indüksiyonu yaptığı için ketokonazolun eliminasyonunu hızlandırır, kan düzeyini ve etkinliğini azaltır. İzoniazid de ketokonazolun plazma düzeyini düşürür. Ketokonazol, varfarin'in ve bazı antihistaminiklerin (bak. 86 Konu). toksisitesini artırır; fenitoin ve metilprednizolun'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 toksik**tir; 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 kandidiazise karşı; yukarıdaki dozda verilen flukonazol, 200 - 400 mg/gün dozundaki oral ketokonazol kadar etkili bulunmuştur. Ancak flukonazol, ketokonazoldan daha pahalı bir ilaçtır. **Akut vulvovajinal kandidiyazis** tedavisi için, oral verilen 150 mg'lık tek dozu yeterli bulunmuştur. **Sistemik 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.

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 fötotoksik bulunmuştur. Birlikte alınan fenitoin, sulfonilüreler ve daha hafif derecede olmak üzere varfarin ve siklosporin'in plazma konsantrasyonunu yükseltir.

DİĞER AZOL TÜREVLERİ

Mikonazol nitrat: Fenetilimidazol türevi sentetik bir antifungaldir. Yapısı bakımından klotrimazol'a benzer. Fungisid değil, fungistatik etki yapar. Antifungal spektrumu ketokonazol ve flukonazolunkine benzer.

Mikonazol, **hem sistemik** ve **hem de lokal** uygulanabilir. Türkiyede sadece lokal kullanılışa özgü müstahzarları pazarlanmıştır. 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. Ayrıca protozoonlardan Trichomonas vaginalis'e karşı da öldürücü etki gösterir. 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 kullanılır. İki haftalık bir tedavi genellikle yeterli olur.

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. En sık görülen yan tesirleri bulantı ve kusmadır; % 10-15 oranında görülür. Zayıf nefrotoksik etkisi vardır. Bazen hepatik transaminazların ve alkalin fosfatazın plazma düzeyini yükseltebilir.

Diğerleri: 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 s. 801'de 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 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 **onikomikozisin** (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 epoksidazı** 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 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. Yüzeyel dermatofitozlarda, cilt kandidiyazisinde ve pitiriyazis versikolorda %1'lik kremi veya diğer cilt preparatları lezyonlu cilt bölgesine günde 1-2 kez 1-2 hafta sürülerek tedavi yapılabilir. Tinea pediste 2-4 hafta kullanılmalıdır. Ağızdan alındığında görece sık görülen yan tesirleri dispepsi tipi gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı ve cilt reaksiyonlarıdır. Nadiren karaciğer fonksiyonunu bozabilir, serum transaminazları düzeyini yükseltebilir.

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.

TABLO 26.1
Bazı önemli mantar infeksiyonları ve kullanılan ilaçlar

Etkenler	Önemli yerleşme yerleri	Hastalığın adı	Tedavi için kullanılan ilaçlar
		DERMATOFİTOZLAR:	
Trichophyton schoenleini	Kılsız cilt	Tinea vercicolor	**Lokal tedavi için:**
	Ayaklar	Tinea pedis (atlet ayağı)	Klotrimazol, mikonazol, tiokonazol, bifonazol,
T. tonsurans	Tırnaklar	Tinea unguium	oksikonazol izokonazol ve ketokonazol gibi
T. corporis	Saçlı deri	Tinea capitis	imidazol türevleri, naftifin, siklopiroksolamin,
T. mentagrophytes	Saçlı deri	Tinea favosa	tolnaftat, undesilenik asid
	Bacaklar ve perine	Tinea cruris	
T. rubrum	Sakallı deri	Tinea barbae	**Sistemik tedavi için:**
Microsporum lanosum.			Ketokonazol, flukonazol, terbinafin,
M. gypseum			itrakonazol, griseofulvin
M. audouini			
Corynebacterum minutissimum	Cilt	Eritrazma	Eritromisin
		KANDİDİYAZİS:	
Candida albicans	Dudak komisürleri	Perleş	**Lokal olarak:**
	Ağız	Müge	Nistatin, klotrimazol,
	Özofagus	Özofajit	mikonazol veya diğer imidazoller.
	Vulva ve anüs	Vulvit, anit	Gerekirse sistemik olarak: flukonazol veya
	Parmak araları ve cilt kıvrımları	İntertrigo	ketokonazol (oral), ufak doz amfoterisin B (i.v.)
	Barsaklar	Barsak kandidiyazisi	
	Vajina	Vajina kandidiyazisi	
	Kan ve çeşitli organlar	Candida septisemisi	Amfoterisin B ± flusitosin
	Bronşlar ve akciğerler	Akciğer kandidiyazisi	Amfoterisin B ± flusitozin
	Kronik mukokutanöz kandidiyazis		Ketokonazol
		SİSTEMİK MİKOZLAR	
Aspergillus fumigatus	Akciğerler veya dissemine	Asperjilozis (invazif-tip)	Amfoterisin B ± flusitozin veya rifampin
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 schenkil	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.

4. DİĞER ANTİFUNGAL İLAÇLAR

A. SİSTEMİK UYGULANANLAR

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** (Candida'lar, Cryptococus neoformans, Chromoblastomyces, Torulopsis glabrata ve Aspergillus gibi) etkilidir. Amfoterisin'e göre antifungal etki gücü zayıftır; bir diğer sakıncası, duyarlı mantarlarda, Chromoblastomyces hariç, flusitozine karşı **çabuk rezistans** gelişmesidir. Bu sakıncaları nedeniyle flusitozin'in kromoblastomikozis dışında tek başına değil, **amfoterisin B ile kombine** kullanılması tavsiye edilir.

Duyarlı mantarlar, flusitozin'i deamine ederek onu **5-fluorourasil**'e dönüştürürler. Bu da 5-fluorourasil-riboz fosfat metabolitlerine dönüştürülür; bu metabolitlerden biri **RNA molekülüne katılarak** onun yapı ve fonksiyonunu bozar; bir diğeri kısmen 5-fluorodeoksiuridilik aside dönerek **timidilat sentetazı** güçlü şekilde inhibe eder ve sonuçta DNA sentezini bozar.

Günlük dozu ağızdan 150 mg/kg'dır. Altı saatlik aralarla günde 4 kezde verilir. Böbrekten itrah edilir. Türkiyede bulunmaz.

Potasyum iyodür: Sporotrichum schenkil'nin yaptığı yaygın veya lokalize sporotrikozis olgularında en fazla tercih edilen ilaç potasyum iyodürdür.

Potasyum iyodür ağızdan, doymuş solüsyon şeklinde kullanılır; bu solüsyonun ml'sinde 1 g potasyum iyodür bulunur. Tedaviye günde üç kez 1 g ilaç verilmek suretiyle başlanır. Hastanın dayanıklılığına göre günlük doz 9 g hatta 12 g'a kadar artırılabilir. İlaç verilmesine lezyonlar kaybolduktan sonra 6 hafta daha devam edilir. Tedavi genellikle aylarca sürer. Kronik iyod zehirlenmesi (iyodizm) belirtileri oluşturabilir (bak.51. Konu).

Hidroksistilbamidin: 2-Hidroksistilbamidin izetionat, parenteral yoldan Blastomyces dermatidis ve Nocardia asteroides infeksiyonlarına karşı kullanılan sentetik bir antifungal ilaçtır.

B. LOKAL UYGULANANLAR

Tolnaftat: Toliltiyokarbamat'ın naftil türevi olan sentetik bir maddedir. **Dermatofitlere karşı** etkilidir. Cilt üzerindeki dermatofitozlara (özellikle ayak parmakları üzerindekilere) ve pitiriazis versikolora karşı % 1'lik merhem, solüsyon veya pudra şeklinde kullanılır. Tırnak veya kıl foliküllerini ilgilendiren infeksiyonlarda etkisizdir. Candida'lar ve bakteriler bu ilaca rezistandırlar, Genellikle irritasyona neden olmaz.

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 tercihen 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 genellike % 5-10 konsantrasyonunda 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 (bak. 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: Akrizorsin, jansiyan viyole, metil yeşili ve bazik fuksin gibi boyalar, siklopiroks, anthelmintik bir ilaç olan tiabendazol, 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:

- Fungizone Flakon (Bristol-Myers Squibb) : 50 mg kuru toz içeren viyal. 1 Viyal/kutu.
- Amphocil Flakon (AstraZeneca): 50 mg kuru toz içeren viyal. 1 Viyal/kutu.
- Ambisome Enfüzyon (Er-Kim): 50 mg lipozomal amfoterisin içeren viyal. 1 Viyal/kutu.

2. KETOKONAZOL MÜSTAHLARI:

- Nizoral Tablet (Eczacıbaşı): 200 mg'lık tablet. 10 tablet/kutu.
- Fungoral Tablet (İlsan): 200 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Ketoral Tablet (Bilim): Yukardakiler gibi.

3. FLUKONAZOL MÜSTAHZARLARI:

- Triflucan Kapsül (Pfizer): 100 ve 200 mg'lık kapsül. 7 Kapsül/kutu (ikisi de),
- Triflucan Şurup (Pfizer): 10 ml'de 50 mg ilaç içeren şurup. 70 ml/şişe (+ ölçek).

- Triflucan IV (Pfizer): 100 mg/50 ml'lik i.v. infüzyon solüsyonu. 1 şişe/kutu.
- Flucan Kapsül (Pfizer): 150 mg'lık tek kapsül. 1 Kapsül/kutu (vajinal kandidiyazis için).
- Biocanol (Fako): 150 mg'lık kapsül. 1 ve 2 Kapsül/kutu.
- Bionazole (Fako): 100 mg'lık kapsül. 7 Kapsül/kutu.
- Fluzole Kapsül (Biofarma): 50 mg'lık, 100 mg'lık ve 150 mg'lık kapsüller. 7 Kapsül/kutu (üçü de).

4. GRİSEOFULVİN MÜSTAHZARLARI:

- Grisovin Tablet 250 mg ve 500 mg (GlaxoSmithKline): Sırasıyla 250 mg'lık ve 500 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu (ikisi de).
- Gefulvin Fort Tablet (Sanofi-Doğu): 500 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.
- Grifulvin Fort Tablet (Unipharm): 500 mg'lık tablet. 30 tablet/kutu.

5. FLUSİTOZİN MÜSTAHZARLARI:

- Türkiyede üretilmiyor.

LOKAL KULLANILANLAR

1. NİSTATİN MÜSTAHZARLARI:

- Mikostatin Süspansiyon (Bristol-Myers Squibb): Ml'de 100.000 ünite ilaç içeren oral süspansiyon. 48 Doz/şişe
- Mikostatin Pomad (Bristol-Myers Squibb): 100.000 ünite/g'lık merhem. 15 g/tüp.

2. PİMARİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Pimafucin Deri Pomadı (Santa Farma): % 2'lik pomad. 15 g/tüp.
- Pimafusin Vajinal Tablet (Santa Farma): 25 mg'lik vajinal tablet (+ benzalkonyum klorür). 20 Tablet/kutu.

3. KLOTRİMAZOL MÜSTAHZARLARI:

- Canesten Krem (Bayer): %1'lik krem. 20 g/tüp.
- Canesten Vajinal Tablet (Bayer): 100 mg'lık vajinal tablet. 6 Tablet/kutu.
- Clozol Pomad (İlsan): % 1'lik pomad. 30 g/tüp.

4. MİKONAZOL NİTRAT MÜSTAHZARLARI:

- Fungucit Pomad (İlsan): % 2'lik pomad. 30 g/tüp.
- Neo-Penotran (Embil): 100 mg m.n. ve 500 mg metronidazol içeren ovül. 14 Ovül/kutu (+aplikatör).

5. TİOKONAZOL MÜSTAHZARLARI:

- Dermo Trosyd Krem ve Losyon (Pfizer): % 1'lik cilt kremi ve losyonu. 20 g/tüp (krem) ve 20 g/şişe (losyon)
- Dermo Trosyd Solüsyon (Pfizer): % 28'lik tırnak solüsyonu. 5 ml/şişe.
- Dermo Trosyd Pudra (Pfizer): % 1'lik pudra. 20 mg/kutu.
- Gyno-Trosyd Vaginal Tablet (Pfizer): 100 mg'lık tablet. 3 Tablet/kutu.
- Gyno-Trosyd Vaginal Merhem (Pfizer): % 6.5'luk merhem, 4.6 g/tüp (tek doz).

6. BİFONAZOL MÜSTAHZARLARI:

- Mycospor Krem (Bayer): % 1'lik krem 10 g/tüp.
- Mycospor Pudra (Bayer): % 1'lik pudra 20 g/kutu.

7. OKSİKONAZOL NİTRAT MÜSTAHZARLARI:

- Oceral Solüsyon (Roche): % 1'lik cilt solüsyonu. 20 ml/şişe.
- Oceral Krem (Roche): % 1'lik krem. 10 g/tüp.
- Oceral Pudra (Roche): % 1'lik pudra. 20 g/kutu.

8. İZOKONAZOL NİTRAT MÜSTAHZARLARI:

- Gyno-Travogen (Schering): 300 mg'lik vajinal tablet. 6 Tablet/kutu.

9. SULKONAZOL NİTRAT MÜSTAHZARLARI:

- Exelderm Toz, Krem ve Solüsyon (A.İbrahim): Sırasıyla hepsi %1'lik pudra, cilt kremi ve cilt solüsyonu. 20 g/tüp (pudra ve krem), 20 ml/şişe (solüsyon).

10. KETOKONAZOL MÜSTAHZARLARI

- Nizoral Medikal Şampuan (Eczacıbaşı): % 2'lik şampuan. 75 ml/şişe.
- Nizoral Krem % 2 (Eczacıbaşı): % 2'lik krem. 30 g/tüp.
- Nizoral Ovül (Eczacıbaşı): 400 mg'lık ovül. 5 Ovül/kutu.
- Fungoral Şampuan (İlsan): 20 mg/ml ilaç içeren şampuan. 100 ml/şişe.
- Fungoral Krem (İlsan): %2'lik krem. 30 g/tüp.
- Ketoral Merhem, Medikal Şampuan ve Ovül (Bilim): Yukarıdakiler gibi.

11. TERBİNAFİN MÜSTAHZARLARI

- Lamisil Tablet (Novartis): 250 mg'lık tablet. 14 Tablet/kutu.
- Lamisil Krem (Novartis): %1'lik krem. 15 g/tüp.
- Lamisil Solüsyon Dermal (Novartis): %1'lik cilt solüsyonu. 30 ml/şişe.
- Lamisil Sprey Dermal (Novartis): %1'lik cilt spreyi. 30 ml/şişe.
- Lamisil Dermgel Jel (Novartis): %1'lik jel. 15 g/tüp.

12. TOLNAFTAT MÜSTAHZARLARI:

- Mikoderm Pomad (Adeka): % 1'lik pomad. 10 g/tüp.
- Mikoderm Solüsyon (Adeka): % 1'lik cilt solüsyonu. 20 ml/şişe.

13. NAFTİFİN MÜSTAHZARLARI:

- Exoderil Solüsyon % 1 (Eczacıbaşı): % 1'lik cilt solüsyonu. 10 ml/şişe.

14. SİKLOPİROKSOLAMİN MÜSTAHZARLARI:

- Nibulen Krem ve Solüsyon (Aventis): Gramında 10 mg ilaç içeren krem ve ml'sinde 10 mg ilaç içeren cilt solüsyonu. 20 g/tüp ve 30 ml/şişe.
- Nibulen Vajinal Krem (Aventis): %1'lik vajinal krem. 20 g/tüp (+aplikatör).
- Nibulen Tırnak Cilası (Aventis): %8'lik tırnak solüsyonu. 3 g/şişe.

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 antibiyotiklerin etki spektrumunun ve etkinlik gücünün kısıtlı olması, öte yandan infeksiyonlu bir hasta ile karşılaşan hekimin özellikle hastane dışında hastalık etkenini klinik veya bakteriyolojik olarak teşhis etmekte güçlükle karşılaşması; tedavide antibiyotiklerin kombine olarak kullanılmalarını teşvik eden ana nedenleri oluşturur. Antibiyotiklerin 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 azlığı veya yerine göre, yokluğunun ve ayrıca, hastane polikliniklerinde sık görüldüğü üzere, hekimin kapasitesinin üstündeki sayıda hastayı muayene ve tedavi 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 etkinliği 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 gerektirebilirler. 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. 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 (bak. 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

* Kemoterapi'de, sinerjizma, farmakodinamide kullanıldığından (bak. 11. Konu) farklı bir anlamda kullanılır. Buradaki sinerjizma 11. Konuda farmakodinamik etkileşmelerde belirtilen potansiyalizasyona eşdeğerdir.

MBK'si 2 μg/ml ve karbenisilin'inki 100 μg/ml olarak bulunmuştur; aynı biyolojik etkinlik bu iki ilac kombine edildiğinde "ilkinin 0.12 μg/ml + ikincinin 3 μg/ml" konsantrasyonu ile elde edilmiştir. Sinerjistik kombinasyonların efikasitesi tek başına kullanılan komponentlerinkinden yüksektir. Aditif ya da sinerjistik tipte etkileşme gösteren 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).

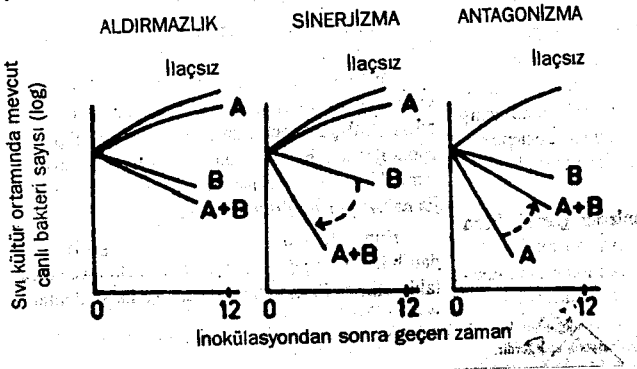
3. Aldırmazlık: Bazen güçlü bir antimikrobik ilaca daha az güçlü bir diğerinin ilavesi, birincinin antibakteriyel etki gücünde belirgin bir artma veya azalma yapmaz. O halde aldırmazlık durumunda kombinasyonun antibakteriyel etkisinin derecesi komponentlerden en güçlüsünün etki gücüne aşağı yukarı eşittir. Bu şekilde bir etkileşme gösteren iki ilacın 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 yükseltir.

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 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 durumu getirmek genellikle mümkün olmaz.

Antimikrobik ilaç kombinasyonlarının bazı bakteri türlerine karşı sinerjistik etki gösterdikleri halde, diğer bazılarına karşı antagonistik etki gösterdikleri in vitro olarak saptanmıştır.

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 vücut sıvıları arasında da bulunabilir.



Şekil 27.1. Antimikrobik A ve B ilaçları arasındaki etkileşme şekilleri. Solda aldırmazlık, ortada sinerjizma (potansiyalizasyon) ve sağda antagonizma şeklindeki etkileşme örnekleri görülmektedir.

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 Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde belirtilmiştir (bak. sırasıyla s. 857-863. ve 864-866). Orada yazılı olmayan antitüberküloz ilaçlar arasındaki sinerjistik etkileşmelere 28. Konu'da, antimalaryal ilaçlar arasındakilere 31. Konuda ve HİV infeksiyonu tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçlar arasındaki sinerjistik etkileşmelere 34. Konuda değinilmiştir. Bazı **kombinasyonlar,** komponentlerini sabit doz oranınında, aynı farmasötik şekil (tablet, kapsül 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 iki kombinasyonun, komponentleri ve doz oranları aşağıda gösterilmiştir.

Adı	Komponentler (miktar oranları)
Ko-trimoksazol	Suftametoksazol/trimetoprim 400:80
Ko-amoksiklav	Amoksisilin + klavulanik asid 250:125 veya 500:125 ya da 125:31
Ko-beneldopa	Levodopa+benserazid hkl (200:50 veya 100:25 ya da 50:12.5)
Ko-kareldopa	Levodopa+karbidopa (250:25 veya 100:25 ya da 100:10)
Ko-kodamol	Asetaminofen+kodein (500:8)

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 örnekler, 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, vankomisin veya 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 • Antibakteriyel spektrumu ve rezistans oluşumu • Etki mekanizması • Farmakokinetiği • Kullanılışı • Yan tesirleri • Rifampin (Rifampisin) • 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, 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.

1998 yılı itibariyle Türkiyede nüfusun dörtte birinin tüberküloz basili ile infekte olduğu ve bunların her yıl 35-40 bin kadarında tüberküloz hastalığı geliştiği kestirilmiştir. Bunların yaklaşık 25 bin kadarına verem savaş dispanserleri ulaşabilmekte ve düzenli tedavi ve izlemeye alınabilmektedir.

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 kalabilir ve daha sonra herhangi bir zamanda reaktivasyon gösterebilir. Ancak mikobakterilerle infekte olmuş kimselerin çoğu, patojenik etkene karşı etkin bir immünite geliştirirler, böylece reaktivasyon 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 homologu olan genin insanda da olduğuna inanılmaktadır.

Mycobacterium tuberculosis yavaş çoğalan, 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 + rifampin 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, halen tedavide kullanılan tüberküloz ilaçlarına karşılık 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 başlangıçta genellikle dörtlü kombinasyon kullanılır. (iii) Uzun süreli tedavi **uyuç 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 olan 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 (multipl) 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 sürveyinde çok -ilaca rezistan M. tuberculosis prevalansının 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 ve 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 rifampin ona yakın derecede etkinlik gösterir. **Kapalı kazeöz lezyonlarda** oksijen tansiyonu düşük ve ortam nötraldır; bu yerlerde bakteri üremesi yavaş veya intermitenttir ve bunlar üzerinde rifampisin, izoniazid ve pirazinamid etkilidir; fakat streptomisin ve etambutol etkisizdir. **Makrofaj hücrelerin içindeki** asid ortamda yavaş olarak üreyen veya dormant durumdaki mikobakteriler üzerinde en etkili ilaç pirazinamiddir; izoniazid ve rifampin etkili, fakat streptomisin etkisizdir. Etambutolun etkisi düşüktür.

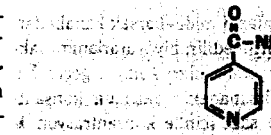
Antitüberküloz ilaçlar: Antitüberküloz ilaçlar: (i) en fazla tercih edilen **birinci sıra ilaçlar** ve (ii) ikinci sıra ilaçlar diye iki gruba ayrılırlar. İkinci sıra ilaçlar, birinci sıra ilaç kombinasyonlarına bakteride rezistans gelişmesi veya HIV infeksiyonu olanlarda ya da AIDS'li hastalarda, kanserlilerde, kanser ilacı, kortikosteroid ve diğer immünosüpresif ilaçlarla tedavi altındakilerde olduğu gibi hastada immün yetmezlik bulunması veya hastanın dayanıksızlık göstermesi gibi seyrek görülen durumlarda kullanılan ve genellikle daha az etkili ilaçlardır. Birinci grupta bulunanlar; başta izoniazid olmak üzere, **rifampisin (rifampin), etambutol, streptomisin ve pirazinamid** (ve onun türevi **morfazinamid**)'dir. İkinci sınıfta protionamid, paraaminosalisilik asid, sikloserin, fluorokinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin) ve streptomisin-dışı aminoglikozidler olan viomisin, kapreomisin, kanamisin ve amikasin bulunur. Aminoglikozidler dışında, hepsi ağız yolundan kullanılırlar. Birinci sıra ilaçların etambutol dışında hepsi baktericid (tüberkülisid)'dir.

Son 15 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, makrolid antibiyotikler olan klaritromisin ve azitromisindir (bak. 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 basiller üzerinde bakteriyostatik, hızlı çoğalanlar üzerinde **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 (kobayi tüberkülin'e karşı alerjik kılma özelliği) ortadan kalkar. 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



İzoniazid

özellikle etkilidir. Ayrıca hücreler içine kolayca girebildiğinden makrofajlar içindeki mikobakteriler üzerinde kültür ortamındakiler kadar etkilidir.

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, yaran dikkate alındığında sakıncalı sayılmaz. Bazı hastalarda in vitro duyarlık testleri basilin izoniazide rezistan olduğunu gösterdiği halde tedavide başarılı sonuç alınabilir. Rezistan bakterilerde **izoniazid uptake'i azalır** veya kaybolur. Rezistansı, 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.

Etki mekanizması: Etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Bir görüşe göre bakteri içine giren izoniazid orada bir **peroksidaz**'ın etkisi altında **hidrazin ve izonikotinik asid**e 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 NAD içeriğinin düşmesi ve işaretli 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.

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. 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 bakımdan ilacın itrah hızı asetilasyon hızı ile orantılıdır. Asetilizoniazid'in antibakteriyel etki gücü yüz kere daha düşüktür. Bazı kimselerde genetik bir değişiklik 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 ve hepatit bunlarda daha fazla oranda oluşur. Bu kimseler sulfonamidleri, sulfonları, prokainamidi ve hidralazin'i 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); Eskimolarda, Japonlarda ve diğer doğu Asya ırklarında ise %10 dolayındadır.

İsoniazid karaciğerde birçok (CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A4) mikrozomal oksidaz enzimini 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 geçinemek 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. Vücutta **piridoksin ütilizasyonu**nu azaltır ve idrarla itrahını artırır. Belirtilen yan tesirler piridoksin yetersizliğinde görülenlere benzemektedirler. Bunları önlemek için izoniazid ile tedavi sırasında **günde ağızdan 50 - 100 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) (SGOT ve SGPT) 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 olasılığını 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 yaşı	Hepatit insidensi (%)
20>	Nadir
20–34	0.3≥
35 – 49	1.2≥
50 veya daha yukarı	2.3≥

* Van Skoy ve Wilkowske (1983)'ten alınmıştır.

Ancak son zamanlarda izoniazid profilaksisinin yarar / zarar oranının durumu yeniden değerlendirilmiş ve profilaksi yaş sınırının 50'ye çıkarılması önerilmiştir. (iv) İzoniazid'in tek doz halinde verilen yüksek miktarı, karaciğerde toksisiteden sorumlu enzimi satüre eder ve 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.

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.

RİFAMPİSİN

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 ön-

ler, başlamış zincirin uzamasını bozmaz. Mikobakterilerde rifampisine rezistans oluşması diğer bakterilerde olduğundan daha yavaştır; fakat gene de tüberküloz tedavisinde tek başına kullanılmaz. 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.

Tüberküloz tedavisinde ağızdan günde **tek doz halinde tercihen aç karna 600 mg** dozunda 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 reziştan 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. 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 süprese eder. İmmünolojik nitelikteki yan tesirler, rifampisinin intermitent olarak 600 mg'in üstündeki dozlarda verilmesi halinde ortaya çıkarlar. Rifampisin'in deney hayvanlarında teratojenik etki yaptığı saptanmıştır. Bu nedenle **gebe kadınlara, özellikle ilk trimestr sırasında verilmemelidir.**

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 (bak. 5. Konu) azol türevi antifungal ilaçların, proteaz veya nukleozid-olmayan ters transkriptaz inhibitörü ilaçların, **kinidin, digoksin, prednisolon ve diğer bazı glukokortikoid ilaçların** da yıkımını artırarak etkinliklerini azaltır. **Metadonun** yıkılmasını artırdığından metadon ikamesi yapılan opioid bağımlılarında rifampisin tedavisi sırasında yoksunluk sendromu ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Rifabutin: Bak. s.319.

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. Antitübeküloz ilaç kombinasyonuna, **rezistans gelişmesini 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. Günlük tek doz yerine, günlük bölünmüş dozlar şeklinde verildiğinde oküler toksik etkisi daha sık ortaya çıkar.

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. Görme bozukluğu olunca ilacın kesilmesi tavsiye edilir. Bu bozukluğun ilaca bağlı olduğuna hükmedebilmek için tedaviye başlamadan önce bazal görme kesinliğinin ve kırmızı ve yeşili görme durumunun saptanması uygun olur. 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.

STREPTOMİSİN

Streptomisin'in genel özelliklerinden daha önce sözedilmiştir (bak. 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.

Minimum tüberkülostatik konsantrasyonu 10 μm/ml kadardır; bunun üstündeki konsantrasyonlarda tüberkülisid etki yaptığı in vitro deneylerde gösterilmiştir. 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 **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.

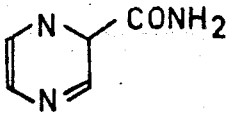
Streptomisin gibi bir aminoglikozid olan **kanamisin** de tüberküloz tedavisinde onun yerine kullanılabilir. Streptomisin ve kanamisin'in **yan tesirlerine** 22. Konuda değinilmiştir.

PİRAZİNAMİD

Nikotinamid'in analoğudur. İzoniazid derecesinde olmasa bile oldukça güçlü **tüberkülisid** etkisi vardır. Bu etkisini hem çoğalma halindeki ye 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.

Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Vücutta tüm dokulara ve vücut sıvılarına **kolayca dağılır.** Tüberküloz 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 uygulanlanlara göre daha yüksek



Pirazinamid

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, tüberküloz menenjiti ve diğer ilaçlara cevap vermeyen tüberküloz 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-AMİNOSALİSİLİK ASİD (PAS)

İzonazid gibi sadece M. tuberculosis'e etkili çok dar spektrumlu bir kemoterapötiktir. **Sulfonamidlerinkine benzeyen bir mekanizma** ile (bak. 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 (bak. s. 771-2). Günümüzde, **2 yaşın altındaki çocuklarda** tüberkülozun kombine tedavisinde kullanılır. bunlarda etambutolun görme ile ilgili toksik etkisinin başladığını 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.

DİĞER ANTİMİKOBAKTERİYEL İLAÇLAR

Etionamid, tiasetazon, sikloserin, viomisin ve kapreomisin: Bu beş ikinci sıra antitüberküloz ilacına Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. 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. Rifampin 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 kullanılabilir), **siprofloksasin** (1 - 1.5 g oral), **ofloksasin** (600 mg oral), **klofazimin** (100-200 mg oral), **amikasin** (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,** hasta haftada 2 veya 3 kez **tedavi kuruluşlarına** (örneğin verem savaş dispanserlerine) **gelir,** orada ilgili personelin gözetimi altında ilaç ağızdan verilir ve gerekiyorsa injeksiyonla streptomisin uygulanır. Buna, başlangıçta değinildiği gibi, **direkt gözetimli teda-**

TABLO 28.1
Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nca saptanan ve tavsiye edilen standard tedavi rejimleri[1]

A. REJİMLER[1]

I. YENİ AKCİĞER TÜBERKÜLOZU OLGUSU[2]: Daha önce tedavi görmemiş olanlar.
Toplam tedavi süresi 6 ay
İlk iki ay (başlangıç dönemi) günlük : İ + R + P + E veya İ + R + P + S
Sonraki 4 ay (idame dönemi) günlük[2] : İ + R

II. TEDAVİYE ARA VERİP DÖNENLER VE TEDAVİDEN SONRA NÜKS EDENLER
Toplam tedavi süresi 8 ay
İlk iki ay (başlangıç dönemi) günlük : İ + R + P + E + S
Sonra 1 ay (idame dönemi) günlük[2] : İ + R + P + E
Daha sonra 5 ay (idame dönemi) günlük[2] : İ + R + E

III. ÇOCUK AKCİĞER TÜBERKÜLOZU (Primer tüberküloz):
Toplam tedavi süresi 6 ay
İlk iki ay (başlangıç dönemi) günlük : İ + R + P
Sonraki 4 ay (idame dönemi) günlük : İ + R

IV. AKCİĞER DIŞI ORGAN TÜBERKÜLOZU:[3]
Toplam tedavi süresi 9-12 ay
İlk iki ay (başlangıç dönemi) günlük : İ + R + P + E veya İ + R + P + S
Sonraki 7-10 ay (idame dönemi) günlük : İ + R

V. TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI VE KRONİKLEŞMİŞ OLGULAR
Bu konuda **tımanlaşmış merkezler**de ikinci sıra ilaçlarle tedavi edilir.[4]

B. TAVSİYE EDİLEN İLAÇ DOZLARI[5]

İlacın adı	Günlük rejimde günlük dozlar: Erişkinlerde	Çocuklarda	Günlük maksimum
İzoniazid (İ)	5 mg/kg	10-15	300
Streptomisin (S)	15 mg/kg	20-30	1000
Pirazinamid (P)	25 mg/kg	20-40	2000
Morfazinamid (M)	40 mg/kg	40-60	3000
Rifampisin (R)	10 mg/kg	10-15	600
Etambutol (E)	15 mg/kg	15-25	1500

1. SB VSD Başkanlığı: Tüberküloz Hastalarının Tanı-Tedavi ve İzlenmesi (1998) broşüründen alınmıştır.
Günlük dozun tamamı, bir engel yoksa, bir kezde alınır.
Başlangıç döneminin sonunda balgam yaymasında ARB (aside rezistan bakteri) hala pozitif ise, bu dönem aynı ilaçlarla bir ay uzatılır. Üçüncü ayın sonunda pozitiflik hala devam ediyorsa, hastanın balgamı rezistans testi için laboratuvara gönderilir (Sağlık Bakanlığının Ankara ve İstanbulda ikişer merkezinde ve ayrıca bazı Üniversite hastanelerinde mikobakteri duyarlık testi yapılan laboratuvarlar vardır.
Gebelerde, emzirenlerde, kronik karaciğer hastalarında, böbrek yetmezliği olanlarda, oral kontraseptif kullanan kadınlarda ve ilaca bağlı hepatit gelişenlerde tedavi rejiminde yapılacak değişiklikler metin içinde aşağıda gösterilmiştir.
2. 1985 tarihli broşürde **intermitent (mutlaka gözetimli)** uygulama tavsiye edilmiştir. 1990 tarihli olanda "ülkemiz koşullarında bunu gerçekleştirmek güç olduğundan" her zaman günlük uygulamanın tercih edilmesi belirtilmiştir. Ancak ilk 2 aylık başlangıç tedavisini izleyen aylarda, sürekli günlük uygulama yerine, haftada iki gün (yeni broşürün bir taslağında üç gün) şeklinde intermitent tedavi yapılabileceği belirtilmiştir. Yeni broşürde intermitent uygulama için doz verilmemiştir. Uygulamadaki güçlükler nedeniyle Türkiye'de intermitent uygulama pek gerçekleştirilememiştir.
3. Gösterilen rejim menenjit, miliyer,perikardit, iki taraflı plörezi ya da fazla miktarda sıvı toplanması, omurga, jenitoüriner ve intestinal tüberküloz şeklindeki klinik durumlar için geçerlidir. Yeni uygulamada **bunlar dışındaki** diğer organ tüberkülozu için öngörülen rejimde başlangıçtaki 2 aylık tedavi aynıdır; daha sonra idame tedavisinin gene İ + R ile, fakat 4 ay yapılması tavsiye edilmektedir.
4. Bu merkezler Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul SSK Süreyya Paşa Göğüs ve Kalp-Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul Heybeliada ve Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezleri ve İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesidir.
5. Halen yürürlükteki broşürde gösterilen dozlardır. Yeni uygulamada kg başına mg hesabiyle doz verilmektedir.

vi (DOT) denilir. Genellikle kısa süreli (toplam 8 ay) uygulanır; bu uygulama DOTS simgesiyle gösterilir (directly observed therapy, short course). Yaklaşık 100 ülkede uygulamaya sokulmuştur. Türkiyede direkt gözetimli tedavinin uygulanması için 1985'ten beri çalışılmakta ise de henüz tam olarak uygulamaya sokulamamıştır. Halen bu uygulamada hastanın bir yakınının yardımıdan yararlanılır veya **gözetimsiz rejim** yapılır. Her gün yapılmayan, aralıklı ilaç uygulamaya, **intermitent uygulama** adı verilir; bu tür uygulamada ilaçlar **genellikle haftada üç gün verilir.**

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 şüphe edilen veya inanılmayan hasta** 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 (hepatit gibi) insidensinin düşük olması nedeniyle üstünlüğü vardır. **Tüberküloz menenjit ve diğer ağır tüberküloz infeksiyonlarında** hastanin hiç olmazsa başlangıçta hastanede tedavisi ve günlük ilaç uygulanması gerekir.

Tedavi rejiminin mümkün olduğu kadar kısa tutulması, hem mikobakterinin rezistan kazanmasının, özellikle tehlike yaratan bir sağlık sorunu olan çok-ilaca resistansın (multidrug resistance)ın 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.

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 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 (bak. 8. Baskı, 1. Cilt s.314) özel durumlar dışında pek kullanılmaz. Diğer bazı tipik örnekler şunlardır:

1. Gözetimsiz dokuz aylık "izoniazid + rifampin" 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 yapılmasını kontrindike olduğundan, **sadece uzun süreli uygulama** yapılır: (i) **akciğer-dışı tüberküloz şekillerinin bazıları** (menenjit, milyer, kemik/eklem 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 **çok-ilaca-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.

2) 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.

3) 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: (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.

4) Çok-ilaca (çoklu) rezistan tüberkülozun tedavisi: Çok-ilaca rezistan (bak. s.314) tüberküloz olgularının tedavisi, 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).

Çok-ilaca 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.

Çok-ilaca 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 gözlem 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. **Çok-ilaca 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) **kombinasyonu** 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, 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** PDD - pozitif olanlardan PPD indurasyonunun **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 edilmiştir ve SSYB Verem Savaşı Daire Başkanlığının 1998 tarihli "Tüberküloz Hastalarının Tanı-Tedavi ve İzlenmesi" adlı 42 sayfalık belgede gösterilmiştir. Aşağıdaki metin ufak değişikliklerle oradan alınmıştır.

Hastanın durumunun değerlendirilmesi ve kategorilere ayrılması: Tüberküloz tanısı kesinleşen hastadan iyi bir öykü alınarak ve önceki tıbbi kayıt ve belgeleri incelenerek aşağıda-

ki 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 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 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 fazında 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, ancak ilk 2-3 aydan sonra haftada iki kez olmak üzere intermitent uygulamaya izin veren 9 aylık ve duruma göre 12 aylık olan rejimlerdir. Ayrıntılı olarak **Tablo 28.1'de** gösterilmiştir.

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 önerilir. **(ii) Emziren kadınlar:** Bütün ilaçlar güvenli bir şekilde kullanılabilir. 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 fazında streptomisin+izoniazid+etambutol ve idame fazında 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 beş kat veya daha fazla yüksekmesi 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 toksik 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 bozukluklar, kronik peptik ülser, kronik malabsorpsiyon sendromları, orofarinks ve üst gastrointestinal sistem karsinomları, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnömokonyozis, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer immünosupressif 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 kimselerde 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 aksiller ve/veya servikal adenopatiler zararsız oluşumlardır. Herhangi bir ilaç tedavisinin yararı gösterilememiştir. Fluktuasyon 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 (bak. 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:

- INH (Koçak): 100 mg'lık ve 300 mg'lık tabletler. 100 Tablet/kutu (100 mg'lık) ve 50 tablet/kutu (300 mg'lık).
- Isovit (Deva): 100 mg'lık tablet (+25 mg piridoksin). 100 Tablet/şişe.
- Ethambutol + İNH (Asfarma): 300 mg etambutol ve 100 mg izoniazid içeren tablet. 50 Tablet/kutu.

2. RİFAMPİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Rifadin Kapsül (Aventis) 150 mg'lık ve 300 mg'lık kapsüller. 16 Kapsül/kutu (ikisi de).
- Rifadin Süspansiyon (Aventis): 100 mg/5 ml'lik süspansiyon. 80 ml/şişe.
- Rifcap Süspansiyon (Koçak): 100 mg/5 ml'lik süspansiyon. 80 ml//şişe.
- Rifcap Kapsül (Koçak): 150 mg'lık ve 300 mg'lık kapsüller. 16 Kapsül/şişe.
- Rifex Kapsül ve Süspansiyon (Atabay): 300 mg'lık kapsül ve 5ml'de (bir ölçekte) 100 mg ilaç içeren oral süspansiyon. 16 Kapsül/kutu ve 50 ml/şişe.

3. ETAMBUTOL MÜSTAHZARLARI:

- Ethambutol (Unipharm): 500 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu.
- Miambutol (Koçak): 500 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
- Tambutol (Atabay): 500 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
- Tüberol (Deva): 500 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

4. STREPTOMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Bak.: 22. Konunun sonu.

5. PİRAZİNAMİD MÜSTAHZARLARI:

- Piraldina (Santa Farma): 0.5 g'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
- Pirazinid Tablet (Koçak): 0.5 g'lık tablet. 50 Tablet/kutu.

6. MORFAZİNAMİD MÜSTAHZARLARI:

- Morfozid (Koçak): 0.5 g'lık tablet. 50 veya 500 Tablet/kutu.
- Piazolina (Santa Farma): 0.5 g'lık tablet. 50 veya 500 Tablet/şişe.

7. TİASETAZON (AMİTİOZON) MÜSTAHZARLARI:

- Citazon (Koçak): 150 mg'lık tablet. 50 Tablet/şişe.

8. ETİONAMİD MÜSTAHZARLARI:

- Etyomid (Koçak): 250 mg'lık draje. 50 Draje/kutu (üretilmiyor).

9. PROTİONAMİD MÜSTAHZARLARI:

- Promid (Biofarma): 250 mg'lık draje. 40 Draje/kutu.
- Tionamid (Koçak): 250 mg'lık draje. 50 Draje/kutu.

10. SİKLOZERİN MÜSTAHZARLARI:

- Seromycin (Lilly) 250 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
- Siklocap (Koçak): Yukarıdaki gibi.

11. PAS MÜSTAHZARLARI:

- PAS (Koçak): 1 g'lık tablet (barsak kaplamalı). 100 Tablet/kutu.

KOMBİNE MÜSTAHZARLAR

a) İsoniazid + rifampin içerenler:

- Rifinah 150 ve 300 mg Tablet (Sifar): Üretilmiyor.

b) İsoniazid + etambutol içerenler: [1]

- Ethambutol + INH (Asfarma) (bak. 1)

c) İsoksid + tiasetazon içerenler: [1]

- İnhazon (Biofarma): Üretilmiyor.

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 kanalın çeşitli kısımlarında yerleşen bakterilerin yaptığı infeksiyonların tedavisi için genellikle belirli antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler tetrasiklinler ve polimiksinler gibi), fluorokinolonlar, 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 nisbeten **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'ler tercih edilir. Diğer önemli bir nokta, mevcut oklüzyon 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'sınin 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.**

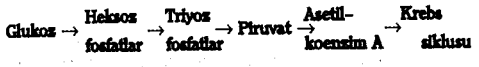
İdrar yolu infeksiyonunun tedavisi için idrarı asidleştirmek gerekirse, **amonyum klorür, sodyum asid fosfat** veya **askorbik asid** verilir. Bunlardan en ucuzu ve en etkini amonyum klorürdür; ağızdan 1 g dozunda günde 4 - 6 kez verilebilir. Doz idrar pH'sini izleyerek ayarlanmalıdır. Ancak üç günlük 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, hipertansiyonlularda ve sodyum retansiyonu eğilimi olan kalp ve böbrek hastalıklarında kontrindikedir.

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 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:

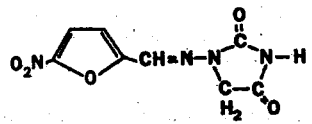


Bu yolak üzerinde nitrofuranlar, piruvat'tan aseltilkoenzim A oluşmasını engellerler. Başka bir görüşe göre, nitrofuranlar duyarlı bakteriler içinde hızlı bir şekilde reaktif metabolitlere indirgenirler ve bunlar bakterinin DNA'sını bozarlar. Ortamda kan, serum, cerahat veya PABA bulunması nitrofuran türevlerinin antibakteriyel etkisinin azalmasına yol açar.

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 günde 5-8 mg/kg (erişkinlerde ortalama 400 mg) dozunda ağızdan uygulanır. Bu doz yemeklerde ve gece yatarken olmak üzere dörde bölünerek verilir. Ağır infeksiyon hallerinde günde 10 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Nitrofurantoin ile bir kürün **14 günden daha uzun süre yapılmaması** tavsiye edilir. Aksi takdirde ciddi yan tesirlerin insidensi artar. Kürler arasında 4 haftalık bir ara bırakılmalıdır. Böbrek fonksiyonu azalmış kimselerde mutad dozda verilirse yan tesirlerin sıklığı artar.



Nitrofurantoin

Nitrofurantoin başlıca **iki indikasyonda** kullanılır: (i) Komplikasyonsuz akut alt idrar yolu infeksiyonlarının tedavisi. (ii) Kronik idrar yolu infeksiyonlarında bakteri elimine edildikten sonra infeksiyonun nüksünün önlenmesi.

Nitrofurantoin'in en sık görülen **yan tesiri** bulantı ve kusmadır. En önemli yan tesiri ise sinirler 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. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimi eksikliği olanlarda hemoliz riski nedeniyle kontrindikedir. İlaca karşı alerji sonucun ciltte döküntüler, astma krizi, akciğerde infiltrasyon, interstisyel pnömoni ve akciğer ödemi oluştuğu bildirilmiştir. Nitrofurantoin **böbrek yetmezliğinde kontrindikedir.** Nalidiksik asidin etkisini antagonize ettiğinden onun 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 mukokutanöz Candida infeksiyonuna karşı lokal kullanılan **nifuroksim**dir. Bunlara Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir. (bak. s. 897- 98)

2. METENAMİN (HEKSAMİN)

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 tabletler** şeklinde kullanılmalıdır. 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 mandelat tuzu halinde de kullanılabilir. Formaldehide karşı patojen bakterilerde rezistans gelişmesi mümkün olmadığından metenamin, yüksek derecede rezistan gram-negatif bakterilere ve maya mantarlarına bağlı üriner infeksiyonlarda ve kronik bakteriüride 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 ve onun **mandelat ve hipurat tuzları** günümüzde yukarıda belirtilen klinik durumlar

dışında terapötik önemini kaybetmiştir; bunlara Kitabın 4. Baskısının 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 847).

3. NALİDİKSİK ASİD ve BENZERLERİ

Yapıca 4-kinolon türevi olan **nalidiksik asid, oksolinik asid** ve sinoksasin, fluorokinolonların (bak. 25. Konu) çıkmasıyla idrar yolu infeksiyonlarındaki önemini kaybetmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. NİTROFURANTOİN MÜSTAHZARLARI:

- Piyeloseptil Kapsül (Biofarma): 50 mg'lık kapsül. 30 Kapsül/kutu.
- Piyeloseptil Süspansiyon (Biofarma): 25 mg/5 ml'lik oral süspansiyon. 100 ml/şişe.
- Üriseptin (Mulda): 50 mg'lık tablet (+ 50 mg fenazopiridin). 24 kapsül/kutu.

2. NİTROFURAZON (NİTROFURAL) MÜSTAHZARLARI (Üriner antiseptik olarak kullanılmaz, cilt antiseptiği olarak kullanılır):

- Furacin Soluble Dressing (Eczacıbaşı): % 0.2'lik pomad (hidrofilik sıvağlı). 28 g/tüp.
- Furacin Kulak Damlası (Eczacıbaşı): % 0.2 'lik solüsyon. 15 ml/şişe.
- Furacin Oftalmik Likit (Eczacıbaşı): % 0.02'lik solüsyon. 15 ml/şişe.

3. FURAZOLİDON MÜSTAHZARLARI (Üriner antiseptik olarak kullanılmaz, barsak antiseptiği olarak kullanılır):

- Fureks (Toprak): 50 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

4. NİFUROKSAZİD MÜSTAHZARLARI (Üriner antiseptik olarak kullanılmaz, barsak antiseptiği olarak kullanılır).

- Ercefuryl Kapsül (Synthelabo): 100 mg'lık kapsül. 12 Kapsül/kutu.
- Ercefuryl Süspansiyon (Synthelabo): 200 mg/ml'lik oral süspansiyon. 60 ml/şişe.
- Diafuryl Kapsül ve Süspansiyon (A. İbrahim), Nifkol Kapsül ve Süspansiyon (Sanofi - Doğu): Yukarıdaki benzerleri gibi.
- Nifkol Tablet ve Süspansiyon (Sanafi-Doğu): 100 mg'lık tablet ve 5 ml'de (bir ölçekte) 200 mg ilaç içeren oral süspansiyon. 15 ve 30 Tablet/kutu ve 60 ml/şişe.

5. METENAMİN MÜSTAHZARLARI :

- Helpa (Adeka): 450 mg metenamin anhidrometilensitrat (Helmitol)+ 30 mg papaverin içeren tablet. 30 Tablet/şişe.
- Helmo-Bleu (Biokem): 450 mg metenamin + 40 mg metilen mavisi içeren draje. 30 Draje / kutu.
- Purinol (Yeni): Bir ölçekte 500 mg metenamin eşdeğeri ilaç içeren efervesan granüle. 70g/şişe.
- Neturone Granül (Liba): Bir ölçekte 0.5 g ilaç içeren granül. 70 g/şişe.
- Neturone Poşet (Liba): 0.5 g'lık saşe (poşetçik). 15 Saşe/kutu.

6. AMPİSİLİN veya SULFONAMİD + FENAZOPİRİDİN HKI MÜSTAHZARLARI

- Azosilin (Fako): 500 mg ampisilin ve 50 mg fenazopiridin hkl içeren tablet. 30 Tablet/kutu.
- Azo-Gantrisin (Roche): 500 mg sulfizoksazol ve 50 mg fenazopiridin içeren lak tablet. 30 Tablet/kutu.

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 • Antiamibik İlaçların Kullanılışı • 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 yayılması**nda feçes içinde çıkan ve dış etkenlere dayanıklı olan kistler rol oynarlar.

E. histolytica'nın yaşam siklusu: Bulaşmış besin ve su içinde alınan **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 proksimal kolon ve çekum kısmında** yerleşirler. Lumende mikroflora içinde gelişip **hareketli (motil) olgun amip** haline geçerler. Amibin virulans kazanması veya konakçının direncinin kırılması, amibin kolon mukozasına geçmesine, orayı yer yer istila ederek iltihap, nekroz, abse ve ülserasyon oluşturmasına neden olur. Bu **kolit durumu** çeşitli belirtilerle kendini gösteren **kolonik (intestinal) amibiyazis** denilen klinik tablonun ortaya çıkmasına neden olur. Kolonik amibiyazis, hafiften ağıra kadar değişen bir şiddette ortaya çıkar. Orta şiddetteki veya 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 **dizanterik kolit),** (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 7 gruba ayrılırlar:** (i) Metronidazol ve diğer 5 - nitroimidazoller,

(ii) Emetin ve dehidroemetin, (iii) Klorokin fosfat, (iv) Halojenli 8-hidroksikinolinler, (v) Antibiyotikler, (vi) Diloksanid furoat ve (vii) Organik arsenik bileşikleri.

Bu ilaçlar antiamibik etkilerinin yerine göre üçe ayrılırlar: **(i) Doku amibisidleri:** Sadece doku içinde (barsak duvarı, karaciğer ve diğer dokular) yerleşmiş (invazif) amipleri öldürürler; lumendekilere etkisizdirler. bunlar emetin, dehidroemetin ve klorokindir. **Klorokin, sadece karaciğer dokusundaki** amibe etkilidir (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 yeni ilaçlar yanında değerlerini yitirmişlerdir. **(iii) Hem doku ve hem de lumende etkili amibisidler:** Bunlar arasında, metronidazol ve diğer 5-nitroimidazollar bulunur; bu ilaçlar amibiyazisin bütün şekillerinde kullanılırlar.

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. Sayılan protozoonlara veya anaerob bakterilere bağlı infeksiyonların tedavisinde kullanılır. Bakteriyel infeksiyonlarda **antianaerobik ilaç** olarak yerine ve özelliklerine 23. Konuda değinilmiştir. Genel farmakokinetik özellikleri de orada belirtilmiştir.

Metronidazol ve diğer nitroimidazollarm çıkmasıyla amibiyazisin kemoterapisi nisbeten basitleşmiş ve kolaylaşmıştır. Ancak onlarla yapılan bir **kür**den* 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 ilacın 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 metabolitin DNA'ya kovalent bağlanarak onun yapısını ve fonksiyonunu bozmasıdır. Bu mekanizmalar anaerobik bakterilerin öldürülmesinde de rol oynar (bak. 23. Konu).

Barsak amibiyazisinin tedavisi için erişkinlerde ağızdan günde 3 kez 500 - 750 mg dozunda 10 gün süre ile verilir; olguların yaklaşık % 90'ında tam şifa (kür)* yapar. Bu durumda 2 g'lık tek doz halinde iki veya üç gün peşpeşe verilmesi de yeterli derecede terapötik etki sağlayabilir. **Karaciğer amibiyazisi**nde barsak amibiyazisi için belirtilen dozlarda kullanılır. Çocuklarda günlük doz 35-50 mg/kg hesabiyle belirlenir. **Jiardiyazis** tedavisi için aynı dozlarda veya daha düşük dozda (günde 3 kez 250 mg) beş gün kullanılır; 2 g'lık tek doz halinde üç gün peşpeşe verilebilir.

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 iki türlü rejim uygulanabilir. i) Günde 3 kez 250 mg metronidazol ağızdan 7 gün süre ile verilir. ii) Tek doz halinde 2 g metronidazol verilir. Her iki tedavi rejiminin de aynı derecede etkin olduğu ve yaklaşık % 90 oranında kür sağladığı bildirilmiştir. Daha pratik ve daha ucuz olması nedeniyle ikinci yaklaşım tercih edilir. 500 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.

* Fransızca bir sözcük olan "kür", tıpta iki farklı alanda kullanılır; bir anlamı tedavi rejimi (veya programı), diğeri ise radikal tedavi (tam şifa)'dır.

Gebe kadınlarda, trikomoniyazis'in tedavisi için geniş ölçüde kullanılmış fötusta zararlı bir etkisi gözlenmemiştir. (Peterson ve diğ., 1966). Ancak, mutajenik ve bundan kaynaklanan potansiyel teratojenik etkisi nedeniyle gebeliğin ilk üç ayı içinde kullanılması tavsiye edilmez. Yan tesirleri s. 275'te 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 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 metronidazolunkine benzer.

Seknidazol: En uzun etki süreli nitroimidazol türevidir. Mide-barsak kanalından kısmen ve hızlı bir şekilde absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü, metranidazolunkinin 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 (bak. 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 abee olgularında tedavi** değeri emetininkine eşittir. Eliminasyon yarılanma ömrü uzun (6-7 gün) olduğundan böbrek ve

TABLO 30.1
Amibiyazisin türüne göre antiamibik ilaçların etkinlik dereceleri[1]

İlaç	Portörler (kist çıkaranlar)	Kolonik amibiyazis	Ekstrakolonik amibiyazis
Metronidazol ve diğer nitroimidazollar	±	+ +	+ +
Emetin	±	+ +	+ +
Klorokin fosfat	–	–	+ +
Halojenli 5-hidroksikinolinler	+	±	–
Diloksanid	+ +	–	–
Arsenik bileşikler	+	±	–

1. + + : Güçlü etki. + : Orta derecede etki. ±: Zayıf etki (uygulama yönünden yetersiz). – : Etkisiz.

akciğerler gibi diğer organlarda da birikir ve başlangıçta yükleme dozunda verilmesi gerekir.

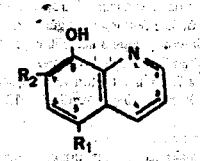
Buna karşılık tedavi dozlarında ağızdan alındığında, kalın barbak mukozasındaki konsantrasyonu düşüktür; ince barsaklardan tam olarak absorbe edildiğinden kolon lumenine erişemez ve **kolonik amibiyaziste tedavi değeri yoktur.** Diğer bir ilaçla birlikte kullanılması gerekir. Emetin ile dönüşümlü olarak kullanılabilir. Bir arada kullanılmaları ciddi kardiyotoksik belirtilere yol açar.

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 (bak. 31. Konu).

3. HALOJENLİ 8 - HİDROKSİKİNOLİNLER

Bu grup ilaçlar **sadece barsak lumenindeki serbest amiplere** ve özellikle **kistlerine karşı** etkilidirler. barsak çeperinde veya barsak dışında doku içine yerleşmiş amiplere karşı etkisizdirler. Ağız yolundan kullanılırlar; mide-barsak kanalından fazla absorbe edilmezler. Alınan dozun büyük kısmı feçes içinde atılır.

Halojenli hidroksikinolin türevlerinin kimyasal yapıları Şekil 30.2'de gösterilmiştir. Semptomsuz barsak in-



R_1	R_2	İLAÇ
Cl	I	Iyodoklorhidroksikin
I	I	Diyodohidroksikin

Şekil 30.1. Halojenli hidroksikinolin türevlerinin kimyasal yapıları.

feksiyonunun tedavisinde tek başlarına, kolonik ve ekstrakolonik amibiyazis olgularında ise doku amibisidi ilaca yardımcı olarak kullanılırlar.

Trikomonas vajinitine karşı lokal olarak, Giardia lamblia ve Balantidium coli infeksiyonlarında ağızdan kullanılabilirler. Yüksek dozda ciddi nörotoksik etki (optik atrofi gibi) potansiyeline sahip olmaları, ilaç olarak değerlerini azaltan bir faktördür.

İyodoklorhidroksikin (kliokinol): Klorlu ve iyotlu 8-hidroksikinolin türevidir. Aşağı yukarı % 40 oranında iyot içerir. Mide-barsak kanalından nisbeten fazla (yaklaşık % 25) absorbe edilir; halojenli oksikinolinler içinde en çok absorbe edilen ilaçtır.

Akrodermatitis enteropatika tedavisinde olduğu gibi yüksek dozda ve uzun süre verildiğinde optik atrofi yaptığı bildirilmiştir. Ayrıca Japonya'da nisbeten sık bir şekilde optik nörit (bunun sonucu körlük) ve myelit yaptığı da bildirilmiştir. Bu sendroma **subakut myelo-optik nöropati (SMON)** adı verilir. Japonya'da 10.000'den fazla olgu saptandığı halde diğer ülkelerde aynı yan tesirler nadir olarak meydana gelmiştir. Bu yan tesirleri diğer halojenli 8 - hidroksikinolinler de meydana getirebilirler. Türkiye'de oral müstahzarlarının ruhsatı iptal edilmiştir. Zayıf antibakteriyel ve antifungal etkinliği nedeniyle **cilt antiseptiği olarak** solüsyon, krem ve merhem şeklinde ve antiprotozoal etkinliği nedeniyle Trichomonas infeksiyonlarında **vajinal tablet ve ovül** şeklinde lokal kullanılabilir.

İyodokinol (diiyodohidroksikin): Önceki ilaçtan farkı klor yerine iyod içermesidir. Molekülünde iki iyod atomu bulunduğu için iyod içeriği yüksektir (% 64). Farmakolojik özellikleri bundan önceki ilaca benzer. Mide-barsak kanalından daha az absorbe edilir; absorpsiyon oranı % 5 kadardır. Günde 3 kez 650 mg dozunda 21 gün süre ile verilmek suretiyle **barsak amibiyazisinin tedavisinde** veya kolon - dışı amibiyazisin tedavisinde doku amibisidi bir ilacın yanında, yardımcı ilaç olarak kullanılır.

Semptomsuz olgularda (amip portörlerinde) tek başına eradikasyon yapabilir. Bu indikasyonda alternatifleri paromisin ve diloksanid furoattır. **Barsak jiardiyazisi**nin tedavisinde amibiyazistekine eşit günlük dozda 10 gün kullanılır. **Trichomonas vaginalis**'e karşı da etkilidir; buna bağlı **vajinitte** sistemik metronidazol tedavisine yardımcı olarak 100 mg'lık vajinal tablet şeklinde lokal kullanılır. Antiprotozoal etkisi ile ilgili olmayan bir kullanılış yeri, çocuklarda **acrodermatitis enteropatica**'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.

TABLO 30.2

Amibiyazisin klinik şekilleri ve kullanılan ilaçlar ile dozlamları[1]

İnfeksiyon tipi	Kullanılan ilaçlar
1. Semptomsuz barsak infeksiyonu (kist portörleri) ve hafif barsak amibibiyazisi	a) Diloksanid furoat[2] b) İyodokinol[3]
2. Orta şiddette veya ağır barsak amiblyazisi (amipli dizanteri)	a) Metronidazol[4] veya ornidazol[5] veya tinidazol[6] ve sonra iyodokinol[3] veya diloksanid furoat[2]. b) Dehidroemetin[7] veya emetin[7] ve sonra iyodokinol[2]
3. Karaciğer absesi ve diğer barsak-dışı şekiller (sistemik amiblyazis).	a) Metronidazol[4] veya ornidazol[5] ya da tinidazol[6] ve sonra diloksanid furoat[2] veya iyodokinol[3] b) Klorokin[8] + diloksanid furoat[2] veya iyodokinol[3] c) Dehidroemetin[7] veya emetin[7] ve sonra klorokin fosfat[8] + İyodokinol[2]

1. Emetin ve dehidroemetin hariç diğer ilaçlar, ağız yolundan verilirler; ancak ağır barsak amibiyazisinde başlangıçta metronidazol veya ornidazol ağızdan verilemiyorsa i.v. verilir; hasta düzelince oral uygulamaya geçilir. Bu çizelge Goldsmith (1972), Sanford (1986), Anonim (1990) ve Tracy ve Webster, Jr. 1996 'dan yararlanarak hazırlanmıştır. Metronidazol ve ornidazol yerine daha yeni bir ilaç olan seknidazol da kullanılabilir.
2. Diloksanid furoat erişkinlerde günde üç kez 500 mg x 10 gün verilir. Çocuk dozu günde 20 mg/kg'dır, üçe bölünerek verilir.
3. İyodokinol (diiyodohidroksikin) erişkinlerde günde 3 kez 650 mg x 20 - 21 gün verilir. Çocuk dozu günde 30 - 40 mg/kg'dır; üçe bölünerek verilir. Bu ilaç ve benzerlerinin oral şekilleri Türkiye'de bulunmaz.
4. Metronidazol erişkinlerde günde 3 kez 750 mg x 10 gün verilir. Çocuk dozu günde 35-50 mg/kg'dır ve üçe bölünerek verilir.
5. Ornidazol erişkinlerde günde 2 kez 500 mg x 10 gün verilir. 7 - 12 yaşlar arasında bu dozun % 75'i, 1-6 yaşlar arasında % 50'si ve 1 yaşın altında % 25'i verilir.
6. Tinidazol erişkinlerde günde 2 g tek doz x 3 gün verilir.
7. Emetin erişkinlerde günde 1 mg/kg (maks. 60 mg) i.m. injekte edilir. Çocuk dozu günde 0.5 mg/kg (maks. 90 mg)'dır. Süre maksimum 5 gündür. Dehidroemetin, emetine göre 1.5 kez daha yüksek dozda veya aynı dozda i.m. verilir. Her iki ilacın da günlük dozları ikiye bölünerek sabah ve akşam iki kezde injekte edilir.
8. Klorokin fosfat erişkinlerde ilk iki gün 1 g (600 mg baza eşdeğer), sonra günde 500 mg (300 mg baza eşdeğer) 2-3 hafta verilir.

Klorkinaldol, iyod içermiyen klorlu 8-hidroksikinolin türevidir; zayıf antibakteriyel ve fungistatik etkinlik gösterir. **Cilt antiseptiği** olarak kullanılır.

4. 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 lümenine 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 başına etkisizdir; ancak ilk durumda metronidazol veya paramomisin ile ve ikinci durumda metronidazol veya klorokin ile kombine edilir. 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. Yapıca ve etki şekli bakımından diloksanide benzeyen diğer ilaçlar da vardır; bunlar **klefamid, teklozan ve etofamid**dir. Halen diloksanid furoatın yerine kullanılabilecek alternatif ilaçlar iyodokinol ve paromomisindir; bunların yokluğunda oksitetrasiklin veya tetrasiklin kullanılabilir.

5. EMETİN VE DEHİDROEMETİN

Bir ipeka alkaloididir. İpeka, Güney Amerika'da yetişen Cephaelis ipecacuanhae bitkisinin kurutulmuş kök veya rizomlarından elde edilen bir drogdur (bak. 51.Konu). Emetin amibin motil şekline etkili olduğundan **amibik hepatit, karaciğer absesi ve amibik kolitin akut hecmeleri**nin tedavisinde kullanılır. Kistlere etkisinin düşüklüğü nedeniyle, kolonik amibiyaziste sadece emetinle, hastada eradikasyon sağlanamaz. Aynı indikasyonlarda daha etkili ve çok daha az toksik metronidazol ve benzerlerinin çıkmasından sonra önemini kaybetmiştir. Özelliklerine Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 321).

ANTİAMİBİK İLAÇLARIN KULLANILIŞI

Amibiyazisin tedavisi, esas olarak **kombine ilaç kullanılmasını** gerektirir. Duruma göre, kombinasyona giren ilaçlar **aynı zamanda veya biri diğerinden sonra** kullanılır. Antiamibik ilaç olarak sıklıkla kullanılan metronidazol ve benzerleri, emetin, dehidroemetin ve klorokin ile bunlara yardımcı olarak kullanılan halojenli hidroksikinolinlerin ciddi yan tesirleri ortaya çıkabildiğinden antiamibik ilaç tedavisine başlamadan önce, **etkenin, E. histolytica olduğu** kesinlikle saptanmış olmalıdır.

Amibiyazisin klinik tiplerine göre uygulanan tedavi şemaları özet olarak Tablo 30.2'de gösterilmiştir.

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, halojenli 8-hidroksikinolin türevleri ve bazı organik arsenik bileşikleri), 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 önemli antiprotozoal ilaçlar** aşağıda gösterilmiştir. Yukarıda sayılan protozoon infeksiyonlarında tercih edilen **ilaçlar ve dozlamları** Tablo 30.3'te belirtilmiştir.

1. 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 (bak. 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 **früktoz-6-fosfatın, früktoz -1, 6-**

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.

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 layşmanyazisi**nin (**Doğu çıbanı**nın) ve **viseral laymanyazisin (kala azar hastalığı**nın) 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 gün**dür. **Akdeniz çevresindeki ülkelerde** Leishmania'ların antimon bileşiklerine karşı nisbeten 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 (bak. Tablo 30.3) yapılan lokal tedavi ile yetinilebilir; sistemik uygulama yapılmayabilir.

2. Pentamidin izetionat (Lomidine): Diamidin türevi bir antiprotozoal ilaçtır. Yapıca, antifungal bir ilaç olan **hidroksistilbamidin**'e (bak. 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. **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.

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.

3. Amfoterisin B ve Ketokonazol: Antifungal olarak kullanılan ilaçlardır (bak. 26. Konu). Amfoterisin B'nin layşmanyazisteki dozlamı s. 294'te belirtilmiştir. Ketokonazolun ağızdan günde 400 mg dozunda 4-6 hafta verilmesi ile cilt layşmanyazisinde düzelme yaptığı bildirilmiştir.

4. 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 oportünistik Pneumocystis carinii infeksiyonlarında** daha etkili olan ko-trimoksazolun **alternatifi** olarak kullanılır; ağır infeksiyonlarda veya profilaksi için tavsiye edilmez. Günde 3 kez ağızdan 750 mg dozunda verilerek 3 haftalık kür yapılır. Toxoplazma gondii infeksiyonlarında denenmektedir. En sık görülen yan tesirleri ciltte makülopapüler döküntüler, bulantı-kusma, diyare, ateş ve başağrısıdır.

TABLO 30.3

Bazı patojen protozoon infeksiyonlarında kullanılan ilaçlar ve mutad dozlamları

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]	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 için s. 171'e bakınız.
3. Dozlar elementel antimon eşdeğeri olarak verilmiştir. Akdeniz bölgesi ülkelerindeki kalaazar 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 ciltaltına infiltrasyonu. ii) Lokal uygulanan infaruj veya X- ışını ile ışınlama tedavisi veya CO_2 karı ile dondurma. iii) %10-20'lik streli 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 hipersensitivite veya rezistans gösteren AİDS'li olgularda bunlar yerine **trimetrekzat,** kalsiyum folinat ile birlikte kullanılabilir. Diğer bir alternatif dapson + trimetoprim kombinasyonudur. Pentamidin'in aerosol şekli de ve profilaksi için kullanılmaktadır.

Karaciğeri bozabilir. Gebelerde ve çocuklarda güvenilirliği halen belli değildir.

5. Trimetreksat: Yapıca, bir kanser ilacı olan metotreksat'a benzer. Güçlü bir **dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür.** Kemik iliği üzerinde güçlü süpresif etki yaptığı için birlikte mutlaka **kalsiyum folinat** verilerek kullanılır. AİDS'li hastalarda gelişen **Pneumocystis infeksiyonu**, ko-trimoksazol veya pentamidin izetionata cevap vermiyorsa ya da hasta bu ilaçlara **dayanamıyorsa, onlar yerine** trimetreksat günde 45 mg/m^2 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.

6. Diğerleri: Pirimetamin (bak. 31. Konu), toksoplazmozisin tedavisinde kullanılır. Üç değerli arsenik bileşiği olan **melarsaprol** (arsobal), onun beş değerli benzeri olan **triparsamid,** ornitin türevi bir irreversibl ornitin dekarboksilaz inhibitörü olan **eflornitin** ve tripan mavisi türevi olan **suramin** (Germanin), **Afrika tripanozomiyazisinin tedavisi**nde 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 (bak. s. 806-7). L. braziliensis'e karşı, bir antifungal ilaç olan amfoterisin B de etkilidir. **Mepakrin**'in jiardiyaziste kullanılışına **Tablo 30.3**'te değinilmiştir; bu ilaç bir zamanlar antimalaryal ilaç olarak kullanılmıştır (bak. 31. Konu). Ayrıca diskoid lupus eritematozusa karşı da kullanılır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

ANTİAMİBİK İLAÇLAR

a) Metronidasol, tinidasol ve ordinasol müstahzarları:

– Bak.: 23. Konunun sonu.

b) Seknidasol müstahzarları:

– Flagentyl (E.R.P): 500 mg'lık film kaplı tablet. 4 Tablet/kutu.

c) Klorokin fosfat müstahzarları

– Bak.31. Konunun sonu

– Resochin Tabletten (Bayer, Almanya): 150 mg baz klorokine eşdeğer 250 mg klorokin difosfat içeren tablet. 30 ve 100 Tablet/kutu.

– Resochin Ampullen (Bayer, Almanya): 150 mg (baz)'lık ampul. 5 ampul/kutu.

d) İyodoklorhidroksikin (kliokinol) müstahzarları:

– Türkiye'de oral müstahzarlar piyasadan kaldırılmıştır.

– Floraquin Vajinal Tablet (Ali Raif): 100 mg'lık vajinal tablet. 25 Tablet/kutu (Trichomonas vajinitinde kullanılır; antiamibik olarak kullanılmaz).

e) Diloksanid furoat müstahzarları:

– Furamide (Boots, İngiltere): 500 mg'lık tablet. 15 Tablet/kutu.

f) Tetrasiklin müstahzarları:

– Bak.: 20. Konunun sonu.

DİĞER ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

a) Meglumin antimonyat müstahzarları:

– Glucantime (Specia, Fransa): 1.5 g/5 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu

b) Pentamidin izetionat müstahzarları:

– Lomidine (Specia, Fransa ve Almanya): 120 mg/3 ml'lik ampul. 5 Ampul kutu.

c) Mepakrin hidroklorür müstahzarları:

– Quinacrine (May and Baker, İngiltere): 100 mg'lık tablet.

– Atabrine Hydrochloride (Winthrop, A.B.D.) Önceki gibi.

d) Pirimetamin müstahzarları:

– Daraprim (GlaxoSmithKline): 25 mg'lık tablet 30. Tablet/şişe.

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. Pirimidinler, Pirimetamin • 5. Sulfonamidler ve Sulfonlar • 6. Proguanil • 7. Meflokin • 8. Halofantrin hidroklorür • 9. Tetrasiklinler ve Klindamisin • Müstahzar Örnekleri -

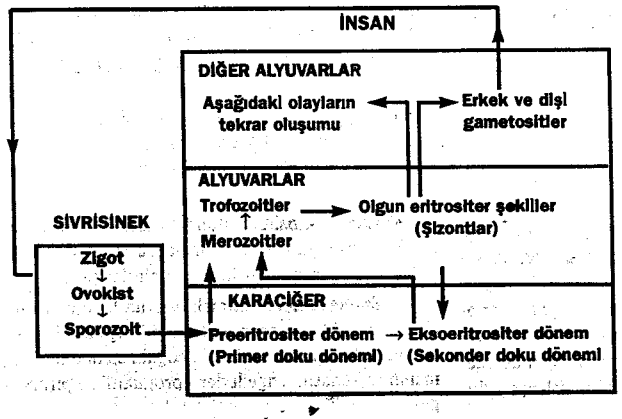
Sıtma (malarya), Plasmodium türü protozoonlar tarafından meydana getirilen ve nöbet şeklinde rekurent ateş yükselmesi ile kendini gösteren bir infeksiyon hastalığıdır. Malarya, re-infeksiyona karşı etkin bir koruyucu immünite sağlamaz. Bunda plasmodyumların antijenik polimofizminin katkısı vardır. Ancak 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. 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. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1999 sonunda yayımlanan bir yayınına göre 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.viyax'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. falciparumdur. Bu tür, ayrıca nisbeten 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 Kenya ve Tanzania'dan doğru batı yönünden yayılma göstermiştir; Ortadoğuda da bulunur.

Plasmodium'ların Yaşam Siklusu

Dişi anofeller sıtmalı bir hastayı soktukları zaman emdikleri kan içinde bulunan erkek ve dişi plasmodium



Şekil 31.1. Plasmodium parazitlerinin yaşam siklusu.

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. Bu, plasmodium'un yaşam siklusunun **pre-eritrositik doku dönemi**ni 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 **maligny 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 sitokinler olan TNF-a (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 süprese ederler;** klinik kür veya süpresif kür için kullanılırlar (kinin, klorokin, meflokin, halofantrin, amodiakin, pirimetamin ve mepakrin gibi).

3) Sekonder doku şizontosidleri (radikal küratif ilaçlar): Bunlar P. vivax, P.mat lariae 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.

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 süpresif tedavi, parazitin eradikasyonunu sağlayabilir.

Endemik bölgede yaşayanlarda re-infeksiyon kolayca meydana geldiğinden parazitin eradikasyonundan ziyade, süpresif 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 süpresif tedavi yapılması, parazitin vücuttan eradikasyonuna neden olabilir; bu duruma **süpresif kür** denilir. Bundan dolayı hasta sıtmalı bölgeyi terkettikten sonra hemen radikal tedaviye geçmek gerekmez, süpresif tedaviyi birkaç ay daha devam ettirmek yoluna gidilebilir. Pirimetaminle yapılan süpresif tedavide süpresif kür sağlama olasılığı fazladır.

Süpresif tedavi için kullanılan ilaçlar, **kan şizontosidi** ilaçlar'dır. Bunlar 4-aminokinolin türevleri (klorokin), kinin, meflokin, halofantrin, pirimetamindir.

Profilaksinin üçüncü bir şekli **terminal profilaksi**dir; 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.

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** ya da nadir de olsa **halofantrin** kullanılır. Ancak P. falciparum dışındaki parazitlerin 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 bak. 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, henüz deneme dönemidedir.

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, bak. 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. En çok kullanılan antimalaryal ilaçtır. 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. P. falciparum'un yukarıda sayılan bölgelerde klorokin'e rezistan suşları bulunmuştur. 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** 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 (bak. 30. Konu) ve antiinflamatuvar ilaç olarak da (bak. 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 veya falciparum malaryasının tedavisi 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. Bu doz falciparum sıtmasında radikal tedavi sağlayabilir. Vivax sıtmasında haftada bir kez 0.5 g vermek suretiyle süpresif tedaviye devam etmek gerekir. Süpresif tedavi hasta endemik bölgeden ayrıldığı takdirde 4 hafta daha devam etmelidir.

İnjeksiyonluk şekli falciparum sıtmasında komanın tedavisi için kullanılır: 200 mg baz klorokin'e eşdeğer hidroklorür tuzu yarı yarıya sağ ve sol gluteal bölgede kas içine injekte edilir. Bu doz 6 saat ara ile tekrar edilir. Olanak belirince oral tedaviye geçilir.

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. Zehirlenme hallerinde amonyum klorür verilerek idrarın asitleştirilmesi ilacın itrahını artırır. İlacın **teratojen** etkisi vardır; fötusun işitme-denge sinirini bozabilir. Magnezyum trisilikat, kaolin ve muhtemelen diğer adsorban ve antasid ilaçlar klorokin'in barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar. 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

Hidroksiklorokin sülfat: Klorokin kadar güçlü antimalaryal etkiye sahiptir ve ondan daha az toksiktir. Malaryadan ziyade kolajen hastalıklarının tedavisinde antiinflamatuvar ilaç olarak kullanılır. Antimalaryal etkinlik bakımından 400 mg hidroksiklorokin sülfat, 500 mg klorokin fosfata eşdeğerdir; malarya tedavisinde onun yerine kullanılabilir. Yan tesirleri klorokininkine benzer; daha az toksiktir.

2. KİNİN

Kinin, kınakına 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 alkaloidlerinin en önemlileri kinin, kinidin, çinkonin ve çinkonidin'dir. Kinidin, kinin'in dekstro stereoizomeridir ve esas olarak antiaritmik olarak kullanılır (bak. 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 sıtma**sının tedavisinde bazı ilaçlarla birlikte ağızdan veya bu tip sıtmalı ağır olguların tedavisinde intravenöz yoldan kullanılmasıdır.

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 (bak. s. 925-26).

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-trimaksazol, 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 650 mg dozunda 3 - 10 gün süre ile kullanılır; bununla birlikte **pirimetamin ve bir sülfonamid** (sulfadiazin gibi) veya **sulfon** (dapson) verilir. **Klorokin + kinin'e rezistans** veya **bu iki ilaçla birlikte Fansidar'a rezistans** varsa, kinin'in tetrasiklin ile kombine verilmesi rezistansı kırıp etkili olabilir (bak. Tablo 31.1). **Falciparum sıtmasının komasında,** kinin dihidroklorür 600 mg dozunda 300 ml fizyolojik salin içinde dilüe edilerek i.v. infüzyonla 4 - 6 saat sürecek şekilde verilir.* Hasta ağızdan ilaç alabilene kadar bu uygulama 8 saatte bir tekrar edilir. Günlük maksimum doz sınırı 1800 mg'dır. Hasta komadan çıkınca tedaviye ağız yolundan devam edilir. İntravenöz uygulamaya hastanın ağızdan ilaç alamadığı diğer durumlarda veya paraziteminin yüksek olduğu ($100.000/mm^3$) ağır olgularda da başvurulur.

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 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 so-

* Kinin ampulü bulunamazsa (Türkiyede yoktur) onun yerine aynı dozda kinidin ampulü 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.

nuçlanabilir. Kinin bulantı ve baş ağrısı yapabilir. Kinin'in myokard üzerine olan depresan etkisinden ve yan tesire yol açan diğer etkileri de vardır. 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: i) P. vivax ve P. malariae'nin primer ve sekonder doku şekillerini, ii) P. falciparum'un primer doku şeklini, iii) P. falciparum'un olgun gametositlerini yok ederler. 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 eradikasyonudur. 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. **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

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 (bak. 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. O halde kombinasyonun plasmodium'lardaki etkisi, bakterilerde ko-trimoksazol adlı kombinasyonun yaptığına benzer (bak. 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. Bunlardan biri tablet içinde 25 mg pirimetamin ve 500 mg sulfadoksin (uzun etkili bir sulfonamid) içeren **Fansidar** ve diğeri, 12.5 mg pirimetamin ile birlikte 100 mg dapson (bir sulfon) içeren **Maloprim** adlı müstahzardır.

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. Maloprim ise sıtmanın tedavisi için uygun değildir. **Klorokine-rezistan falsiparum** sıtmasına karşı klorokinin etkinliğini artırmak için onunla birlikte ya da kininle birlikte profilaksi için kullanılır. Bu amaçla haftada bir 1 tablet Maloprim ile 300 mg (baz eşdeğeri) klorokin verilir. Ancak bu durumda **tercih edilen profilaktik ilaçlar** tek başına **klorokin ya da proguanil** veya ikisinin kombinasyonudur. Maloprimli uygulama bunların alternatifidir.

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 şüphe edilenlerde kullanılmamalıdır.

5. SULFONAMİDLER VE SULFONLAR

Antimalaryal olarak sulfonamidlerden **sulfadoksin ve sulfadiazin** ve sulfonlardan **dapson** kullanılır. Bunlar, Plasmodium'larda tetrahidrofolat sentezinde ardışık blok (bak. 24. Konu) yapmak için pirimetaminle kombine edilirler; kombinasyona giren ilaçlar sinerjistik etkilesirler. 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

TABLO 31.1

Sıtma ile ilgili çeşitli durumlarda mutad olarak uygulanan kür şemaları[5]

Durum	Etken	İlaç	Dozlan
Akut hecmelerin tedavisi	P. vivax P. malariae P. ovale Klorokine-duyarlı P. falciparum	Klorokin fosfat +	1. gün: 1 g, 6 saat sonra 0.5 g 2. ve 3. gün: 0.5 g/gün (total doz 2.5 g)
		Primakin fosfat[2] veya	26.3 mg (15 mg baz eşdeğeri)/gün x 14 gün
		Kinin dihidroklorür (ağır durumlarda)	600 mg, fizyolojik salin içinde 2-4 saat boyunca i.v. infüzyon (ayrıntısı için metne bakınız)
Akut hecmelerin tedavisi	Klorokine-rezistan P. falciparum	Kinin sülfat[2] +	650 mg tid x 3 gün
		Fansidar veya Maloprim ya da doksisiklin ya da Klindamisin ya da Meflokin ya da Malarone tablet	1 tablet (tek doz) 100 mg günde bir x 7 gün 900 mg tid x 3 gün 1250 mg (tek doz) Günde 4 tablet x 3 gün
Akut hecmelerin tedavisi	Klorokin + kinin + Fansidara-rezistan (mülti-rezistan) P. falciparum[3]	Kinin sülfat +	850 mg tid x 10 gün
		Doksisiklin	100 mg günde bir x 10 gün
Profilaksi ve süpresyon: - Sağlam kişilerin sıtmalı bölgede iken profilaksisi ve hastaların süpresif tedavisi	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 iken		Sadece meflokin veya Klorokin fosfat + Proguanil veya Doksisiklin veya Malarone tablet	İlk dört hafta haftada bir 250 mg, sonra 2 haftada bir aynı doz Yukarıdaki klorokinli profilaksi gibi 200 mg/gün (ayrıldıktan sonra 4 hafta daha) 100 mg günde bir 1 tablet/gün

1. Sanford (1986), Anonim (1990) ve BNF no. 42 (2001)'den yararlanarak hazırlanmıştır. Bütün ilaçlar başka türlü belirtilmediği takdirde ağızdan alınırlar. Kısaltmalar: tid: günde 3 kez, qid: günde 4 kez.
2. 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 kullanılır (bak. s. 334).
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: meflokin 2 tablet (haftada bir) veya Maloprim 1 tablet (haftada bir).
5. Tabloda belirtilen ilaçların bir kezlik veya günlük çocuk dozları yukarıda yazılı erişkin dozlarını aşmamak üzere aşağıdaki gibidir: Doksisiklin: 2 mg/kg. Klorokin fosfat: 16.5 mg (10 mg baz eşdeğeri)/ kg, 6 saat sonra ve sonraki iki gün günde bir kez bu dozun yarısı. Kinin sülfat veya dihidroklorür: 25 mg/kg/gün (üçe bölünerek verilir). Meflokin: 15-19 kg: 1/4 tablet, 20-30 kg: 1/2 tablet, 31-45 kg: 3/4 tablet (bir tablet 250 mg'dır). Pirimetamin: 6.25 mg/gün (10 kg'den az olanlarda), 12.5 mg/gün (10-20 kg olanlarda), 25 mg/gün (21-40 kg olanlarda). Sulfadiazin: 100-200 mg/kg/gün (dörde bölünerek 6 saat ara ile). Primakin fosfat: 0.3 mg baz kg/gün.

bozukluklardır. Sulfonamidlerin ve sulfonların farmakolojisine 24. Konuda değinilmiştir. Fansidar gebelerde ve yenidoğanlarda kontrindikedir.

6. PROGUANİL

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 (bak. 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** tek başına sadece **profilaksi** amacıyla kullanılır. **Klorokine-rezistan falsiparum**un bulunduğu bölgelerde haftada 300 mg (baz) klorokin ile birlikte haftada 200 mg ağızdan verilir; onun etkinliğini güçlendirir. **Klorokine rezistans olmayan bölgelerde tek başına** onun yerine profilaksi için aynı dozda kullanılabilir. Sıtmanın radikal tedavisi için tek başına yetersizdir. **Atovakuan** (bak. 30. Konu) ile **kombinasyon**u (preparat adı **Malarone**) akut komplikasyonsuz falsiparum sıtmasının tedavisi için onaylanmıştır. İçinde 100 mg proguanil hidroklorür ve 250 mg atovakuon vardır. Bu kombinasyon profilaksi için de kullanılır. Proguanilin etkinliği 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 ağızdan günde 5 mg folik asidle birlikte verilir.

7. MEFLOKİN

Rezistan P. falciparum suşlarına karşı etkili, kinolin-metanol türevi yeni bir sıtma ilacıdır. Yapıca kinin'e kısmen benzer. **Şizontosid** bir ilaçtır.

P. vivax'a karşı **süpresif tedavi sağlar,** klorokine - rezistan vivax'a karşı da etkilidir. Radikal tedavi gerekirse, primakin ile birlikte uygulanır. Klorokine-rezistan P. falciparum sıtmasında süpresif tedavi ve süpresif küre olanak verir. 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.

Klorokine-rezistan falciparum sıtmasında meflokin ağızdan tek doz halinde verildiğinde **radikal tedavi** yapabilir. Klorokine-rezistan sıtmanın bulunduğu bölgelerde süpresif tedavi (önleme) için en tercih edilen ilaçtır. Bunun için, endemik bölgeye gelenlere ilk 4 hafta, haftada bir ağızdan 250 mg ve sonra iki haftada bir aynı dozda verilir; bölgeden ayrıldıktan sonra 4 hafta daha uygulamaya devam edilir. 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. Meflokin 3 aylık ve daha yukarı yaştaki çocuklara azaltılmış dozlarda verilebilir. Klorokine-rezistan falsiparum ve vivax sıtmasının radikal tedavisi için erişkinlerde 20-25 mg/kg (en fazla 1.5 g)'lık tek dozda verilir; ancak bu dozun 2-3'e bölünerek 6-8 saat ara ile alınması tercih edilir. Vivax'a karşı kullanılmışsa ardından **primakin** de verilir. Meflokine karşı rezistans geliştiği Taylandda ve Orta Afrikada 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. Kinin, kinidin veya beta-blokör ilaçlar gibi kalbi deprese eden ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır; bu durumda aritmi ve arrest yapabilir. Epilepside kontrindikedir. Meflokin vücutta uzun süre kaldığından, adıgeçen ilaçları verirken hastanın bir süre önce de meflokin almamış olması gerekir.

8. HALOFANTRİN HİDROKLORÜR

Klorokin, meflokin ve diğer ilaçlara rezistan P. falciparum'a etkili olan fenantren-metanol türevi yeni bir sıtma ilacıdır. Kinin ve meflokin gibi **kan şizontosididir.** Alyuvarlardaki trofozoitleri ve şizontları kısa sürede öldürür; ekzo-eritrositik şekilleri etkilemez. Klorokine-rezistan falsiparum ve klorokine-rezistan vivax sıtmalarının süpresif tedavisi için kullanılır. Diğer ilaçlara yapıca benzemediğinden çapraz-rezistans sorunu yoktur. Mide-barsak kanalından kısmen absorbe edilir; absorpsiyonu ve toksisitesi besinler (özellikle yağlı besinler) tarafından artırılır.

Ağızdan erişkinlerde 6 saat ara ile üç kez 500 mg aç karna verilir; böylece tedavi 12 saat içinde bitirilir. Bu uygulama 1 hafta sonra bir kez tekrarlanır. EKG'de QT-aralığını uzatmasına bağlı kardiyotoksik etkisi ve buna bağlı tehlikeli ventriküler aritmi yapma potansiyeli nedeniyle nadir kullanılır. Meflokin almış olanlarda kontrindikedir. Daha fazla bilgi için bak. 8. Baskı, 1. Cilt, s.337-38.

9. DOKSİSİKLİN VE KLİNDAMİSİN

Doksisiklin (bak. 20. Konu), plazmodyumların primer doku dönemindeki şekillerini öldürür. Ancak bu etkisi geç ortaya çıkar. Bu nedenle çabuk etki yapan kinin ile kombine edilerek mültirezistan P. falciparum sıtmasının akut hecmelerinin tedavisinde kullanılır. P. falciparum sıtmasında günde 100 mg dozunda alınan **doksisiklin,** haftada bir kez 500 mg dozunda alınan klorokine göre, daha başarılı bir **profilaksi** sağlar. **Klorokin + kinin uygulanan Fansidara-rezistan falciparum sıtması**nda kininin etkinliğini artırmak için tedavi amacıyla kinin yanında veya onun uygulaması bittikten sonra 7 gün süre ile günde 200 mg doksisiklin verilir. **Klorokine-rezistan falciparum sıtması**na karşı profilaksi için doksisiklin günde 100 mg dozunda endemik bölgede kalınan süre boyunca (6 aya kadar) ve ayrıca oradan ayrıldıktan sonra 1 hafta boyunca verilir; bu indikasyonda proguanilin veya proguanil + klorokin kombinasyonunun ya da meflokinin alternatifi olarak kullanılabilir. Toplam doksisiklin uygulama süresi rezistans olasılığı nedeniyle 3 ayı geçmemelidir. Doksisiklin 8 yaşından büyük çocuklarda günde 2 mg/kg verilir. 8 yaşın altında ve gebelerde tetrasiklinler **kontrindikedir.** Tetrasiklinler için belirtilen indikasyonlarda diğer bir antibiyotik olan (bak. 23. Konu) **klindamisin** de Tablo 31.1de belirtildiği şekilde kullanılabilir.

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 orada 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 gerekir.

2. Klorokin fosfat müstahzarları:

– Bak.: Yukarıdaki not.

3. Pirimetamin müstahzarları:

– Bak.: 31. Konunun sonu.

4. Kinin müstahzarları:

– Chininum dihydrochloricum Ampullen (Buchler, Almanya): 250 mg kinin dihidroklorür içeren Ampul. 10 ampul/kutu.

– Chininum sulfuricum Tabletten (Buchler, Almanya): 100 mg ve 200 mg kinin sülfat içeren tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de)

5. Primakin fosfat müstahzarları:

– Primaquine Phosphate (Durbin, İngiltere): 15.2 mg primakin fosfat (7.5 mg baz primakin eşdeğeri) içeren jenerik tablet.

6. Proguanil müstahzarları:

– Paludrine (Zeneca, İngiltere): 100 mg'lık tablet. 98 Tablet/kutu.

32. Konu
ANTİHELMİNTİK İLAÇLAR

Helmintler ve Helmintiyazis hakkında Genel Bilgi · I. Nematodlara karşı Kullanılan İlaçlar · Pirantel pamoat · Mebendazol ve Albendazol · Piperazin · Tiabendazol · 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. 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 konakçı 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 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. Erişkinde 15-30 g dozunda ve çocuklarda 0.2-0.4 g/kg dozunda, bir bardak suda çözülerek verilirler. 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	
Larva migrans	
	III. Trematodlar
Filaria'lar:	Schistosoma haematobium
Oncocerca volvulus	Schistosoma mansoni
Wuchereria bancrofti	Schistosoma japonicum
Dracunculus medinensis	Fasciola hepatica
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 antihelmintik 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), nisbi 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

PİRANTEL PAMOAT (PİRANTEL 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; idrarda çıkan değişmemiş ilaç ve metabolitlerinin miktarı verilen dozun ancak % 7'si dolayındadır.

Askariyazis'te ağızdan 11 mg(baz)/kg (maksimum 1 g) **tek doz** verilir. Kür (tam şifa) oranı % 85 - 100 olarak bildirilmiştir. **Oksiyuriyazis'te** aynı doz verilir ve 2 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 arturan pirantel, onların apendiks lumenini veya koledok kanalını tıkamasına ve bazen barsak perforasyonuna neden olabildiğinden tavsiye edilmez.

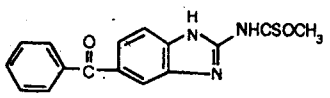
İlacın oksiyur yumurtaları üzerine etkisi bulunmadığından, tedaviden sonra **otoinfeksiyon** olasılığı vardır; bunun önüne geçmek için ilk uygulamanın ardından en az 2-3 haftalık, fakat 3 haftayı aşmayan bir aradan sonra oksiyuriyazis'te ikinci bir uygulamanın daha yapılması tavsiye edilir. Çünkü ilk kürle bütün oksiyurlar kalın barsaktan atılmış olsa bile, tedavi gününden önce ağız yolundan alınan yumurtalar veya tedaviden sonra perine bölgesinde kalıp elle ağıza taşınan 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.**

En sık görülen yan tesirleri, bulantı, kusma, diyare, karın krampı, başdönmesi, başağrısı ve uyuşukluktur. Daha seyrek olarak uykusuzluk, ciltte döküntü, ateş, kesiklik ve serum SGOT 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 güvenilirliği 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 **uptake'ini inhibe ederler,** glikojen boşalması, oksidasyon-fosforilasyon kenetinde bozulma yaparlar. Helmintin birkaç gün içinde ölümüne neden olurlar. Duyarlı helmintlerin beta-tubulinine yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak **mikrotübül oluşmasını** (polimerizasyonunu) bozarlar. 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 etkinliği yetersiz derecedir.



Mebendazol

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. Oksiyuriyazis tedavisinde **tek doz** halinde 100 mg verilir ve 2-3 hafta sonra bu doz tekrarlanır (nedeni için bak. s. 340). 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.

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 ilacın etki süresini uzatır. Absorpsiyonunun fazla olması nedeniyle, albendazol, duyarlı sistemik helmint infeksiyonlarında mebendazola tercih edilir.

Ascaris, Oxyuris, Trichuris ve kancalı kurt infeksiyonlarında erişkinlerde ve 2 yaş üstündeki çocuklarda 400 mg'lik **tek dozda** verilir. Günde 200 veya 400 mg ile (2 doza bölünerek) üç günlük uygulama tavsiye edenler de vardır. Echinococcus granulosus'un yaptığı **kistik hidatid hastalığında**, ve Echinococcus multilocularis'in gene karaciğerde, yaptığı **alveoler hidatid hastalığında** en tercih edilen ilaçtır. Teniaziste ortaya çıkar **sistiserkozis'in** tedavisinde en tercih edilen iki ilaçtan biridir (diğer prazikuantel). Hidatid kist hastalığında kullanılmasına ileride değinilmiştir.

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.

PİPERAZİN: Ascaris lumbricoides ve Enterobius (Oxyuris) vermicularis'e karşı çok etkilidir. Kimyaca heksahidrat şeklinde bulunur (bunun % 44'ü piperazin'dir) ve tıpta kullanılan tuzların 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 **askariyazis'e karşı** çocuklar ve erişkinlerde ağızdan günde bir kez 75 mg/kg dozunda (azami 3.5 g), **iki gün pespeşe** 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 (azami 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 askariyazis**te 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.

LEVAMİZOL: 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; **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 mg **tek doz şeklinde** verilir. Ascaris tedavisinde % 86-100 oranında 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.

TİABENDAZOL: Suda hemen hemen hiç çözünmeyen benzimidazol türevi bir ilaçtır. Antihelmintik etkisi yanında antiinflamatuvar etkisi de vardır. Helmintlere özgü bir mitokondriyel enzim olan **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

Filaryalara karşı kullanılan ilaçlar **dietilkarbamazin, 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. 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. Barsak nematodlarından en fazla **Strongyloides stercoralis**'te etkilidir. Oxyuris'e karşı da kullanılır ve pirantel pamoat ve mebendazol'un alternatifidir. **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 dietilkarbamazinkilere göre daha seyrek ve daha hafiftir. Ateş, pruritus, başağrısı, eklem ve kemik ağrısı ve lenf düğümlerinde duyarlık yapabilir; nadiren hipotansiyona neden olur.

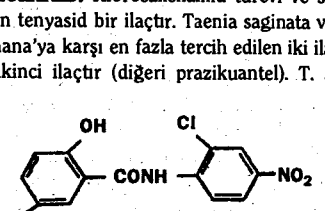
Dietilkarbamazin sitrat: Piperazin türevi filarisid bir ilaçtır. Wuchereria bancrofti, W. malayi ve Loa loa'nın kanda bulunan mikrofilaryalarını süratle yokeder. Olgun filaryalar üzerine etkisi yetersizdir. Dracunculus medinensis infestasyonuna ve onkoserkiyazis'e karşı da etkilidir. Yan tesirleri nisbeten fazladır; en ciddi olanları gözde korioretinal zedelenme ve optik nörittir. Bu ilaç hakkında ayrıntılı bilgi Kitabın 3. Baskısının 1. Cildinde vardır (bak. s. 845).

Metronidazol (bak 23. Konu)**:** Dracunculus medinensis'e karşı ağızdan günde 3 kez 500 mg dozunda 5 - 7 günde uygulanır.

II. SESTODLARA KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

Bunlar: 1. Niklozamid, 2. Prazikuantel, 3. Paromomisin ve 4. Diklorofen'dir. Bir sıtma ilacı olan ve belirgin tenyasid etkisi olan mepakrin hidroklorür yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle bugün pek kullanılmaz.

NİKLOZAMİD: 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



Niklozamid

karşı tavsiye edilmez; sistiserkoz yapma riski daha düşük olan prazikuantel bu indikasyonda niklozamide tercih edilir. Et kaynağı olarak yoğun şekilde domuz (T.solium kaynağı) yetiştirilen ABD'de kullanılmamaktadır; bunun başka nedenleri de bulunabilir. 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 eksojen glükoz uptake'ini ve mitokondrilerde ADP'den ATP sentezlenmesini bozmak suretiyle **ölümlerine neden olur.** Barsakta bu ilacın etkisi altında **ölen tenyalar** kolayca parçalanırlar ve skoleks ve proglotidleri, kolayca proteolizle **sindirime uğrayabilir.** Bundan dolayı bu ilaçla tedaviden sonra **skoleksin** feçeste çıkıp çıkmadığını araştırmak anlamsız olur. 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 tavsiye edilir. **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 var olan **sistiserkoz riski,** niklozamidle zedelenmiş gebe tenyalardan barsakta bol miktarda yumurta açığa çıkması ve larvaya dönüşmesi sonucu artabilir. Bu parazite karşı prazikuantel kullanılamadığı için, niklozamid kullanma zorunda kalınırsa ilaçtan iki saat sonra tuzlu bir müshil verilmesi şarttır; böylece tenyanın kısa zamanda atılması, sistiserkoz riskini azaltır. Doku ve özellikle beyin sistiserkozu ilaçla tedavisi zor bir durumdur.

PRAZİKUANTEL: 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 15 - 25 mg/kg verilir; başarı oranı 5 gün verilen niklozamid ile elde edilene aşağı yukarı eşittir. **T. saginata ve T. solium'a karşı** 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 kısmi rezolüsyonuna neden olur; yeterli sonuç alınmadı ise kür 3 - 6 ay sonra tekrarlanır. **Serebral sistiserkoz** varsa, ölen sistiserkin beyinde yapacağı tehlikeli iltihabi reaksiyonu suprese etmek 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 tenyasına karşı da etkilidir.

Dört yaşındaki veya daha küçük çocuklarda güvenilirliği 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 cerrahi girişime yardımcı olarak ve girişimden sonra nüksü önlemek için veya cerrahi girişim mümkün olmayan olgularda tek başına birincil tedavi olarak uygulanır. **Kistik hidatid**de 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 **(toplam 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.

Alveoller 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 nisbeten iyi olduğu saptanmıştır. Mide tahrişine bağlı bulantı ve kusma ile öksürük yapabilir. Karaciğerde geçici fonksiyon bozukluğu ve SGOT 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 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.

PRAZİKUANTEL: 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 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 önlerindeki 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. İmmün süpresyon 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 verilir. 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 etkinliğinin değişmediği bildirilmiştir. Sestod infestasyonlarında ve sistiserkozda kullanılışına, ilgili kısımda daha önce değinilmiştir. Prazikuantel klonorkiyazis, 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 güvenilirliği 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 (bak. s. 897).

Oksamnikin: Aminometiltetrahidrokinolin türevi bir ilaçtır; **S. mansoni'ye karşı** etkili bir şistozomisiddir. Mezenterik venlerde yerleşmiş olan bu parazitin, muhtemelen nöromüsküler aşırımını bozarak hareketliliğini azaltır; karaciğere **sürüklenmesine** ve orada tahrip edilmesine neden olur. **Nisbeten toksik** bir ilaçtır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

A. NEMATODLARA KARŞI KULLANILANLAR

1. PİRANTEL PAMOAT MÜSTAHZARLARI[1]

– Kontil Tablet (Bilim): 250 mg'lık çiğneme tableti. 3 Tablet/kutu ve 6 tablet kutu.

– Kontil Süspansiyon (Bilim): 250 mg/5 ml'lik oral süspansiyon. 15 ml/şişe.

– Pirantel Tablet ve Pediatrik Süspansiyon (Saba): Yukarıdakiler gibi.

2. MEBENDAZOL MÜSTAHZARLARI[1]

– Vermazol (İ.E.): 100 mg'lık tablet. 6 Tablet/kutu.

– Versid (Mulda): 100 mg'lık tablet. 6 Tablet/kutu.

3. ALBENDAZOL MÜSTAHZARLARI[1]

– Andazol Tablet (Biofarma): 200 mg'lık tablet. 2 Tablet/kutu ve 40 Tablet/kutu (sonuncu, hidatidoz tedavisi için).

– Andazol Süspansiyon (Biofarma): % 2'lik süspansiyon. 20 ml/şişe.

4. PİPERAZİN MÜSTAHZARLARI[2]

– Helmicide (Atabay): % 16'lık surup. 100 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).

– Siropar (Adeka): %10'luk şurup. 100 ml ve 200 ml/şişe (+ 5ml'lik ölçek)

– Helmipar (Saba): % 10'luk şurup. 100 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).

– Askaripar (Akpa): % 10'luk surup. 100 ml/şişe (+ 5 ml lik ölçek).

– Kontipar (Günsa): % 10'luk şurup. 100 ml/şişe (+5 ml'lik ölçek).

5. LEVAMİZOL MÜSTAHZARLARI:

– Ketrax Draje (AstraZeneca): 40 mg'lık draje. 6 Draje/kutu.

– Ketrax Şurup (AstraZeneca): 40 mg/5 ml'lik şurup. 20 ml/şişe.

– Parax (Adeka): 48 mg'lık tablet. 6 Tablet/kutu.

– Sitrax Draje ve Şurup (Sanofi-Doğu): Yukarıdaki benzerleri gibi (şurubu 30 ml).

6. TİABENDAZOL MÜSTAHZARLARI:

– Totalpar (Yavuz): 250 mg'lık çiğneme tableti (+ 250 mg niklozamid). 12 Tablet/şişe (uygun bir kombinasyon değildir).

FİLARYALARA KARŞI KULLANILANLAR

1. İVERMEKTİN MÜSTAHZARLARI:

– Metizan (MSD, A.B.D.).

2. DİETİLKARBAMAZİN MÜSTAHZARLARI:

– Hetrazan (Cyanamid-Lederle, Almanya, A.B.D.): 50 mg dietilkarbamazin dihidrojensitrat içeren tablet. 100 Tablet/şişe.

B. SESTODLARA KARŞI KULLANILANLAR

1. NİKLOZAMİD MÜSTAHZARLARI:

–Yomesan (Bayer): 0.5 g'lık çiğneme tableti. 4 Tablet/kutu.

– Tenyalizin (Atabay): Yukarıdaki gibi.

2. PRAZİKUANTEL MÜSTAHZARLARI:

– Bak. Trematodlara karşı kullanılanlar.

5. ALBENDAZOL MÜSTAHZARLARI:

– Bak. A.3

C. TREMATODLARA KARŞI KULLANILANLAR

1. PRAZİKUANTEL MÜSTAHZARLARI:

– Biltricide (Bayer, Almanya): 600 mg'lık tablet. 6 Tablet/kutu.

– Cesol (Merck, Almanya): 150 mg'lık tablet. 6 Tablet/kutu.

2. METRİFONAT MÜSTAHZARLARI:

– Bilarcil (Bayer, Almanya): 100 mg'lık çentikli tablet.

3. OKSAMNİKİN MÜSTAHZARLARI:

– Vansil veya Mansil (Pfizer, A.B.D.): 250 mg'lık kapsül ve 250 mg/5 ml'lik şurup.

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 böceklerdir. 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. 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 S.S.C.B.'de 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 **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 ve-

ya 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 sık dişli bir tarakla 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. **Başbitine 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. **Pedikulosise karşı etkili ilaçlar** ise piretroidler, piperonil butoksid ile güçlendirilmiş piretrinler, antikolinesteraz ilaçlar (malation ve karbaril)'dir. Organoklorlu insektisidler olan lindan ve DDT toksisitesi nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

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 oranında 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 kullanımdan kaldırılmıştır. 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 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 (aerosol) müstahzarların bileşimine girerler. Ayrıca tarım ve veteriner hekimlikte de kullanılırlar. Uçakların dezenfeksiyonu için tercih edilirler.

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 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 (bak. 12. Konu). Sütle çıkıp çıkmadığı belli değildir. Emziren kadınların ilacı uyguladıktan sonra 2-3 gün başka bir besleme seçeneği kullanması uygun olur. İki yaşın altındaki çocuklarda güvenliği 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. Sumitrin uyuza karşı kullanılmaz.

Bu ilaç skabisid ve pedikulisid olarak uzun yıllar kullanılmıştır. Aynı derecede etkili, daha az toksik piretrinlerin çıkmasıyla artık kullanılmamaktadır.

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** şekli 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 izomeridir** 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.

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 Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir zamanlar tavsiye edilen ve DDT içeren aşağıdaki **emülsiyon konsantratı** şeklinde de kullanılmıştır:

Benzil benzoat	% 68
DDT	% 6
Benzokain	% 12
Polisorbat 80	% 14

Bu konsantrat su ile 15 kez dilüe edildikten sonra uygulanır.

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 (Ali Raif): %1'lik şampuan ve saç kremi ve %5'lik losyon. 60 ve 120 ml/plastik şişe (hepsi de).
- Niksen (Toprak):% 1 permetrin içeren şampuan. 150 ml/şişe.
- Zalvor (GlaxoSmithKline): %1'lik saç kremi ve % 5'lik cilt kremi. 59 ml/plastik şişe (saç kremi, baş biti için) ve 30 g/kutu (cilt kremi, uyuz için).

b) Sumitrin (fenotrin) müstahzarları:

- Anti-Bit. (Eczacıbaşı): % 0.4 sumitrin içeren şampuan. 100 ml/şişe.

2. MALATİON MÜSTAHZARLARI:

- Saç Bi-Toks (Aydın Kimya): % 0.5'lik solüsyon 100 ml/şişe (yapılmıyor).
- Suleo-M Lotion (Jeyes, İngiltere): Özel solvent içinde % 0.5'lik malation losyonu.
- Prioderm Lotion and Shampoo (Napp, İngiltere): % 0.5 malation içeren losyon ve % 1 malation içeren şampuan.

3. KARBARİL MÜSTAHZARLARI:

- Suleo-C Lotion ve Suleo Shampoo (Jeyes, İngiltere): Özel solvent içinde % 0.5'lik karbaril losyonu ve krem şampuanı.

4. BENZİL BENZOAT MÜSTAHZARLARI:

- Bengal Losyon (Günsa): % 12.5'luk losyon. 200 ml/şişe.
- Neoskabi Liquide (Vita Kimya): % 12'lik solüsyon (sıvı parafin içinde). 100 ml/şişe.
- Scabin (A. İbrahim): Önceki gibi.
- Scabin Likit Forte (A. İbrahim): % 25'lik solüsyon (sıvı parafin içinde). 100 ml/şişe.

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 (bak. 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 (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 hallerinde hastalığa neden olabilirler. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun immünosüpresyon yapması, allojeneik organ (böbrek, kemik iliği, karaciğer vb.) transplantasyonu yapılanlarda organ reddini önlemek için uzun süre 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 bu hücrelerin biyokimyasal mekanizmalarını kullanmak zorundadırlar. Virus, üzerine glikoprotein molekülleri (gp 120 glikoproteini gibi) saplanmış iki katlı bir **lipid membran** ile onun içindeki **protein tabakalarından ve öz kısmını** (çekirdek, "core") teşkil eden **genetik materyel (genom)**'dan oluşur. Genetik materyel DNA'dan veya RNA'den ibarettir; buna göre viruslar **DNA virusları ve RNA virusları** diye iki ana gruba ayrılırlar (bak. Tablo 39.1). DNA ve RNA ya **tek zincir veya çift zincir** şeklinde bulunur. Bu zincirlerde virusun çoğalması ve içine girdiği konakçı hücresi ile etkileşmesi için gerekli yapısal proteinlerin veya enzimlerin sentezini sağlayan az sayıda gen bulunur. Bu genlerin transkripsiyonu ve çevirisi için viruslar, konakçının aynı işle görevli biyokimyasal mekanizmalarını kullanırlar. Etraflarını saran iki katlı lipid tabakasını yeni viruslar konakçı hücresinin sitoplazma membranından alırlar. Konakçı hücresine **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 konakçı hücresinin 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**), 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 hücrede sentez ettirecek mRNA'lar hazırlanır **(viral genomun transkripsiyonu),** iv) mRNA'ların aracılığı ile konakçı hücresinde düzenleyici proteinler olan bu 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 konakçı 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 olgun

viruslar oluşur **(montaj ve olgunlaşma dönemi).** Olgun viruslar diğer hücrelere girmek üzere hücreden ya ekzositozla (tomurcuklanma) veya hücrenin lizisi sonucu **dışarı atılırlar.**

RNA virüslarının 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 konakçı 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 gösteredikleri halde, bunların bir kısmı siklusun replikasyon ve çoğalmaya yol açan daha ileri basamaklarını gösteremezler. Bu nedenle viruslarla insanda olan infeksiyonlarda **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 konakçı 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). 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.

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:			
İnfluenza virusu	+	–	+
Rinovirus'lar (nezle)	±	–	–
Poliovirus'lar	–	–	+
Kızamık, kızamıkcık, kabakulak	–	–	+
Hepatit B	+	+	+
Hepatit C	+	–	–
HİV[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.

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 olasığılığını 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 patojenisitelerinin (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 ilaç 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 dört gruba ayrılırlar: 1) Herpesviruslara etkili ilaçlar, 2) İmmün yetmezlik virusuna (HİV'e) etkili ilaçlar (antiretroviral ilaçlar), 3) İnfluenza virusuna etkili sentetik ilaçlar, 4) İmmün faktörler (immün globülinler ve insan interferonları).

1. 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 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, vidarabin, trifluridin ve idoksuridin gibi ilaçlar yukarıda yazılı türlerden sadece herpes simpleks ve /veya varisella-zoster viruslarının yaptığı infeksiyonlara karşı etkilidirler. SMV'ye etkili ilaçlar klinik kullanıma yeni girmişlerdir. Dördüncüye 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 analogları**dır.

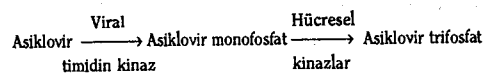
Aşağıdaki ilaçlardan gansiklovir ve sidofovir immün eksiklik durumlarında meydana gelen yaşamı veya gözü tehdit eden **sitomegalovirus infeksiyonları**nda kullanılır. Foskarnet da aynı durumda ve ayrıca mukokutanöz HSV infeksiyonlarında yararlıdır. Diğer ilaçlar HSV ve V-Z virusu infeksiyonlarında kullanılır.

ASİKLOVİR VE VALASİKLOVİR

Asiklovir, belirgin antiviral etkinliği yanında, konak hücreleri üzerinde minimum toksik etki gösteren ve halen varolanlar içinde hepesviruslara etkili **en selektif ilaç**tır. Hem lokal ve hem de sistemik (oral ve i.v.) uygulanabilir. Kimyasal yapısı bakımından, doğal **guanin nukleozid**'in asiklik bir analoğudur.

Asiklovir antiviral etkisi bakımından bir **ön-ilaç**tır. 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 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, **konakçı hücresinin kinazları tarafından,** antiviral etkinlik gösteren esas metabolit olan **asiklovir trifosfat'a** (diğer adıyla **asiklo**GTP'ye) dönüştürülür.



Asiklovir trifosfat, **viral DNA polimerazların yalancı substrat**ıdır 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 irreversibl 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. Probenesid, renal itrahını yavaşlatır. Ağız yolundan L-valil ester analoğu olan ve **farmakokinetik bakımdan ön-ilaç şekli** olan **valasiklovir** şeklinde verilmesi 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. 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 ertaleyebilir. 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) olgulardaki dudak uçuğunda asiklovir tedavisinin yararı ve gereği yoktur; klinik belirtileri değiştirmez, ancak virus dökülmesi (virüri, shedding) süresini biraz kısaltır. Buna karşılık **immün yetmezliği olan olgularda** gelişen uçukta asiklovir merhemi yararlıdır; ağrının devam süresini kısaltır ve virusun yayılmasını önleyebilir. Bu olgularda yedi gün i.v. infüzyonla uygulandığında yayılmaya bağlı morbiditeyi ve mortaliteyi azaltır. (iii) **Oftalmik herpes simpleks infeksiyonu:** Bu virusa bağlı keratokonjonktivitin tedavisinde asiklovir merheminin lokal uygulanması genellikle yararlıdır. Lezyonların düzelmesini hızlandırır ve komplikasyonları önler. Aynı indikasyonda kullanılan vidarabin, idoksuridin ve trifluridin'e üstün olduğu saptanmıştır. (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 **cilt**teki **zona zoster lezyonları**nın ve **ağrı**nın 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 muhtemel bir herpes simpleks ve varisella-zoster infeksiyonuna karşı **profilaksi amacıyla** kullanılabilir.

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 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 ön-ilaçtır. Aktif şekli olan **pensiklovir**'in diasetil türevidir. Pensiklovir, oral biyoyararlanımının (gastrointestinal absorpsiyonun) artırılması için ön-ilaç haline getirilmiştir. Famsiklovir, asiklik guanin nukleozid analogları içinde oral biyoyararlanımı en yüksek (% 65-77) olan ilaçtır. Vücutta diasetil grubunu hidroliz sonucu kaybederek aktif pensiklovir şekline dönüşür. Lokal uygulandığında famsiklovir etkisizdir ve suda iyi çözünmediğinden parenteral solüsyon yapmaya elverişli değildir. Bu nedenle famsiklovir sadece ağız yolundan kullanılır; lokal ve i.v. infüzyon için kullanılacak farmasötik şekilleri pensiklovir ile hazırlanır.

Pensiklovirin etki mekanizması ve eliminasyonu asiklovirinkine benzer. Antiviral etkiden sorumlu pensiklovir trifosfat, asiklovir trifosfata göre konakçı hücresi içinde çok daha uzun kalır (hücre içinde yarılanma ömrü yaklaşık 1 saate karşılık 7-20 saat).

Famsiklovir ağızdan günde 3 kez 500 mg dozunda, akut zona zoster'in ve immün sistemi normal kimselerde 3 günlükten daha eski olmayan lokalize herpes zosterin tedavisinde kullanılır. Lokal ve i.v. infüzyonla uygulanan pensiklovir akut zona zoster ve herpes zosterde denenmektedir.

DİĞERLERİ

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 sitomegaloviruslarının 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 foskarnet-

tir. Gerekirse bu iki ilaç **kombine** kullanılabilir. Benzeri ilaçlar gibi gansiklovir'in de myelotoksik ve nefrotoksik etkisi vardır. En sık görülen yan tesiri nötropenidir.

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. Konakçı 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 analogu olması nedeniyle foskarnet kısmen kemik ve kıkırdak dokusunda toplanır. AİDS'li veya immünosüpresyon yapılmış hastalarda gelişen **SMV retinitine karşı** 8 saatte bir 60 mg/kg i.v. infüzyonla (iki saat süre ile) verilerek 21 günlük indüksiyon tedavisi yapılır ve sonra doz düşürülerek idame tedavisine geçilir. Belirtilen immün yetmezlikli hastalarda asiklovir ve gansiklovire rezistan mukokütanöz HSV infeksiyonlarında 8 saatte bir i.v. infüzyonla 2-3 hafta veya lezyonlar düzelene kadar verilir. HSV'de asiklovire karşı ve SMV'de gansiklovir'e karşı rezistans gelişmekte olması ve bu ilacın hematotoksisitesi, foskarnet sodyumun terapötik önemini artırmaktadır. 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.

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 konakçı 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 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.

Sidofovir: Asiklik nukleozid fosfonat türevi (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 daha ağır bozukluk varsa kullanılmamalıdır.

2. 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. UNAIDS WHO'nun 1997 sonu tarihli bir raporuna göre **dünyada HİV ile infekte olmuş olgu sayısı** 30 milyon kadardır ve bunun 5.8 milyonu 1997 yılı içinde ortaya çıkan yeni olgulardır. Bu duruma göre günde yeni infeksiyon hızı 16.000 olarak kestirilmiştir. **Türkiyede** halen 5000 dolayında kişinin HİV ile infekte olduğu sanılmaktadır. Bunlardan bir kısmında AİDS (edinilmiş immun eksiklik sendromu) gelişmiştir, diğerleri ise sendrom gelişmesi için adaydır. A.B.D.'de 1997'ye kadar resmi makamlara 12 yaşından yukarı yaklaşık 574.000 AİDS olgusu bildirilmiştir. ve bu ülkede infekte olmuş asemptomatik kişilerin sayısının 1990'ların başında bir ile iki milyon arasında olduğu kestirilmiştir.

HİV, retrovirus tipinde bir **RNA virusu**dur; kan ve lenfoid dokudaki **CD4 + T lenfositlerini** (diğer adıyla yardım-edici/ indükleyici, "helper-inducer", T lenfositleri) **tutar.** Bunun nedeni, virusun sözkonusu T lenfositlerinin yüzeyindeki **CD4 reseptörleri**ne yüksek afiniteli bir şekilde bağlanması ve lenfositler içine bu reseptörler aracılığı ile girmesidir. Virusla infekte edilen lenfositler yüzeylerinde iki glikoprotein eksprese ederler (gp 120 Env ve gp 41 Env T proteinleri). CD4 proteini taşıyan normal T lenfositleri, infekte T lenfositleriyle 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 lenfositlerini 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 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)** oportunistik 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 ters transkriptaz ve proteaz enzimlerinde, viral genlerdeki mutasyon nedeniyle normal amino asidlerin yerine başka amino asidlerin gelmesi sonucu bu enzimlerin ilaç tarafından inhibe edilme yeteneklerinin azalmasına bağlıdır. HİV-1'in genlerinde spontan **mutasyon hızı** oldukça yüksektir. Virusun her bir replikasyonu sırasında ortalama 0.2-1 tane nokta mutasyonu yani normal nukleotid yerine başka bir nukleotidin gelmesi olayı olur. Bu duruma göre ve viral genomun uzunluğunun 9.2 kilobaz olduğunu dikkate alarak HİV-1 ters transkriptaz (TT) genindeki mutasyon hızı, 10^{-4} ile $5x10^{-5.7}$ arasında olarak kestirilmiştir.

İlaca **rezistan yeni mutantların sayısı,** tedavi sırasında ilacın yaptığı **yapay seçici basınç** veya immun sistemin (sitotoksik T lenfositleri ve nötralize edici antikorlar gibi) yaptığı **doğal seçici "basınç"** sonucu ortaya çıkan ayıklanma nedeniyle artar. Şöyle ki ilaca duyarlı olan ve aynı zamanda immun sistemin kolayca tanıyıp yok edebildiği "yaban" suşun tedavi sırasında ortadan kalkması sonucu rezistan mutant şekiller onların toplam virüs yükü içindeki yerini doldururlar.

Rezistans gelişmesinde önemli diğer bir nokta **"genetik bariyer"** kavramıdır. Buna göre belirli ilaçlara karşı (örneğin zidovudin ve indinavir) yüksek düzeyde rezistans oluşması görece uzun zaman (6 ay-2 yıl gibi) alır; çünkü enzimlerin geninde görece yüksek sayıda mutasyonun olması gerekir. Buna karşılık diğer bazı ilaçlara karşı (örneğin nukleozid TT inhibitörü lamivudin ve nukleozid-olmayan TT inhibitörü nevirapin gibi) çok çabuk rezistans gelişir; çünkü tek bir mutasyon bunlara karşı yüksek derecede rezistans gelişmesi için yeterlidir.

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 **rezistans test edilmesi** için fenotipik ve genotipik testler vardır.

Antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşmeler: Önemli bir etkileşme düzeyi konak hücresi içindeki **fosforilasyon olayı**dır. 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 metabolizması**dır. 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 (bk. 5. Konu). Probenesid nukleozid analogu ilaçların çoğunun böbreklerden salgılanarak atılma hızını düşürerek onların plazma konsantrasyonlarını yükseltir.

Antiretroviral ilaç kombinasyonları ve ilaç dozları saptanırken klinik yönden anlamlı etkileşmelerin dikkate alınması gerekir.

Sınıflandırma: Antiretroviral ilaçlar etki mekanizmalarına göre iki ana gruba ve ilk grup da iki alt-gruba ayrılır. Bu grup ve alt gruplardaki ilaçlardan bazılarının özelliklerine aşağıda ayrıntılı değinilmiştir.

1. Ters transkriptaz (TT) inhibitörleri: HİV, konakçı hücre içine girdikten sonra erken dönemde meydana gelen viral genomik RNA, hücrenin genomik DNA'sına eklenecek olan viral çift zincirli DNA kopyası haline dönüşür; 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 bırakturarak hücreler içindeki **akut infeksiyonu önlerler;** kronik infeksiyonu pek etkilemezler. Bu gruptaki ilaçlar **nukleozid olan** ve **olmayan ters transkriptaz inhibitörü ilaçlar** olarak iki alt-gruba ayrılır. Nukleozid grubundakilerden bazıları aslında nukleotid yapısındadır.

Nükleozid TT inhibitörlerinden (NTTİ'lerden) halen

klinik kullanımda olanlar aşağıdakilerdir ve ortak özellikleri 2',3'-dideoksinukleozid analogu olmalarıdır: **zidovudin, didanozin, zalsitabin, stavudin ve lamivudin**. Ters transkriptaz enzimi üzerinde ilacın bağlandığı yer çevresindeki amino asidlerde sık mutasyon olması nedeniyle etkilerine **çabuk rezistans** oluşur. Bu nedenle bir nukleozid TT inhibitörü bir nukleozid-olmayan TT inhibitörü ile ve çoğu zaman bir proteaz inhibitörü ile **kombine** kullanılır.

Nukleozid-olmayan (non-nukleozid) TT inhibitörleri (NNTTİ'ler) klinik kullanıma yeni girmeye başlamıştır; bunlardan halen kullanılanlar **nevirapin, efavirenz** ve **delavirdin**'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 nisbeten selektif bir şekilde afinite gösterir ve bu enzim tarafından, sentez edilmekte olan virus DNA zincirine sokulur; ancak 3' pozisyonunda azido grubunun bulunması normal durumda oluşması beklenen 5' -3' fosfodiester bağlanmasını önler ve böylece **viral DNA sentezi durdurulur.** İnsan hücre çekirdeğinde DNA sentezini yapan, DNA polimeraz-alfa enzimine karşı afinitesi düşüktür; fakat, virustaki analoğu kadar olmasa bile, bu enzimi de inhibe edebildiğinden myelotoksik etkinlik gösterir ve kemik iliğini deprese edebilir.

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 etkinliğini artırır ve doz intervalinin uzatılmasına olanak verir.

Kanda CD4+ lenfosit sayısı 500/mm³'ün altında olan HİV infeksiyonunun tedavisi için başlangıçta halen en tercih edilen ilaçtır. T lenfositleri içinde HİV üremesini inhibe ettiği için, kanda düşmüş olan CD4 + T lenfositlerinin 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 başlayarak 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 kadınlar**a gebeliğin ortasından itibaren ağızdan ve doğum eylemi sırasında i.v. olarak, ayrıca yenidoğanda 6 hafta zidovudin verilmesinin yenidoğanların 2/3'ünde infeksiyonu önlediği bulunmuştur.

Zidovudin ve diğer nukleozid analoglarına, tedavi süresi uzadıkça HİV'in resistans kazanma olasılığı artar. Bu nedenle iki nukleozid ilacın veya bir proteaz inhibitörünün ya da nevirapinin **kombine edilmesi**ne giderek artan bir şekilde başvurulmaktadır. Halen en yerleşmiş olan bir kombinasyon tek müstahzar halinde kombine edilmiş olan **zidovudin ve lamivudin, kombinasyonu**dur (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 konakçı 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. **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 (bak. 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 polimeraz**ı inhibe eden ilaçlardır. Virusun yaşam siklusunu, ilerlemiş olgunlaşma döneminde durdukları için **hem akut ve hem de kronik** olarak infekte edilmiş konakçı 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, **sakinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, ampinavir** ve **lopinavir**'dir.

Proteaz inhibitörlerinin ortak bir yan tesirleri, gövdede yağ toplanması (santral adipozite), kadınlarda yağ toplanmasına bağlı meme büyümesi, periferde yağ dokusu azalması, hiperlipidemi ve insulin rezistansı, yatkınlığı olanlarda tip II diyabet yapmalarıdır. Bu bozuklukların HİV proteazının ilacı bağlayan bölgesinin insanda lipid metabolizmasını düzenleyen iki proteinle ileri derecede (yaklaşık %60) homoloji göstermesi olduğu ileri sürülmüştür (Carr ve diğ., 1998).

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 bir proteaz inhibitörü ("2NTTİ + 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 1999 yılı itibariyle oldukça yüksektir. Üçlü tedavide yıllık ilaç bedelinin kişi başına 12.000 - 14.000 ABD doları (1 dolar = 1.400.000 TL hesabıyla 10.1-19.6 milyar TL) olduğu kestirilmiştir. Dörtlü tedavinin bedeli daha da yüksektir. Ayrıca hastanın uyuncunun sağlanması da sorun yaratır. 2NTTİ içeren kombinasyonlarda birlikte zidovudin ve stavudin veya herhangi bir kombinasyonda birlikte didanozin, lamivudin ve zalsitabin kullanılmaz.

3. İNFLUENZA VE DİĞER SOLUNUM YOLU VİRUSLARINA ETKİLİ SENTETİK İLAÇLAR

İnfluenza 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. **İnaktive aşılar** influenza infeksiyonuna karşı kısmi koruma sağlar. Aşının başarısı, içeriğindeki 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 girmiştir. Bunlar Türkiye'de halen pazarlanmamıştır. Tedavi için kullanılabilen influenza ilaçları, influenza olduğunda ciddi komplikasyon riski olan (kısaca "risk altındaki") 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 solu-

num yolu hastalıkları olanlar, tedavi altındaki hipertansiyon hariç kardiyovasküler hastalığı olanlar, diabetliler ve immunosüpresif hastalığı ya da ilaca bağlı böyle bir durumu olanlar.

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. Semptomların başlamasından itibaren 48 saat içinde tedaviye başlanılmalıdır. Yararları kısıtlıdır. Hastalığın devam süresini 1-2 gün kısaltırlar. Öte yandan influenzaya tutulduğunda ciddi komplikasyon riski altındaki hastalarda hastaneye yatırma gereğini veya mortaliteyi azalttıkları yeterince incelenmemiştir.

Nöraminidaz, virusun infekte ettiği hücreden kurtulup diğer hücreleri infekte edebilmesi ve replikasyonu için gerekli olan, virus yüzeyinde yerleşmiş temel bir enzimdir. Enzim, konakçı hücresi membranının ve virusun glikokonjügat moleküllerinden **terminal sialik asid** (N-asetilnöraminik asid) **rezidülerini** koparmak suretiyle virusu serbestleştirir. Hücreyi infekte etmiş olan virusun hücre içinde çoğalması sonucu oluşan virionların diğer hücreleri infekte etmek üzere hücreden dışarı atılması bu şekilde mümkün olur. 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 suretiyle ve birbirleriyle birleşmek suretiyle küme oluşturmasına neden olur.

Zanamivir, önceki ilaç gibi bir sialik asid analogudur. Ağızdan verildiğinde yeterli antiviral etki göstermez. Geliştirildiği ABD'de ve ayrıca İngilterede epidemi sırasında sadece risk altındaki kişilerin influenza A ve B infeksiyonunun tedavisi 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 bozuklukları ve nadir olarak bronkospazm ve ciltte döküntü yapabilir. Türkiyede pazarlanmıştır.

Oseltamivir, sialik asid analogu 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. En sık görülen yan tesirleri bulantı ve kusmadır; hastaların bu ilaca genellikle iki dayandığı bulunmuştur.

Amantadin: Amantadin sadece influenza A virusunun çeşitli suşlarına (Asya nezlesi virusu gibi) karşı etkili olan sentetik bir ilaçtır. Bu virusa yakından benzeyen influenza B virusuna karşı etkili değildir Antiviral etkisini, virusun konakçı hücre membranına sokulmasını ve içeri girdikten sonra soyunmasını inhibe etmek suretiyle yapar; virus shedding'ini azaltır. Niçin influenza virusunun sadece bir tipine özgü olduğu henüz açıklanmamıştır. A tipi virusa bağlı influenza epidemisinde **profilaktik ilaç** olarak: (i) risk altındaki yeni aşılanmış hastalarda, aşı bağışıklık yapmaya başlayana kadar (2 hafta) veya (ii) Risk altında olup da aşının kontrindike olduğu hastalarda ya da (iii) hastalanıp sağlık hizmetlerini aksatmaması için sağlık hizmeti personelinde epidemi boyunca kullanılır.

Mide-barsak kanalından tamamiyle absorbe edilir. Esas olarak böbreklerden (tubuluslardan salgılanmak suretiyle) ve yavaş olarak itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir. Vücutta serbestçe dağılır; BOS içine plazmadakinin % 60'ına yakın bir konsantrasyon oluşturacak derecede girer. Süt ve salya içine de geçer. Böbrekte tubuluslardan önemli ölçüde salgılanmasına karşın penisilinlerle etkileşme göstermez.

İnfluenza A virusunun bütün suşlarının yaptığı influenzaya karşı koruma sağlar ve bu bakımdan, öldürülmüş virustan hazırlanan influenza aşısı kadar etkilidir. Profilaksi amacıyla mümkünse aşının kullanılması, buna olanak yoksa amantadin uygulanması tavsiye edilir. Koruma oranı çeşitli araştırmalarda genellikle % 48-90 arasında (ortalama % 70) bulunmuştur. Bazı kimselerde bu uygulamaya karşın hastalık oluşabilir, fakat hafif geçer ve kısa sürer.

Ağızdan günde 2 kez 100 mg uygulanır. Uygulama epidemiye maruz kalma süresi boyunca (genellikle 6-8 hafta) devam eder. 1-9 yaş arasındaki bebek ve çocuklarda günde 5-9 mg/kg (maksimum 150 mg), 2-3 doza bölünmüş olarak verilir. Dokuz yaşından yukarı çocuklarda erişkin dozu uygulanır. Oniki aylıktan küçük bebeklerde güvenliliği belirlenmemiştir. Süte geçtiği için emziren anneler tarafından kullanılması tavsiye edilmez. Deney hayvanlarında teratojenik etkisi saptandığından gebelere verilmemelidir.

Yukarıda belirtilen mutad günlük dozda seyrek olarak yan tesir yapar. Bunlar arasından sık görülenler zihin toplamada zorluk, sinirlilik, konfüzyon, psişik depresyon, uykusuzluk, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon bulunur.

Rimantadin: Eski S.S.C.B.'de geliştirilmiş ve geniş ölçüde denenmiş amantadin türevi bir ilaçtır; aynı indikasyonlarda kullanılır.

Ribavirin (tribavirin) ve palivizumab: Ribavirin, purin (guanozin) nukleozid analogudur; 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 bronkiolit yapan **solunsal sinsisyel virus infeksiyonlarının** ve Afrikada endemik olarak bulunan Lassa ateşinin 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) solüsyonu hazırlanır ve ufak tanecikli aerosol şeklinde respiratör, maske veya çadır ile günde 18 saat inhale ettirilir; uygulama 3-7 gün sürer. Hastalık mevsiminde risk altındaki bebekleri korumak için **solunsal sinsisyel virus immunglobulini** (750 mg/kg i.v.) veya monoklonal antikoru olan **palivizumab** (ayda bir 15 mg i.m.) uygulanır. Ribavirin Lassa ateşi denilen viral hastalığa karşı da etkilidir ve bu indikasyonda i.v. infüzyonla uygulanır.

Ribavirin **kronik hepatit C hastalarında** tek başına klinik belirtileri baskılar, fakat viremiye etkisizdir. **İnterferon-alfa** (ciltaltından haftada 3 kez 3 milyon ünite) veya **peginterferon** alfa-2b (ciltaltından prospektusuna göre uygulanır) ile birlikte **ağızdan** günde 2 kez 500-600 mg verildiğinde 6 aylık kombine uygulamadan sonra hastaların %40-60ında virusların yok olmasını sağlamıştır; bu kombinasyon halen deneme dönemindedir. Diğer bir alternatif antiviral ilaç **lamivudin**dir.

Ribavirin önemli bir sakıncası sık olarak hemoliz yapması ve anemiye neden olmasıdır. Kemik iliğini baskılayabilir.

4. İNTERFERON-ALFA VE İMMÜN GLOBÜLİN PREPARATLARI

İNTERFERON-ALFA

RNA ve DNA viruslarının ve çeşitli sitokinlerin (interlökin- 1 ve -2 ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi) salgılanması 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 değildirler;** diğer viruslarını da gelişme ve çoğalmasını inhibe ederler. Bu nedenle antiviral spektrumları geniştir, hem DNA ve hem de RNA viruslarını öldürülebilirler. Öte yandan interferonlar, **konağın türüne özgül**dür. 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-α** (İFN-alfa), **interferon-beta** (İFN-beta) ve **interferon-gama** (İFN-gama)'dır. İFN -beta ve İFN-gama biyosentezi 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 lenfositlerinde 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.

İnterferon preparatı, ilk zamanlar, kan bankalarında çeşitli kan ürünleri üretilirken, bir yan ürün olarak kalan ve atılan lökosit tabakasındaki hücrelerden hazırlanmıştır. Çeşitli interferon-alfa tiplerinin karışımından ibaret olan bu preparata **lökosit interferonu** adı verilmiştir. İFN-alfa alt-tipleri arasında **en yüksek oranda meydana gelen** İFN-alfa 2'dir. Bu alt-tipin iki türü olan **İFN-alfa 2a ve İFN-alfa 2b,** DNA rekombinasyonu teknolojisi ile E. coli kültürlerinden elde edilir; aralarında sadece bir aminoasid rezidüsü bakımından fark vardır. Bu **rekombinant İFN preparatlarının** çıkması ile üretim bollaşmış ve fiyatlar biraz düşmüştür.

Rekombinant interferon alfa-2a ve -2b preparatları **antiviral ilaç olarak halen kronik hepatit B ve C'ye karşı** kullanılır. Akut olgularda kullanılmaz, etkililikleri düşüktür ve kronikleşmeye yol açar.

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. Olguların yarısında veya yarıya yakınında kalıcı düzelme ola-

bilir. **Kronik hepatit B'nin tedavisinde** interferon-alfa'lara yeterli yanıt veren hastaların oranı %50'den azdır ve tedaviyi kesince 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 ve dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalarda kontrendikedir. Ancak son grup hastalarda ufak dozlarda ihtiyatlı bir şekilde denenebilirler. Bu indikasyonda interferon-alfa'lar **ciltaltından** günde 3-5 milyon ünite veya haftada 3 kez 10 milyon ünite en az 4 ay uygulanır. İntramüsküler de uygulanabilir. Ciltaltından uygulanan IFN-alfa'nın etki süresi, diğer yollardan injekte edilmesine göre daha uzun olur. Kronik hepatit B tedavisinde interferon-alfa'ların alternatifi **lamivudin**dir; hepatik fonksiyonu dekompanse durumdaki hastalarda da kullanılabilir.

Kronik hepatit C'de interferon-alfa'lar veya onun bir polietilenglikol türü ile konjüge edilmiş (pegillenmiş) türevi olan **peginterferon-alfa 2b,** genellikle oral **ribavirin** (bak. s. 366) 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, peginterferona göre daha az etkilidir.

Lamivudin de interferonla kombine kullanılabilir; 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. Bu ilaçlarla tek başına ya da kombine tedavi, i.v. keyif verici ilaç suistimalini bırakmaması nedeniyle yeniden infeksiyona elverişli olanlarda ya da karaciğer zedelenmesi riskini artırması nedeniyle, fazla alkol alanlarda yapılmamalıdır. Kombinasyon ile tedaviye 6 ay devam edilir. İkinci bir altı aylık uygulama, nüks olasılığı fazla olan genotip 1 hepatit C virusu ile olan infeksiyonlarda, eğer ilk altı ayda olumlu yanıt alınmışsa yapılır.

Bir papilomavirus infeksiyonu olan kondilomata akuminata'da interferonların lezyon içine injeksiyonu olguların yaklaşık yarısında lezyonları ortadan kaldırır.

İnterferon-alfa'lar, **antiviral etki yanında** zayıf derecede ve klinik önemi tartışmalı **antineoplastik etki** de gösterir (bak. 36. Konu).

İnterferon-beta ve interferon-gama; antiviral ya da antineoplastik olarak kullanılmaz; bunlardan ilki multipl skleroz tedavisinde ve ikincisi kronik granülomatöz hastalıkta ciddi infeksiyon sıklığını azaltmak için kullanılır.

İnterferonlar intravenöz uygulandıklarında dolaşımdan çabuk kaybolurlar; **yarılanma ömürleri** kısadır (2-4 saat). Yukarıda belirtildiği gibi, genellikle ciltaltından ve bazen intramüsküler uygulanırlar. Kandaki mononükleer hücreler içindeki viruslar üzerinden izlenen antiviral etkileri bu yollardan verilen tek dozdan sonra yaklaşık 4 gün sürer. Vücutta metabolize edilerek inaktive edilirler. BOS'a geçemezler. Ağızdan etkisizdirler.

İnterferonların terapötik potansiyellerinin teorik olarak yüksek olmasına karşın bu maddeler uzun yıllardan beri yapılan denemelerden sonra kendilerine hala yeni indikasyonlar arar durumdadırlar. Sentezlerindeki gelişme sonucu fiyatları düşmüşse de hala pahalı ilaç sayılırlar.

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 lenfositlerinin sitotoksik etkilerini güçlendirirler.

Yan tesirleri: İnterferon preparatlarının injeksiyonu **grip-benzeri belirtilere neden** olabilir; ateş yükselmesi (bazen 40°C'ye kadar), üşüme, titreme, 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. 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 alınan bazı ilaçların (teofilin gibi) metabolizmasını yavaşlatırlar.

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-sınıfı 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 lgG molekülleri damar endoteli ve diğer hücrelerin içine endositoz olayıyla girerler. Bu sırada endositotik vezikül-ler 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 (bak. 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; Türkiyeye ithal edilmektedirler. İlk beşine Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde kısaca değinilmiştir (bak. s. 982).

Her iki globülin preparatı türünün de başlıca **yan tesirleri** injeksiyon yerinde ağrı ve nadiren oluşan uygunsuz immün reaksiyonlardır (bak. 37. Konu). Gama-globülin injeksiyonu, hepatit B infeksiyonuna nadir de olsa neden olabilir.

* İmmünoglobülin adı da kullanılır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. HERPESVİRUSLARA ETKİLİ İLAÇLAR:

a) Asiklovir müstahzarları:

- Zovirax Tablet (GlaxoSmithKline): 200 mg'lık, 400 mg'lık ve 800 mg'lık tabletler. 25 Tablet/kutu (200 mg'lık), 70 tablet/kutu (400 mg'lık) ve 20 tablet/kutu (800 mg'lık).
- Zovirax Süspansiyon (GlaxoSmithKline): 200 mg/5 ml'lik oral süspansiyon. 25 ml/şişe.
- Zovirax Flakon (GlaxoSmithKline): 250 mg'lık viyal. 5 viyal/kutu.
- Zovirax Oftalmik Pomad (GlaxoSmithKline): % 3'lük oftalmik pomad. 4.5 g/tüp.
- Zovirax Krem (GlaxoSmithKline): % 5'lik uçuk kremi. 2g/tüp.
- Diğerleri: Acyl Tablet (200 mg) ve Krem (Biofarma), Aklovir Tablet (200 mg), Süspansiyon ve Krem (İlsan), Klovireks Tablet (200 mg ve 400 mg). Flakon ve Krem (M. Nevzat), Silovir Flakon ve Krem (Eczacıbaşı).

b) Valasiklovir müstahzarları:

- Valtrex (GlaxoSmithKline): 500 mg'lık film tablet. 42 Tablet/kutu.

c) Gansiklovir müstahzarları:

- Cymevene IV (Roche): 500 mg'lık viyal. 25 Viyal/kutu.

d) İdoksuridin müstahzarları:

– Herpidu Göz Damlası (Novartis): % 0.1'lik oftalmik solüsyon, 10 ml/şişe.

– Herpidu Göz Merhemi (Novartis): % 0.25'lik oftalmik pomad. 4 g/tüp.

2. ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR:

A. Ters transkriptaz inhibitörleri:

i) Nukleozid olanlar:

a) Zidovudin müstahzarları:

– Retrovir (GlaxoSmithKline): 100 mg'lık ve 250 mg'lık kapsüller. 100 Kapsül/kutu (100 mg/lık) ve 40 kapsül/kutu (250 mg'lık).

– Retrovir Şurup (GlaxoSmithKline): 50 mg/5 ml'lik şurup. 200 ml/şişe.

– Retrovir Flakon (GlaxoSmithKline): 200 mg/20 ml'lik viyal. 5 Viyal/kutu.

– Zidovir Kapsül (İlsan): 100 mg'lık ve 250 mg'lık kapsüller. 20 Kapsül/kutu (ikisi de).

b) Didanozin müstahzarları:

– Videx (Bristol-Myers Squibb): 100 mg'lık çiğneme tableti. 60 Tablet/şişe.

c) Zalsitabin müstahzarları:

– Hivid Tablet (Roche): 0.375 mg'lık ve 0,750 mg'lık lak tabletler. 100 Tablet/kutu (ikisi de).

d) Lamivudin müstahzarları:

– Epivir Tablet (GlaxoSmithKline): 150 mg'lık filmtablet. 50 Tablet/kutu.

– Epivir Oral Solüsyon (GlaxoSmithKline): 50 mg/5 ml'lik oral solüsyon. 240 ml/şişe.

– Zeffix Tablet (GlaxoSmithKline): 100 mg'lık tablet. 28 Tablet/kutu.

B. Proteaz inhibitörleri:

a) İndinavir müstahzarları:

– Crixivan (MSD): 200 mg'lık ve 400 mg'lık kapsüller. 360 Kapsül/kutu. (200 mg'lık) ve 180 Kapsül/kutu (400 mg'lık).

b) Ritonavir müstahzarları:

– Norvir (Abbott): 100 mg'lık kapsül. 84 Kapsül içeren 2 şişe/kutu.

3. İNFLUENZA VİRUSUNA ETKİLİ İLAÇLAR:

a) Amantadin müstahzarları:

– Amantadin (Yurtoğlu): 100 mg'lık kapsül. 30 Kapsül/kutu (üretilmiyor).

b) Zanamivir müstahzarları:

– Relenza (GlaxoSmithKline): 5 mg'lık rotadisk (inhalasyon için). 4 Rotadisk/kutu.

4. REKOMBİNANT İNSAN İNTEFERONU MÜSTAHZARLARI[1]:

– Referon - A (Roche): 3, 4.5, 6 ve 9 milyon ünite İFN-alfa2a içeren kullanıma hazır injektörler. 1 İnjektör/kutu (dördü de).

– Referon-A Flakon (Roche): Yukarıdakinin 18 milyon ünite ilaç içeren viyal şekli. 1 Viyal/kutu.

– Intron A (Schering Plough): 3, 5 ve 10 milyon ünite İFN-alfa 2b içeren viyal. 1 Viyal/kutu.

5. İNSAN İMMÜN SERUM GLOBÜLİNLERİ:

a) Gama-globülin (İnsan normal immün globülini, HNİG) müstahzarları:

– Sandoglobulin (Novartis): 1 ve 6 g ilaç içeren viyal. 1 Viyal/kutu (+ sırasıyla 100 ve 200 ml çözücü) (İVİG).

– Diğer İVİG müstahzarları: Gamimune-N (Biem), Octagam (Berk), Vigam S (Sodhan), Gammagard-SD (Eczacıbaşı), Tegeline-LFB (Er-Kim), Globuman (Berna) (hepsi de viyal şeklinde)

– Gamma Globulin (Human) (Kızılay): % 16'lık 2 ml solüsyon içeren viyal. 1 viyal/kutu (İMİG).

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 gösterirler; 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 olabilir. 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.

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 mikoorganizma 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	Virusler	Asido-dayanıklı bakteriler
İyod	+	+	+	+	±
Klor	+	+	+	+	±
Aldehidler	+	+	+	+	–
Alkoller	+	–	+	+,–	–
Heksaklorofen	+,–	–	+,–	–	–
Oksidleyici maddeler	+	–	±	+,–	–
Katyonik deterjanlar	+,–	–	±	–	–
Cıva bileşikleri	+,–	–	+	+,–	+

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 ve vajina gibi) 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 tercihen kullanılması bu nedene dayanır. Günümüzde antiseptik deyimi genişletilmiş anlamı ile kullanılır; böy-

lece 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 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 (bak. 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 etkinlik, ortamda organik materyel bulunması veya fazla miktarda mikroorganizma bulunması sonucu azaltılmaz. 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 çözünürlüğü 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.

% 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 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 kollapsına 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. 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. 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. **İyodoform** (CHI_3) adlı ilacın da, iyodofor özelliği nedeniyle cilt ve mukozalar üzerinde jermisid etki yapması olasıdır.

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 dönüşür:

$$Cl_2 + H_2O \rightarrow HOCl + H^+ + Cl^-$$

Klorun jermisid etkisi, kısmen kendisine ve kısmen de sulu ortamda oluşturduğu **hipoklorik aside** bağlıdır. Hipoklorik asid güçlü bir oksidandır. Serbest kloru 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 başladığını 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, solüsyona 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 sularında** 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 kon-

* Parts per million (milyonda kısım)

santrasyonlarda 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 komplekstен ibarettir.

Yukarıda sayılan klorlu ilaçlar besin endüstrisinde 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 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.

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. Etill 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 etkileri ve dokuya sokulma yeteneklerinin az olması nedeniyle 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. % 2-8 konsantrasyonundaki solüsyonu cerrahi malzeme-

nin sterilizasyonu için kullanılabilir. % 3'lük solüsyonu astrenjan etkisinden dolayı el veya ayak tabanına uygulanarak hiperhidroz tedavisinde yararlı olabilir. % 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 provoke edebilir veya şiddetlendirebilir. 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 (oksimetilentioure), tadrolin, ve metenamin gibi bileşikler formaldehid salıvererek jermisid etki yaparlar. İlk ikisi dezenfektan ve sonuncusu idrar yolu antiseptiği 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. (bak. s. 961).

Fenol, ilk bulunan antiseptiklerdendir; halen antiseptik olarak pek kullanılmaz. % 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 nisbeten 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 kataliz enzimi tarafından hidrojen peroksid parçalanır ve köpürür. Bu parçalanma sırasında salıverilen aktif oksijene bağlı olan ve parçalanma (köpürme) 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 etkin-

lik 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 (bak. 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. % 5 veya 10'luk jel ya da losyon şeklindeki preparatları **akne vulgaris** olgularının tedavisinde lezyon üzerine sürülmek suretiyle kullanılırlar. 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

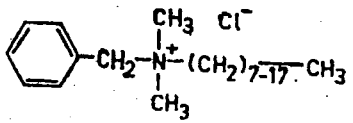
Deterjanlar, yüzeyde aktif maddelerdir. Bunlardan **anyonik tipte** olanlar (sabun ve evlerde temizlik için kullanılan sentetik deterjanlar) ve daha ziyade ilaç ve kozmetik endüstrisinde kullanılan **nonyonik deterjanlar** zayıf jermisid etkilidirler. **Katyonik** gruptan, kuvaterner amonyum ve piridinyum 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 metabolitlerin ve koenzimlerin dışarı kaçması bakteri hücresinin işlevsel dengesini bozar. Ayrıca konsantrasyon arttığında glukoz ve laktoz metabolizmasının inhibisyonu dahil metabolik bozukluklara, enzim inaktivasyonuna, yapısal proteinlerin bozulmasma 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 etki-



Benzalkonyum klorür

lenmemelerinden 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.

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.

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 üretememesi için düşük oranda alkol katılır. Sporlar, viruslar ve asid-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 % 4'lük solüsyonu yara ve cilt antisepsisi, cildin preoperatif temizlenmesi, cerrahi skrap ve el antisepsisi için hastanelerde sık kullanılır. 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 yaralarının tedavisi ve periton diyalizi yapılan hastalarda peritonit tedavisi için kullanılabilir.

Setilpiridinyum 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 (dişeti temizleme gibi) 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.

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

Civa, gümüş ve çinko bileşikleri jermisid etki gösterdiklerinden antiseptik olarak kullanılırlar. Bunlar, bakte-

ri 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** (etilmerkürtiyosalisilat, Merthiolate) **fenilmerkûri nitrat, fenilmerkûri asetat ve nitromersol**'dur. Bu bileşiklerin spermisid etkisi de mevcuttur. 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 Amerikan tendürdiyotu diye adlandırılmıştır. 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 deplesyonu 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 kullanılır.

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 **marfanil**e 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 uygulanırlar. 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 ilacın vücutta birikmesi sonucu, özellikle bebeklerde, ciddi zehirlenmelere neden olur. Borik asid, ciltten nisbeten kolay absorbe edilen nörotoksik ve nefrotoksik bir maddedir; solüsyonunun 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 asid**in % 0.5-2'lik solüsyonları cilt, mukoza ve yaraları tahriş etmeksizin bakteriyostatik etki gösterir. Pseudomonas'a karşı da etkindir. Bütün bu asid bileşiklerin etkinlikleri nisbeten 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.

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 antiseptiği 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 etilendiamintetraase-

tik 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. (bak. s. 968).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. İYOD MÜSTAHZARLARI:

- Tentürdiyod (Tinctura Iodi, TF.): Çeşitli firmaların Türk Farmakopesi T.F. 1974'e göre yaptıkları tentürdiyod preparatları vardır.

2. POVİDON İYOD MÜSTAHZARLARI

- Batticon (Adeka): % 10'luk solüsyon. 100 ml, 250 ml ve 1000 ml/şişe.
- Betadine Alkolik Solüsyon (Kanzuk): % 10'luk solüsyon. 10 ml, 100 ml ve 1000 ml/şişe.
- Betadine Cerrahi Sıvı Sabun (Kanzuk): % 10'luk deterjanlı solüsyon. 100 ml ve 1000 ml/şişe.
- Betadine % 5 Krem (Kanzuk): % 5 'lik krem. 500 g/kavanoz (hastanaler için).
- İsosol Solüsyon (Merkez): % 10'luk solüsyon. 30 ml, 100 ml, 250 ml ve 1000 ml/şişe.
- İsosol Scrub (Merkez): % 7.5'luk solüsyon. 100 ml ve 1000 ml/şişe.
- İsosol Merhem ve İsosol Vajinal Krem (Merkez): % 10'luk cilt merhemi ve % 10'luk vajinal krem. 20 g ve 70 g/tüp (merhem) ve 100 g/tüp (krem).
- İsosol Gargara (Merkez): % 7.5'luk gargara: 100 ml/şişe.
- Poviod Merhem, Solüsyon, Gargara ve Köpüklü Cilt Temizleyici Solüsyon (Saba): Yukarıdakiler gibi.
- Poviod Vajinal Ovül (Merkez): 200 mg ilaç içeren ovül. 12 Ovül/kutu.

3. HALAZON MÜSTAHZARLARI:

- Oro-Dezenfektan Tablet (Oro): 4 mg'lık tablet. 50, 200 ve 1000 Tablet/şişe (su 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) preparatları vardır.

5. BENZOYL PEROKSİD MÜSTAHZARLARI:

- Aksil-2.5 ve -5 Krem ve Aksil-5 Tinted Krem (Embil): İlki % 2.5'luk ve diğerleri % 5'lik kremler. 20 g/tüp (üçü de).
- Benzac AC Jel % 2.5, % 5 ve % 10 (Liba): Sırasıyla % 25'luk, % 5'lik ve % 10'luk jeller. 60 g/tüp (üçü de). (Yukardaki iki müstahzar da akne vulgaris'in lokal tedavisi için kullanılır).

6. KATYONİK DETERJANLAR:

a) Benzalkonyum klorür müstahzarları:

- Zefiran (İlsan), Zef ve Zefol (Akdeniz) ve Zefort Solusyon (Merkez): % 10'luk stok solüsyon. 100 ml/şişe ve 1000 ml/şişe (istenilen konsantrasyona dilüe edilerek kullanılır).
- Benzalkon (Polifarma), Septafiran (Vita-Kimya) ve Zolfan (H. Arsan): Öncekiler gibi.

b) Setilpiridinyum klorür müstahzarları:

- Aseptol (Akdeniz): % 0.1'lik solüsyon. 100 ml/şişe.

c) Klorheksidin glukonat veya asetat müstahzarları:

- Hibidif Solüsyon (Sanofi-Doğu): % 4'lük solüsyon. 1000 ml ve 5000 ml/şişe (hastane ambalajı)
- Disinfecting Solüsyon (Teka-Teknik): % 4'lük solüsyon. 240 ml/şişe.
- Klorhex Solüsyon (Drogsan): % 4'lük solüsyon, 1000 ml ve 5000 ml/şişe.
- Novesin Göz Damlası (Novartis): % 0.4 oksibuprokain hkl (lokal anestezik) ve % 0.1 klorheksidin asetat içeren oftalmik solüsyon. 10 ml/şişe.

d) Setrimid + klorheksidin müstahzarları:

- Savlon (Doğu) ve Savolol (Merkez): % 15 setrimid + % 1.5 klorheksidin içeren stok solüsyon. 100 ml ve 500 ml/şişe (istenilen konsantrasyona dilüe edilerek kullanılır).

7. GÜMÜŞ BİLEŞİĞİ MÜSTAHZARLARI:

a) Arjirol müstahzarları:

- Argyrolin (M. Şahin) ve Arjirin (Tek): % 5'lik solüsyon. 10 ml/şişe.

b) Gümüş sulfadiazin müstahzarları:

- Silverdin (Deva): % 1'lik krem. 40 g/tüp ve 40 g/kutu.

8. CİVALI ANTİSEPTİKLER:

a) Merbromin müstahzarları:

- Mersol (Merkez): % 2'lik solüsyon. 30 ml ve 500 ml/şişe.

9. KREZOL MÜSTAHZARLARI:

- Antiseptik Sabunlu Krezol Mahlulu (Vita Kimya): Krezol + sabun karışımı. 100 ml, 1 kg ve 20 kg/kap (**lizol** benzeri dezenfektandır).

36. Konu

KANSER KEMOTERAPİSİNİN ESASLARI VE ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

Alev Türker ve S. Oğuz Kayaalp

I. Kanser Kemoterapisi ile İlgili Temel Bilgi ve Kavramlar • Antineoplastik Kemoterapide İlaçların Etkinliğini Kısıtlayan Faktörler • Hücre Siklusunun Dönemleri • İlaçla Tedavinin Kanser Tedavisindeki Genel Yeri • Antineoplastik İlaçların Ortak Yan Tesirleri (Toksisitesi) • Diğer Toksik Tesirler • Antineoplastik İlaçlarla İlgili Farmasötik Geçimsizlik • Antineoplastik İlaçların Manipülasyonu • II. Antineoplastik İlaçlar • 1. Alkilleyici İlaçlar • Etki mekanizmları • Rezistans • Ortak farmakolojik özellikleri • Sınıflandırılmaları • 2. Antimetabolitler • Folik Asit Antimetabolitleri • Purin Antimetabolitleri • Pirimidin Antimetabolitleri • 3. Vinka Alkaloidleri ve Bitkisel Kaynaklı Diğer İlaçlar • 4. Sitotoksik Antibiyotikler • 5. Sisplatin. Diğer Platin Türevleri ve Amifostin • 6. L-Asparajinaz • 7. Hormonlar ve Hormon Antagonistleri • 8. Diğer Antineoplastik İlaçlar • Radyoizotoplar • III. Antineoplastik İlaçların Uygulamalı Farmakolojisi • İlaç Seçimi • İmmünoterapi • Biyolojik Cevap Modifiye Ediciler ve Diğer İmmünoterapötikler • Müstahzar Örnekleri •

I. KANSER KEMOTERAPİSİ İLE İLGİLİ TEMEL BİLGİ VE KAVRAMLAR

Kanser, hücrelerinin kontrolsuz bir şekilde çoğalması, invazif nitelik kazanması ve metastaz yapması ile kendini gösteren öldürücü bir hastalıktır. Epidemik boyutta ortaya çıkması ve gerek hastanın, gerekse yakın çevresinin morali ve davranışı üzerinde yıkıcı yansımalar yapması nedeniyle çağımızın en önemli ve dramatik medikososyal sorunlarından biridir. Çoğalan hücrenin kaynağına, tipine ve oluştuğu organa göre kanserin çok çeşitli şekilleri vardır. Gelişmiş ülkelerin ölüm istatistiklerinde kalp-damar hastalıklardan sonra ikinci sıradaki ölüm nedenidir. Türkiye'de yıllık kanser insidensi Sağlık Bakanlığınca yüzbinde yaklaşık 150 olarak kestirilmiştir ve her yıl 90.000-100.000 dolayında yeni kanser olgusu görüleceği bildirilmiştir (S.B. Kanser Savaş D. Başkanlığının 6.10.1993 gün ve 681 sayılı yazısı). A.B.D.'de (nüfusu 241 milyon) American Cancer Society tarafından yayımlanan bir istatistikte 1990 yılı içinde 1.040.000 yeni kanser olgusunun çıkacağı bildirilmiş ve total kanser insidensinin yaklaşık % 70'ini oluşturan, en sık görülen 10 kanser çeşidine ait yeni olgu sayısı aşağıdaki şekilde kestirilmiştir: kolorektal 165.000, akciğer 157.000, meme 151.000, prostat 106.000, baş-boyun yaklaşık 50.000, mesane 49.000, uterus (endometriyum ve diğerleri) 46.500, non-Hodgkin lenfoma 35.600, pankreas 28.100 ve lösemiler 27.800. Bu kaynağa göre 1990 yılı için kanserden ölüm kestirimi 510.000'dir. Belirtilen yılda erkek ve kadınlarda kanser insidensine, en sık görülen ve her iki seksten de insidensin % 72'sini oluşturan kanser çeşitlerinin seks-içi toplamının yüzdesi olarak katkısı aşağıdaki şekildedir:

Erkeklerde		**Kadınlarda**	
Akciğer	% 20	Meme	% 29
Prostat	% 20	Kolorektal	% 15
Kolorektal	% 15	Akciğer	% 11
Üriner sistem (yaklaşık 2/3'ü mesane)	% 10	Uterus	% 9
Lösemi ve lenfomalar	% 7	Over	% 4
		Üriner sistem	% 4

Bakteri ve protozoon infeksiyonlarında kemoterapinin başarılı sonuçlar vermesi, memeli hücrelerinin kontrolsuz, aşırı ve istilacı bir şekilde patolojik proliferasyonuna bağlı olan malign neoplazmaların da kimyasal etkenler tarafından iyi edilebileceği olasılığını düşündürmüştür. Bu noktadan hareketle antineoplastik ilaçlar konusunda geniş araştırmalar yapılmış ve birçok sentetik veya doğal kaynaklı ilaç tedaviye sokulmuştur. Gerek antimikrobik ve gerekse antineoplastik kemoterapinin ana ilkesi **hastanın veya konakçının normal hücrelerine zarar vermeksizin mikrop veya tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya mümkünse onları yok etmektir.** Bakteri hücresinin, yapısı ve biyokimyasal özellikleri yönünden, normal memeli hücresinden farklı olması nedeniyle, hastalık etkeni olan bakterilerin vücutta ilaçlar tarafından selektif olarak inhibisyonu veya yokedilmesi nisbeten kolay olmaktadır. Oysa ki antineoplastik ilaçların kanser hücresine karşı olan **selektifliği**, antibiyotiklerin bakteri hücresine karşı olan selektifliklerinden daha azdır. Çünkü malign hücre ile normal insan hücresi arasında kalitatif bakımdan fazla fark yoktur; mevcut fark daha çok kantitatif yöndendir.

Bu nedenle, antineoplastik ilaçlar vücutta patolojik bir şekilde çoğalmakta olan kanser hücrelerini yok ettikleri gibi, hızlı bir biçimde çoğalmakta olan normal hücreleri de (örneğin testisin jerminatif epiteli, barsak ve ağız mukoza epiteli, kemik iliğinin hematopoietik hücreleri, kıl folikülü hücreleri ve embriyo ve fötus hücreleri gibi) yok edebilirler; bu hücre türlerinin çoğu, birçok kanser hücresi türünden daha hızlı çoğalırlar. Bu duruma göre halen kullanılan ilaçlar antikanser olmaktan ziyade **antiproliferatif**tir. Bazı antineoplastik ilaçlar karaciğer, böbrek ve sinir dokusu gibi hücre proliferasyonunun önemsiz olduğu organları da zedeleyebilirler. Bazılarının (alkilleyiciler, antimetabolitler ve glukokortikoidler) **immünosupresif** etkileri vardır;; bu ilaçlar neoplazmalar dışında kalan klinik durumlarda da (organ transplantasyonu, bazı otoimmün hastalıklar ve bazı cilt hastalıkları gibi) tedavi için kullanılırlar.

Antineoplastik ilaçların **terapötik indeksleri,** antimikrobik ilaçlara göre genellikle çok düşüktür. Yeterli bir başarı şansı öngörülmüyorsa kullanılmamalıdırlar. Hastada etkin olan ilacın, tümörün türüne ve tümöral hastalığın dönemine göre değişik olması ilaç seçiminin bu konuda yeterince deneyim sahibi uzmanlar tarafından yapılmasını gerektirir, bu nedenlerle, sözkonusu ilaçlar pratisyen hekimler veya diğer dalların uzmanları tarafından değil, kanser tedavisi konusunda uzmanlaşmış hekimler (onkologlar) tarafından sıkı bir gözetim ve izleme altında uygulanmalıdırlar. Bu ilaçların **mutajenik, teratojenik ve karsinojenik** etkileri de vardır.

Antineoplastik kemoterapi ve diğer tedavi yaklaşımlarında meydana gelen gelişmeler sonucu, belli kanser türlerinde tam şifa (kür) sağlamak ve geri kalanlarda hastanın yaşama süresini kanserin türüne göre az veya çok uzatmak mümkün olmuştur (Tablo 36.1). A.B.D.'de yapılan bir epidemiyolojik incelemede lösemi tanısı konulan çocuklardan tanıyı izleyen iki yılın sonunda sağ kalanların oranı 1956'da yaklaşık %10 olduğu halde, bu oran 1970'de yaklaşık % 40'a, 1975'te % 70'e ve 1978'de % 75'e yükselmiştir. Ayrıca Tablo 36.1'de görüldüğü gibi iki lösemi türünde tam şifa sağlamak olguların bir kısmında mümkün olmuştur.

A.B.D.'de belirli zaman dilimleri içinde 15 yaşın altındaki çocuk popülasyonunda, seçilmiş yerlerden kaynaklanan kanser olgularında kemoterapiden sonra 5 yıl yaşayanların oranı (%) aşağıdaki şekildedir (Silverberg ve diğ., 1990):

1960-1963	1970-1973	1974-1976	1977-1979	1980-1985
28	45	55.0	61.2	65.2

Başka bir incelemede (Taub, 1998), çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranı 1960-63 döneminde %28 iken, 1986-1993 yılları arasında %70'i geçmiştir. Bu trendler son 35 yıl içinde kanser kemoterapisinin (özellikle çocukluk çağı kanserlerinde) hastayı kurtarma bakımından artan bir şekilde başarılı olduğunun somut bir göstergesidir.

Antineoplastik Kemoterapide İlaçların Etkinliğini Kısıtlayan Faktörler

Antineoplastik ilaçların çoğu sitotoksik etkileriyle malign hücrelerin büyüme ve çoğalmalarını önlerler ve onların ölümüne yol açarlar. Radikal bir tedavi, teorik olarak vücutta tek bir malign hücre kalmaksızın tüm hücrelerin yok edilmesi ile gerçekleşir. Ancak, böyle bir durum az sayıdaki istisnalar dışında (Tablo 36.1), halen varolan ilaçlarla sağlanamamaktadır. Bunun önemli bir nedeni, bazı faktörlerin ilacın tümör hücresi üzerindeki etkinliğini kısıtlamasıdır. Bu faktörler aşağıda **dört grup halinde** belirtilmişlerdir.

I. Tümör biyolojisi veya tümör-ilaç etkileşmesi ile ilgili faktörler. Bunlar üç alt-grupta toplanabilirler:

1. İlaçla hücrelerin öldürülmesi olayının kinetiği: Sitotoksik ilaçla malign hücre öldürülmesinin kinetiği, söz konusu başarısızlıktan birinci derece sorumludur. Farelere transplante edilmiş hızlı büyüyen tümörlerde yapılan kemoterapi deneyleri, **fraksiyonel hücre öldürme varsayımının** ortaya atılmasına yol açmıştır. Bu varsayıma göre belirli bir süre boyunca belirli bir dozda (veya konsantrasyonda) uygulanan **döneme-özgü-olmayan** sitotoksik bir kanser ilacı, tümörlerdeki hücre popülasyonunun sabit sayıdaki hücrelerini değil, sabit bir fraksiyonunu (oranını) öldürür ve bu oran hücrelerin mutlak sayısından bağımsızdır. Ancak, çok daha büyük kitleli ve kinetiği ve biyokimyası bakımından hücreler arasında **heterojenlik arzeden** insan tümörleri bakımından adı geçen hipotezin geçerliliği kısıtlıdır ve sözü edilen heterojenlik insan tümörlerinde tedavinin başarısını olumsuz yönde etkiler.

Sözkonusu varsayıma göre, ilaç uygulamasından sonra malign hücre sayısında gözlenen **azalma eksponensiyel niteliktedir.** Başka bir deyişle, her bir doz, hücre sayısında belirli bir sayıda azalma yapmaz, belirli bir oranda azalma yapar. Başka bir deyişle tümör içinde kalan hücre sayısının logaritması lineer şekilde azalma gösterir. Örneğin her bir doz % 99 oranında azalma yapıyorsa yani hücrelerin % 1'i etkilenmeden kalıyorsa ve tümörde başlangıçtaki hücre sayısı 100.000.000 ise ve kalan hücrelerin çoğalmadığı teorik olarak kabul edilirse (ancak, bu koşul gerçekte geçerli değildir), üç dozluk bir uygulamadan sonra 100.000.000 x 0.01 x 0.01 x 0.01 = 100 hücre etkilenmeden kalacaktır. Bu nedenle tümör hücrelerinin tümünü ilaçla öldürmek zordur. İnsan tümörlerinde yukarıda sözü edilen **malign hücre heterojenliği ve ilaç uygulama sırasında rezistans gelişmesi** başarıyı daha da zorlaştırır. Oysaki tümörün eradikasyonu için tüm malign hücrelerin öldürülmesi gerekir; çünkü tek bir hücre canlı kalsa, vücudun immün sistemi yetersiz olduğu takdirde, hızlı çoğalarak tümörü yeniden oluşturur; ancak, az sayıda kalan malign hücrelerin immün hücresel savunma mekanizmaları tarafından yok edilmesi mümkündür. Eksponensiyel azalma, antineoplastik ilaçların dozlarının sikluslar halinde tekrarlanmasını ve kombine olarak kullanılmalarını gerektiren nedenlerden birini teşkil eder.

TABLO 36.1

Antineoplastik kemoterapinin kür (tam şifa) oluşturmak veya sağkalımı önemli ölçüde uzatmak suretiyle belirgin şekilde başarılı olduğu durumlar ve başarı yüzdeleri (Spiegel ve Muggia, 1983, Chabner, 1990; Salmon ve Bertino, 1997 ve Taub, 1998'e göre)

A. Kemoterapi ile tam şifa oluşturulan neoplazmalar	Tam Şifa (Yüzde)
Koryokarsinoma (jestasyonel)	90 <
Wilms tümörü	90
Testis karsinoması (dönem III)	75 ≤
Hodgkin hastalığı (dönem III veya IV)	50 ≤
Hodkin hastalığı (çocukta)	70<
Burkitt lenfoması (çocukta)	60
Akut lenfoblastik lösemi (çocukta)	75 ≤
Hodgkin-dışı lenfoma (çocukta)	70 ≤
Difüz histiyositik lenfoma (dönem III ve IV)	50 ≤
Nöroblastoma (çocukta)	60<
Kemik tümörleri (çocukta)	60
Beyin tümörleri (çocukta)	55<
Çocukluk sarkomları	50 ≤
Akut lenfositik lösemi (erişkinde)	30 <
Promyelositik lösemi	30 <
Akut myeloid lösemi	30<
Ewing sarkomu	30
Over kanseri	10-20
Mesane kanseri	5 <
Küçük hücreli akciğer kanseri	5 <
Mide kanseri	5 <

B. Kemoterapi ile yaşama süresi uzatılan metastatik neoplazmalar	Bu şekilde yararlananlar (Yüzde)
Hodgkin-dışı lenfoma (erişkinde)	60-80
Kronik granülositik lösemi	90
Meme kanseri	75
Mültipl myeloma	50
Baş ve boyun kanseri	50

Döneme-özgü antineoplastik ilaçların (metotreksat ve diğer antimetabolit tipi ilaçlar gibi) uygulanmasından sonra ise, canlı malign hücre sayısında **plato-tipi azalma** olur. Şöyle ki bu tür antineoplastik ilaçlar uygulandıkları anda, sadece **belirli bir dönemde** (örneğin S döneminde) **olan** ve ilacın vücutta bulunduğu sırada **o döneme giren** belirli (sabit) sayıdaki hücreleri öldürürler. Diğer dönemlerdeki hücrelere dokunmazlar.

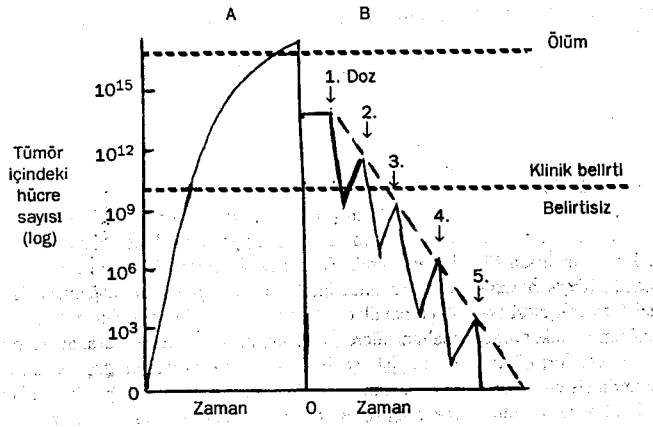
Yukarıda belirtilen iki şekilde yani birinci derece kinetiğine göre veya plato-tipinde hücre yokedilmesi, infeksiyon hastalıklarında antimikrobik ilaçlarla vücuttaki bakterilerin sayısının azaltılmasında da geçerlidir. İki ilaç grubu arasındaki bu benzerliğe karşın, radikal tedavinin, antineoplastik ilaçlarla tümör tedavisinde genellikle olağan-dışı bir durum sayılmasının, fakat antimikrobik ilaçlarla infeksiyon tedavisinde olağan bir durum olmasının başlıca **iki nedeni** vardır:

i) Antineoplastik ilaçlar, hedef hücre (tümör hücresi veya antimikrobik ilaçlar için bakteri hücresi) ile konakçı hücreleri arasında **daha az seçicilik** gösterirler; bu nedenle tam etkin dozda verilebilmeleri zordur. ii) İnfeksiyon etkenlerine karşı, ilaca yardımcı olarak, vücutta daha etkin immünolojik savunma mekanizmaları bulunmakta ve harekete geçirilmektedir; çünkü bu hücreler kanser hücresi gibi esas olarak vücudun kendi hücresi değil, yabancı hücrelerdir. İlaç etkisinden kurtulan azalmış sayıdaki veya gelişmesi durmuş bir haldeki bakterilerin üstesinden gelen bu mekanizmalar, malign hücrelere karşı, o kadar etkin değildirler.

2. Antineoplastik ilaçların etkililiğini kısıtlayan diğer bir durum, ilaç etkisinin hücre siklusunun dönemine özgü olup olmamasıdır: Malign hücrenin yaşam dönemleri ileride belirtilmiştir. Antineoplastik ilaçlar, öldürücü etkinliklerinin hücre siklusunun dönemine bağımlı olup olmamasına göre **iki gruba ayrılırlar.** Bazı ilaçlar çoğalmakta olan hücreler üzerine etkilidirler; çünkü bu ilaçların hücredeki etki yerleri (buna sözcüğün geniş anlamıyla reseptörleri de denilebilir), bölünme ile ilgili dönemlerden yalnızca birinde ortaya çıkar; sadece o dönemde bulunan hücreler bu ilaçlar tarafından öldürülür. Bunlara **döneme-özgü ilaçlar** veya döneme-bağımlı ilaçlar adı verilir. Bunlar DNA sentezi, DNA'nın transkripsiyonu ve mitoz iğciği oluşumu gibi hücre çoğalması ile ilgili dinamik olaylar üzerinde etkindirler. Diğer ilaçlar ise malign hücre üzerinde, bu hücre ister istirahat halinde olsun, isterse bölünme dönemlerinden geçiyor olsun, her zaman öldürücü etki gösterirler. Bunlara **döneme-özgü-olmayan** veya döneme-bağımsız ilaçlar adı verilir. Bu gruptaki ilaçların genel bir özelliği DNA yapısını direkt olarak bozmalarıdır.

Direkt öldürücü etkisi olmayan **endokrin etken niteliğindeki** supresif ilaçlar esas olarak döneme-özgü ilaç olarak kabul edilirler; bunlar genellikle G_1 den S dönemine geçişi bloke ederler.

3. Etkililiği kısıtlayan tümörle ilgili bir faktör, tümör hücrelerinin proliferasyon hızıdır: Tümör kitlesinde proliferasyon hızının kolay saptanabilen bir göstergesi, **çoğalma fraksiyonu** veya bu parametre ile ters orantılı diğer bir parametre olan **iki katına çıkma** ("doubling") **süresi**dir. Çoğalma fraksiyonu, tümör kitlesi içinde bölünme halindeki hücrelerin sayısının, toplam hücre sayısına oranıdır. İki katına çıkma süresi ise tümör kitlesinin hacminin veya toplam hücre sayısının iki katına çıkması için geçen süredir. Bu süre insan tümörlerinde 7 gün ile birkaç sene arasında değişir ve ortalama 2-6 ay olduğu kestirilmiştir. Bazı kanser türlerinde malign hücre hızlı çoğalır (akut lösemiler, lenfomalar, pediyatrik solid tümörlerin bir kısmı, koryokarsinoma, seminomatöz-olmayan testis kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi). Öte yandan diğer bazılarında (kalın barsak, mide ve bir kısım akciğer ve cilt kanserleri gibi), proliferasyon hızı ve buna paralel olarak çoğalma fraksiyonu düşüktür; hücrelerin çoğu yavaş bölünen hücrelerden veya G_0 hücreleri denilen bölünmeyen hücrelerden ibarettir. Bu tür tümörlere **çoğalma fraksiyonu düşük tümörler veya solid tümörler** adı verilir. Solid tümörlerin çoğalmasının yavaş olmasında hücrelerin genotipik çoğalma yeteneği yanında, tümör dokusunun vaskülaritesinin yetersiz olması, doku hipoksisi, besleyici maddelere karşı yarışma ve halen belirlenmemiş diğer faktörler rol oynar. Kapilerlerin seyrekliği ve buna bağlı olarak hücrelerin önemli bir kısmının kapilerlerden uzak oluşu solid tümörlerde **ilacın tümör dokusuna sokulmasının (penetrasyonunun) yetersizliği sorunu** yaratır; bu da bu tür tümörlerde ilaç etkililiğini kısıtlayan önemli bir faktördür.



Şekil 36.1A. 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.

Hızlı çoğalan tümör hücreleri antineoplastik ilaçların çoğuna (özellikle antimetabolitlere ve antineoplastik antibiyotiklere) karşı, yavaş çoğalan hücrelere göre daha duyarlıdırlar. Ancak bazı normal dokuların hızlı çoğalan hücreleri de (kemik iliği, ağız ve gastrointestinal kanal epiteli ve kıl folikülü hücreleri gibi) bu ilaçlara duyarlıdırlar.

Deney hayvanlarında oluşturulan deneysel tümör modelleri üzerinde yapılan incelemeler, **tümör kitlesi**nin veya toplam hücre sayısının artmasının, zamana göre seyrinin (özel deyimiyle **çoğalma eğrisi**nin), cebirsel bir deyimle **Gompertz fonksiyonuna uyduğunu göstermiştir.** Şöyle ki bir tümörün kitlesinin çoğalması genelde eksponensiyel şekilde olur; ama çoğalma hız sabitesi eksponensiyel bir şekilde giderek azalır. Tümör içindeki kanser hücresi sayısının logaritmasının zamana göre seyrini gösteren eğri (Gompertz eğrisi) lineer değil, hiperboliktir (Şekil 36.1A). Bunun somut bir sonucu, kitle büyüdükçe çoğalma fraksiyonunun azalması ve iki katına çıkma süresinin giderek uzamasıdır. Bu ve bundan önceki paragrafta söylenilenlerden çıkan ve tedavi yönünden vurgulanması gereken önemli bir sonuç şudur: Belirli bir tümör tipinin, kitlesinin küçük olduğu başlangıç döneminde, antineoplastik ilaçların çoğuna karşı duyarlığı maksimum derecededir ve tümör büyüdükçe ilaca duyarlık azalır. Diğer bir önemli nokta, tümör nodülü klinik yöntemlerle teşhis edilebilir bir büyüklüğe eriştiği zaman, çoğalma hızının belirgin derecede azalmış olmasıdır; ayrıca bu duruma gelene kadar, tümör dokusundaki neovaskülarizasyon sonucu metastaz olasılığı ortaya çıkar.

Son belirtilen durumun, tedaviye yansıması **bazı tedavi yaklaşımları**nın temelini oluşturur: (i) Bu yaklaşımlardan biri olan **"debulking"** işleminde tümör kütlesinin büyük kısmı **cerrahi eksitirpasyon ve radyoterapi** ile ortadan kaldırılır; böylece kalan kısmın çoğalması hızlandırılıp ilaca duyarlığı artırılır ve bu son olaya **mobilizasyon (recruitment, rökrütman)** adı verilir. Solid tümörlerde, önce **döneme-özgü olmayan ilaçla** (alkilleyici ilaçlar gibi) tümör hücrelerinin büyük ölçüde öldürülmesi de bir anlamda debulking yapmadır. Bu işlem kalan hücrelerin çoğalma hızını artırarak onları daha sonra verilecek olan **döneme-özgü ilaçlara** (metotreksat, sitozin arabinozid, bleomisin vb. gibi) daha duyarlı hale getirir. (ii) Tümörün cerrahi girişim veya radyoterapi ile görünüşe göre tamamiyle ortadan kaldırılmasından sonra uygulanan kemoterapi şekli diye tanımlanan **adjuvant kemoterapi** ile mikrometastazların tedavisi de aynı temele dayanan bir yaklaşımdır.

II. İlacın farmakokinetiği ve farmakolojisi ile ilgili faktörler. Antineoplastik ilacın etki yeri (yani tümör dokusu) içindeki konsantrasyonunun yeterli derecede yüksek olması, onun farmakokinetik özelliklerine ve veriliş yoluna bağlıdır. Antineoplastik ilaçların çoğu SSS içine giremezler, beyinde yerleşmiş primer tümör veya metastaza etkili olamazlar; SSS'ne kolay girebilenler, nitrozoüreler, prokarbazin ve epipodofilotoksin türevleri (etopozid ve tenipozid) gibi sadece birkaç ilaçtır. Bu nedenle akut lenfositik lösemide beyindeki nüksleri önlemek için metotreksatın intratekal verilmesi ve SSS'ye ışınlama tedavisi uygulanması gerekir. Plevra boşluğuna yayılan tümörlerin tedavisi için ilaç solüsyonunu plevra boşluğu içine vermek gerekebilir. Yüzeyel mesane kanserinin tedavisi için BCG (aşı basili), interferon veya bazı sitotoksik ilaçlar instilasyon suretiyle mesane boşluğuna uygulanırlar. İlacı ekstremite veya organın arteri içine infüze etmek suretiyle tümör dokusundaki konsantrasyonu artırılabilir (kolon kanserinin karaciğerdeki metastazının tedavisinde hepatik arter veya vena porta infüzyonu ile olduğu gibi). Büyük kitleli solid tümörlerde kan akımının zayıflığı; ilacın, kitlenin iç kısmındaki hücrelerin yanına sokulmasını engeller.

Antineoplastik ilaçların çoğunun etki yeri hücre içindedir. Malign hücre membranının ilaca geçirgen olmaması ilacın etkinliğini azaltır. Örneğin osteojenik sarkom hücrelerine metotreksatın girmesi zordur; bu nedenle, ancak onun yüksek dozda verilmesiyle yeterli bir hücre-içi ilaç konsantrasyonu sağlanabilir.

Antineoplastik ilaçların **doz-yanıt eğrisi** genellikle diktir ve **terapötik pencereleri** dardır; ayrıca doz-toksik cevap eğrileri de diktir. Bu nedenle dozlarının hastanın cüssesine göre ince bir şekilde ayarlanması gerekir. Bu bakımdan dozun vücut ağırlığının kg'ı başına, değil de vücut yüzey alanının m^2'si başına belirlenmesi daha doğru bir doz ayarlamasına olanak verir. Tümör üzerindeki terapötik etkinin derecesinin, belirli aralıklarla verilen tek dozların plazmada yaptığı aralıklı yüksek doruk konsantrasyonlardan çok, konsantrasyonun minimum etkin konsantrasyonun üstünde kalma süresine bağımlı olduğu bulunmuştur. Bunun farmakokinetik deyimlerle anlatımı, etkinin doruk konsantrasyondan (C_{maks}'tan) ziyade, eğri altında kalan alana (EAA'ya) bağımlı olmasıdır. Buna karşılık ilacın toksik etkisinin şiddeti daha ziyade doruk konsantrasyonuna bağımlıdır. Bu nedenle belirli bir toplam ilaç dozunun, 4 gün veya daha uzun süre sürekli i.v. infüzyonu, aynı dozun 4'e veya daha fazla kısma bölünerek her bir kısmın günde tek doz halinde injeksiyonla veya ağızdan intermitent verilmesine göre daha güçlü terapötik etkiye ve daha az toksisiteye neden olabilir.

Terapötik etkinliğin artırılmasını kısıtlayan, ilacın farmakolojisi ile ilgili önemli bir faktör **toksisite**dir. Belirli toksik etkiler, antineoplastik ilaçların tedavide daha yüksek dozda ve/veya daha sık bir şekilde kullanılmasıyla daha güçlü terapötik etkinlik elde edilmesini engeller. Bunlara **doz-kısıtlayan toksik etkiler** adı verilir. Bu tür toksik etkilerin başında, ilacın kemik iliği üzerinde supresyon yapması **(myelotoksik etki)** gelir. Hormonlar, vinkristin, bleomisin, asparajinaz ve sisplatin hariç, antineoplastik ilaçların çoğunun dozunu kısıtlayan onların myelotoksik etkisidir. Gastrointestinal mukoza epitelinin bozulması ve ülserasyon **(mukozit)**, metotreksat, fluorourasil, daktinomisin, doksorubisin, bleomisin ve vinblastin'in dozunu kısıtlayan faktörlerden biridir. Bleomisin'in en başta gelen doz-kısıtlayıcı toksik etkisi, **pnömonit** ve uzun sürede akciğer fibrozisi yapmasıdır. Doksorubisin ve daunorubisin için en başta gelen doz-kısıtlayıcı toksik etki **kardiyomyopati**dir. **Periferik nöropati** vinkristin için dozu kısıtlayan yan tesirdir. **Nefrotoksik etki,** birçok antineoplastik ilaç tarafından oluşturulur; fakat sisplatin ve benzerleri için en başta gelen doz-kısıtlayıcı toksik etkiyi oluşturur.

Antineoplastik ilaçların doz-kısıtlayıcı toksik etkilerini önleyerek, onları daha etkin olan yüksek dozda vermeye **(yüksek doz kemoterapisi)**'ne olanak veren çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Ayrıca aynı amaçla antineoplastik ilaçların, daha az toksik olan ve bu nedenle daha yüksek dozda verilebilen analoglarının bulunması için yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Yüksek doz kemoterapisine olanak veren **başlıca tedavi yaklaşımları** şunlardır: (i) İlaçla birlikte, onun antineoplastik etkinliğini azaltmadan toksisitesini düşüren **antidotu**nun verilmesi: Bunun örneği yüksek doz metotreksatla birlikte folinik asidin verilmesidir; **folinik asidle kurtarma** ('rescue') denilen bu yönteme ileride değinilmiştir. (ii) İlacın tümörün yerleştiği bölgeye **lokal olarak** yüksek konsantrasyonda verilmesi: Bu amaçla hepatik arter perfüzyonu (karaciğer tümörlerinde), ekstremite arterlerinin (kol ve bacak tümörlerinde), intraperitoneal veya intraplevral kemoterapi (bu boşlukların tümörlerinde) ve intralezyonel injeksiyon (cilt tümörlerinde) halen uygulanmaktadır. (iii) **Hematopoietik büyüme faktörleri**nin uygulanması: Birçok antineoplastik ilacın doz kısıtlayıcı myelotoksik etkisi, granulosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), ve interlökin-3 (İL-3) tarafından azaltılır. GM-CSF (molgramostim) ve G-CSF (filgrastim), DNA rekombinasyonu teknolojisi ile üretilmiş ve ilaç olarak pazarlanmıştır. Bunların antineoplastik ilaçlarla birlikte kullanılması, nötropeni ve trombositopeni gibi myelosüpresyona bağlı doz-kısıtlayıcı olayları azalttığı için yüksek doz kemoterapi'ye olanak vermiştir. Bu sayede hem antineoplastik ilaç yüksek dozda verilebilir ve hem de dozlar arasındaki interval kısaltılabilir. (iv) Otolog veya allojeneik **kök hücre infüzyonu (transplantasyonu)** ile kombine edilmiş yüksek dozda sistemik kemoterapi: Görece yeni sayılan bu yöntemde önce hastanın (otolog) veya uygun bir donörün (allojeneik) periferik kan veya kemik iliği kaynaklı kök hücreleri alınır ve uygun koşullarda saklanır. Sonra yüksek dozda, antineoplastik ilaç verilir, kemik iliğinin ablasyona uğraması kaçınılmazdır. İlacın plazma düzeyi myelotoksik sınırın altına düşünce saklanan kök hücreler hastaya infüze edilir. Uygulaması daha zor ve pahalı olan bu yöntemle bazı tümör türlerinde özellikle kemoterapiye yanıt veren relaps lenfomalarda uzun süreli hastalıksız yaşam şansı sağlanabilmektedir. Ayrıca halen sürdürülmekte olan klinik denemeler kapsamında pek çok tümör türünü içeren yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli çalışmaları mevcuttur. (v) Antineoplastik ilacın molekülüne spesifik monoklonal antikor bağlanarak veya ilaç solüsyonunun yalın ya da spesifik antikor bağlanmış lipozomlar (mikro-çaplı iki molekül tabakalı küresel lipid kılıflar) içinde **hedefe yöneltilmesi (targeting)**: Halen yeterli derecede ilerleme kaydedilememiş yöntemlerdir. Bu tür farmasötik şekillere **hedefe yöneltilmiş ilaç veriş sistemleri** (targeted drug-delivery systems) adı verilir. (vi) **Hedefe yönelik tedavi** (targeted therapy), özellikle monoklonal antikor (setuksimab, trastuzumab gibi) ve spesifik tirozin kinaz inhibitörleri (ZD1638, imatinib mesilat gibi) ile büyüme

faktörü reseptörünün sinyal iletiminin inhibisyonu, kanser tedavisinde son yıllarda güncel olan yaklaşımlar arasında yer almaktadır.

III. İlaca rezistans. Antineoplastik ilacın terapötik etkinliğini kısıtlayan önemli bir faktör, tümör hücresinin ilaca rezistansıdır.

Bazı tümör türleri ilaca karşı **doğal (primer) rezistans gösterirler.** Bunlar kemoterapiye hiç cevap vermezler veya çok az cevap verirler. Rezistan olmayan tümör türlerinin ise ilaçlara karşı duyarlığı büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Belirli bir tümör türü genellikle belirli ilaçlara duyarlıdır, diğerlerine rezistandır. Bu nedenle antimikrobik ilaçlarda olduğu gibi antineoplastik ilaçlar için de **etkililik spektrumu** vardır. Tümör hücrelerinin antineoplastik ilaçlara rezistansı (tıpkı mikropların antimikrobik ilaçlara olan rezistansı gibi) ilaçla tedavi sırasında gelişebilir. **(kazanılmış veya sekonder rezistans).**

Tümör hücrelerinin izoenzim tiplendirilmesi ve karyotipik analizi, şimdiye dek incelenen insan tümörlerinin pek çoğunun tek bir malign hücre klonundan geliştiğini göstermiştir. Ancak, daha sonra solid tümörlerin in vitro klonlanması suretiyle daha yeni yöntemlerle yapılan incelemeler, tümör büyümesinin başlangıçtan sonraki dönemlerinde klonal homojenliğin sürdürülemediğini göstermiştir. Belirli bir gelişmiş deneysel tümörün veya insan tümörünün, biyokimyasal, morfolojik ve ilaca-yanıt verme karakteristikleri bakımından farklı, fakat görünüşe göre benzer olan hücrelerden oluştuğu çeşitli incelemelerde açıkça gösterilmiştir. Sözü edilen **heterojenlik,** esas olarak başlangıçtaki (orijinal) tümör hücresi klonunun **tekrarlanan bölünmeler sırasında mutasyona uğramasına bağlıdır.** Rezistansa yol açan mutasyonların tümör hücreleri prolifere olurken her 10^5-10^6 hücre bölünmesinden birinde, oldukça sabit ve öngörülebilir bir sıklıkta meydana geldiği saptanmıştır. Bu mutasyonlar, nedeniyle, ilaçların hedefi olan proteinleri kodlayan **genlerin delesyonu (silinmesi) veya başka türlü mutasyona uğraması, gen amplifikasyonu ya da genin regülasyonunun bozulması** rezistansa yol açar. Antineoplastik ilaçlara rezistans gelişmesi, sadece tümör tedavisi sırasında değil, fakat in vitro olarak tümör hücresi kültürlerinde de gözlemlenmiştir.

Tümör içindeki bazı hücrelerin ilaca rezistans kazanması ve duyarlı olan diğerlerinin ölmesi, rezistan hücrelerin prolifere olarak ölenlerin yerini almasına neden olur. Bu nedenle periyodik olarak uygulanan ilaçların tekrarlanan siklusları sırasında **ilaçların antineoplastik etkinliği giderek azalır** ve kemoterapiden kurtulan kanser hücrelerine bağlı olarak ilerde **nükseden tümörün ilaca yanıt verme olasılığı ortadan kalkmış olabilir.**

Tedavi sırasında **rezistans kazanılmasını önlemek** için, tümör türüne karşı tek başlarına etkili, fakat etki mekanizmaları farklı olan ilaçlar **kombine edilerek kullanılırlar.** İlaç kombinasyonu ile tedavi kanser kemoterapisinde olağan bir uygulamadır. Antineoplastik ilacın tek başına kullanılması ile ilerlemiş tümörlerde eradikasyon (kür) ve hastanın ömründe uzun süren bir uzama sağlama genellikle mümkün değildir. Bunun iki istisnası jestasyonel koryokarsinomanın tek başına metotreksat ile tedavisi ile Afrika tipi Burkitt lenfomasının tek başına siklofosfamid ile eradike edilebilmesidir. Tek ilaç kullanmak zorunda kalınırsa, ilaç yeterli dozda ve yeterli süre verilmelidir. Ancak yine de günümüzde kanser kemoterapisinde ilke, farklı etki mekanizmaları ve yan etki profilleri olan ilaç kombinasyonlarının kullanılmasıdır.

Tümör hücrelerinin antineoplastik ilaçlara karşı **rezistans kazanmasında aşağıdaki mekanizmaların** rol oynadığı saptanmıştır: **(i)** Malign hücre tarafından ilacın uptake'inin azalması (birçok ilaç ile gösterilmiştir). **(ii)** Hedef enzimin üretiminin artması veya ilaca afinitesinin azalması (metotreksat ile gösterilmiştir). Bu ilacın hedef enzimi olan dihidrofolat redüktazın rezistan hücrelerdeki indüksiyonunun gen amplikasyonuna (enzimi sentez ettiren genin DNA zinciri üzerinde birden fazla kopyasının oluşmasına) bağlı olduğu saptanmıştır. **(iii)** İlacın bioaktivasyonunun azalması (fluorourasil, metotreksat, sitarabin ve merkaptopurin ile gösterilmiştir). **(iv)** İlacın inaktivasyonunun hızlanması (sitarabin ile gösterilmiştir). **(v)** İlacın DNA molekülü üzerinde yaptığı lezyonun onarımının hızlanması: Alkilleyici ilaçlar, sisplatin ve antrasiklin türevleri ile gösterilmiştir. Sisplatinin kovalent bağla bağlanarak DNA çift-zinciri (ipliği) üzerinde **yapısını bozduğu bölgeyi tanıyan** belirli hücre proteinleri rezistan kanser hücresinde oluşur. Bu proteinler o DNA bölgesine bağlanarak onarım yapan enzimlerin oraya bağlanmasına kılavuzluk ederler. **(vi)** Purin ve pirimidin biyosentezinde yedek yolakların aktivasyonu veya normal yolaktaki enzimlerin (dihidrofolat redüktaz ve timidilat sentetaz gibi) üretiminin artması (antimetabolit ilaçlarla gösterilmiştir). **(vii)** Belirli bazı ilaç türlerini (vinka alkaloidleri, antrasiklin türevleri, daktinomisin, melfalan ve epipodofilotoksinler gibi), tümör hücresinden dışarıya, enerjiye bağımlı bir şekilde pompalayan **dışarı-atma (efluks) pompa proteinlerinin** (hücre membranındaki **P-glikoproteini, P-gp** gibi) üretiminin artması. P-gp, 170 kilodalton molekül ağırlıklı olan bu glikoprotein, normal böbrek tubulus hücreleri, kalın barsak epitel hücreleri ve adrenal bez hücrelerinde ve beyin kapiler endotelinde yapısal (konstitütif) olarak bulunur. Bu yerlerden kaynaklanan tümörlerde ve tedavi-sonrası lenfoma, lösemi, multipl myeloma ve küçük hücreli-olmayan akciğer kanseri hücrelerinde P-glikoprotein geni indüklenmiş durumdadır. Bu olay **çoklu-ilaç rezistansı**'ndan (multiple drug resistance, MDR) sorumludur. İlacı hücreden dışarı atan başka pompa proteinleri de vardır. Bunlardan biri, çoklu-ilaç rezistansı proteini (MRP, multidrug resistance protein)'dir. Çoklu-ilaç rezistansı gösteren tümör hücrelerinde bu proteinlerin aşırı ekspresyona (overexpression) uğradığı ve aşırı glikoprotein üretimi olduğu saptanmıştır. Klinik incelemeler, tümörleri P-glikoprotein ekspresyonu yapan hastaların prognozunun genellikle kötü olduğunu göstermiştir. Bu proteinin hücrede varlığını göstermek için immünhistokimya, Western blot ve Northern blot teknikleri kullanılmaktadır. Verapamil ve benzeri kalsiyum kanal blokörlerinin ve diğer birçok ilacın (siklosporin ve tamoksifen dahil) P- glikoproteinini inhibe ettikleri, ortadan kaldırdıkları ve çoklu-ilaç rezistansını azalttıkları gösterilmiştir. **(viii)** Çoklu-ilaç rezistansına yol açan diğer bir olay, **topoizomeraz II enzimine** ilaç bağlanmasının azalması veya bu enzimin etkinliğinin azalmasıdır. Bu enzime, antrasiklin türevleri, epipodofilotoksinler ve amsakrin gibi ilaçların bağlanması onların, DNA zincirlerini kırmasını kolaylaştırır. Deneysel olarak incelenen bu mekanizmanın klinik önemi halen fazla incelenmemiştir. **(ix)** Hücre içinde **glutation** sentezinin ve bu maddeyi ilaçla konjüge edip ilacın inaktivasyonuna yol açan **glutation-S-transferaz** enzimlerinin indüklenmesi. Bu durum doksorubisin, bleomisin, sisplatin ve melfalan gibi ilaçların sitotoksik etkinliğini azaltır. **(x)** Çeşitli mekanizmalarla hücrenin **apoptozise eğiliminin azaltılması.** Bu durum antrasiklin türevleri ve sisplatin dahil çeşitli ilaçlara rezistansta gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen ve kanser hücresinin biyokimyası ile ilgili rezistans mekanizmalarından başka hücrenin proliferasyon kinetiği, ilacın tümör içindeki kapilerlerden kapiler çevresindeki hücreler içine sokulmasının (penetrasyonunun) kısıtlılığı ve ayrıca tümörün vaskülarizasyon durumu ile ilgili rezistans mekanizmaları da vardır. **Proliferasyon kinetiğinin** ilaca duyarlık bakımından önemine, daha önce değinilmiştir. Solid tümör dokusunda kapilerlerin sıklığının azalması ve kapilerler arasındaki mesafenin uzaması kapiler çeperini aşıp tümör içine giren **ilaç moleküllerinin tümör dokusu içine sokulmasını** kısıtlar. Kapilere yakın hücreler ilacın yüksek konsantrasyonu maruz kalıp fazla miktarda ilacı içlerine aldıkları halde onlardan 50-100 μm uzaktaki hücreler çok daha düşük veya sıfır konsantrasyona maruzdurlar. Bu durum nedeniyle kapilerlerin yakın çevresindeki tümör hücreleri ilaç verildikten sonra hemen öldükleri halde **uzaktakiler sağ kalırlar.** Bunlar hızlı proliterasyona uğruyorlarsa ölenlerin yerini alırlar. Böylece, ilaç aslında etkili olduğu halde, ilaçtan sonra canlı kalan hücre sayısı pek değişmez.

Bu durumun pratik yönden önemli bir sonucu şudur: Deneysel çalışmalarda tümör dokusundaki ilaç konsantrasyonu, doku homojenatındaki ortalama konsantrasyonunu ölçerek saptanır. Oysaki solid tümör dokusunda homojen bir ilaç dağılımı yoktur; kapiler merkez olmak üzere dokunun enine kesiti bir soğanın içindeki tabakalara benzetilebilir. Şöyle ki en iç tabakada ilaç konsantrasyonu en yüksek olduğu halde birbirinin içine girmiş bu tabakalardan dışarı doğru gittikçe konsantrasyon düşer. Günümüzde, tümör dokusundaki ilaç konsantrasyonu dokuyu homojenize ettikten sonra değil, tümör dokusunu hücrelerine ayırdıktan sonra **akım sitometrisi** ile elde edilen hücre gruplarında ölçülerek değerlendirilmektedir.

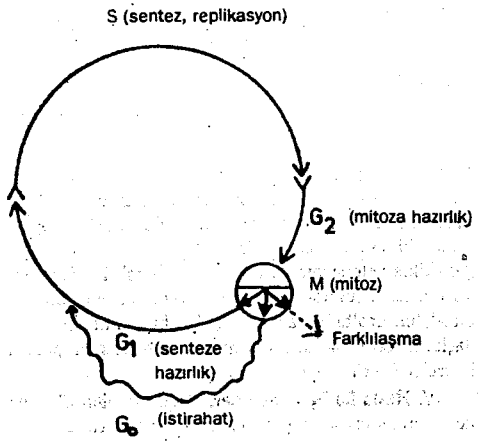
Solid tümörlerde ilacın etkinliğini azaltan diğer bir faktör tümörün **genel vaskülarizasyon durumu (anjiojenezis)**'dir. onun ilaca duyarlığını etkiler. Şöyle ki solid tümör kitlesinin merkez (iç) kısmında vaskülarizasyon genellikle yetersizdir ve bu kısımda **hipoksi** vardır. Bu durum ilacın tümör kitlesinin merkez kısmına ulaşma olasılığını azaltır ve ayrıca hipoksi bazı antineoplastik ilaçların etkinliğini düşürür; ancak metotreksat hipoksik hücreler üzerinde daha güçlü etki yapar.

IV. Hasta ile ilgili faktörler. Hasta ile ilgili olup da kemoterapinin başarı şansını, etkileyen başlıca faktörler şunlardır:

1. Hastanın genel aktivite durumu: Günlük aktivitesini eskiden olduğu gibi sürdürebilen ve normal gibi gözüken hastalarda kemoterapi, düşkün ve güçsüz hastalarda olduğuna göre daha fazla etkili olur. Onkoloji kliniklerinde kanser hastasının genel durumu, **Karnofsky ölçeğine** göre % 100 (normal görünüş)'ten % 0 (ölüm)'e kadar % 10'luk azalmalarla sıralanan 10 basamakta değerlendirilir. Hastanın düşük basamakta olması (% 20, 30, 40 gibi), kemoterapinin başarı şansını ve hastanın ilaca dayanma yeteneğini azaltır.

2. Hastanın immün durumu: Hastanın immün durumu, özellikle hücreler aracılığı ile olan immünitesi normalse kemoterapiye, immün yetmezliği olan hastalara göre daha iyi cevap verir. Ancak hastalığın ve kemoterapinin bu açıdan olumsuz gözüken bir yönü vardır. Şöyle ki neoplastik hastalık genellikle immün sistemde bozukluk yapar ve antineoplastik ilaçların çoğu, kan yapan kemik iliği hücrelerindeki inhibitör etkileri nedeniyle genellikle immünosüpresyona neden olurlar. Hastada ilaca bağlı immünosüpresyonun minimum düzeyde tutulması için, ilaç yeterli derecede uzun aralarla **intermitent bir şekilde** uygulanmalıdır; daha önce belirtildiği gibi, bu kısıtlamanın rekombinant hematopoietik büyüme faktörlerini ve interlökin-3 (IL-3)'ü kullanarak giderilmesi bir dereceye kadar mümkündür.

3. Hastada daha önce kemoterapi ve radyasyon yapılıp yapılmamış olması: Hastaya daha önce bu tür uygulama yapılmamış ise tümörün türüne bağlı olmak üzere kemoterapiye iyi yanıt vermesi beklenir. Daha önce yapılan uygulamalar, takip eden sikluslarda özellikle kemik iliği toksisitesinin artmasına yol açabilir. Gerçekten de bazı ilaçlar için kümülatif kemik iliği veya kardiyak ya da renal toksisite söz konusudur. Özellikle kemoterapinin küratif olma olasılığı olan tümörlerde başlangıçta uygulanacak tedavinin, **optimum doz yoğunluğunda** ve **aralığında** olması önem taşır. Küratif amaçla kemotera-



Şekil 36.2. Hücre proliferasyonunun dönemleri (hücre siklusu).

pi verirken ortaya çıkabilecek yan tesirlere karşı **destekleyici önlemlerin** (eritrosit, trombosit ve daha az oranda lökosit transfüzyonu, hematopoietik büyüme faktörü kullanımı, antimikrobik kemoprofilaksi ve hiperalimantasyon gibi) alınması gerekebilir. Kemoterapinin küratif olma olasılığı düşük olan tümörlerde yaklaşım, palyatif sınırlarda kalmalı ve komplikasyonlar ortaya çıktığında veya komplikasyon olasılığının yüksek olduğu durumlarda kemoterapötiklerin dozları uygun şekilde azaltılmalıdır.

4. Diğer faktörler: Bunlar arasında hastanın yaşı, seksi, ırkı, organların durumu ve kansere eşlik eden diğer hastalıklar bulunur. Yaşlılık ilacın terapötik etkinliğini azaltır ve toksik etkilere duyarlığı (toleranssızlığı veya dayanıksızlığı) artırır. Organlar arasında önemli olanlar, uygulanan ilacın eliminasyonunda rol oynayan veya ilacın toksik etkisine duyarlı olan organlardır. Örneğin karaciğer veya böbrekler bozuksa ve doz azaltılması yapılmamış ise metotreksat ve doksorubisin'in toksisitesi artar. Bleomisin akciğer fibrozisi ve doksorubisin kardiyomyopati yapar. Dolayısıyla bu ilaçlardan ilki önceden akciğer hastalığı olanlarda, ikincisi ise kalp hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalı veya hiç kullanılmamalıdır.

Hücre Siklusunun Dönemleri

Antineoplastik ilaçların önemli bir ortak özelliği, hemen hemen hepsinin hücre bölünmesini ve dolayısıyla çoğalmasını inhibe etmeleridir. Bu nedenle onların etki mekanizmalarının ve ayrıca, kullanılış şekilleriyle ilgili ana kavramların iyi anlaşılabilmesi için hücre siklusunun dönemlerinin ve ilacın etkinliğinin bu dönemlerle ilişkisinin iyi bilinmesi gerekir.

Hücre siklusunun başlıca **4 dönemi** vardır. Bunların neler oldukları ve simgeleri aşağıda gösterilmiştir:

i) DNA sentezine hazırlık dönemi (G_1): Mitoz sonucu oluşan kız hücrelerde, daha sonraki bölünmeye hazırlık olmak üzere, yeni DNA zincirinin sentezi için gerekli yapıtaşlarının üretimi ile ve diğer işlemler ile ilgili enzimlerin, nukleotidlerin ve histonların sentezinin yapıldığı dönemdir. Süresi, en uzun olan ve en fazla değişkenlik gösteren dönemdir. Tümör hücresinin çoğalma hızını belirler. Yavaş çoğalan bazı solid tümörlerde hücrelerin G_1 dönemi çok uzundur; bu durumda onların ileride çoğalmak üzere **istirahat dönemi**nde oldukları kabul edilir ve G_1 dönemi yerine **G_0 dönemi** deyimi kullanılır. ve iki döneme tek bir adla **G_0/G_1 dönemi** denilir. G_0 döneminde olan hücreler, tümör kitlesinin **reserv hücre havuzunu** oluştururlar ve aktif olarak bölünen hücrelerle denge halinde bulunurlar. Ayrıca bazı hücreler farklılaşma sonucu veya hücrenin ölümü sonucu siklustan irreversibl olarak ayrılırlar. Hücrelerin bu dönemin ötesine geçmesi, büyüme faktörleri, hormonlar ve ortamdaki diğer kimyasal uyarılarla temasa gelmeleri sonucu olur. Bu moleküller hücre üzerinde kendilerine **özgü reseptörlere** bağlanırlar ve hücre içinde çekirdeğe kadar uzanan bir **sinyalleme kaskadını** başlatırlar. Bu **mitojenik uyarılar** genellikle birden fazla büyüme faktörünün birlikte etkimesi ile meydana getirilir. Hücrenin siklusun bir döneminden diğerine geçmesi, **siklinler** denilen bir grup molekül tarafından düzenlenir. Siklinler, **sikline-bağımlı kinazlar (Cdk'ler)** diye adlandırılan enzimlerin molekülünün düzenleyici birimleridir. Bu enzimler hücre siklusunun ilerlemesinde ve DNA replikasyonunda rol oynayan çeşitli molekülleri fosforile ederler. G_1'den S dönemine geçiş D, E ve A ailesi siklinleri tarafından düzenlenir. Mitojenik uyarılar, siklinlerin sentezini ve Cdk'lerin etkinliğini artırırlar. Cdk'lerin etkinliği ayrıca moleküllerinin fosforilasyon durumu ve Cdk inhibitörleri (p21 ve p27 gibi) ile de düzenlenir. Adı geçen inhibitörler hücre çoğalmasına değil, hücre farklılaşmasına yol açarlar. **(ii) DNA sentezi veya replikasyon dönemi (S dönemi):** Sarmal DNA çift-zinciri açılarak her bir zincirin oluşturduğu kalıba göre yeni birer DNA zinciri sentez edilir. Bu **dönem** genellikle 4 - 24 saat sürer; belirli bir tümör hücresi tipinde süre oldukça sabittir. **(iii) Mitoza hazırlık dönemi (G_2 dönemi):** Özel mRNA'ların ve bunlara uyan proteinlerin sentez edilip mitoz iğciğinin (özel mikrotubulus sisteminin) oluştuğu dönemdir. Gerek normal ve gerekse tümör hücrelerinde kısa sürer (ortalama 2 saat kadar). **(iv) Mitoz dönemi (M dönemi):** S döneminde ikişer tane DNA çift-zinciri içerir hale gelen hücrelerin mitoz ile iki kız hücreye bölünmesi dönemidir. Mitoz olayının kendisi **6 basamakta** oluşur ve genellikle **kısa** (1 saatten az) sürer.

Bu şekilde oluşan kız hücreler, G_1 dönemine girerler ve siklus yeniden başlatılır; ancak bazı solid tümörlerde kız hücreler, yukarıda belirtildiği gibi, uzun süren istirahat dönemine girerler. **Hücre siklusunun süresi** in vitro incelemelerde hücrenin mitoz döneminin ortasından, bu hücreden oluşan kız hücrenin mitozunun ortasına kadar olan süreyi ölçmek suretiyle saptanır. Çeşitli tümör türlerinde hücre siklusunun süresi ve bu siklus içindeki dönemlerden bazılarının süresi büyük değişkenlik gösterir.

İlaçla Tedavinin Kanser Tedavisindeki Genel Yeri

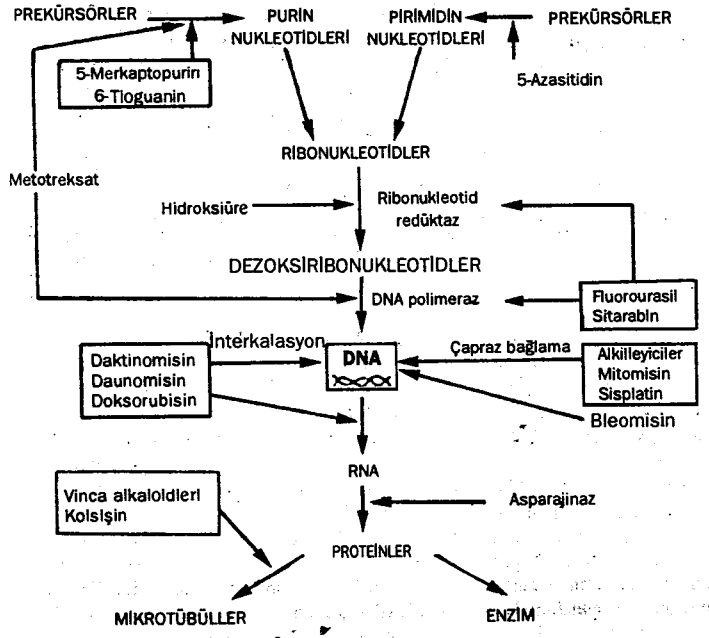
Neoplastik hastalıkların ilaçla antineoplastik tedavisinin radikal olmaktan ziyade, genellikle **palyatif nitelikte** olduğu daha önce belirtilmiştir. Halen ilaçla radikal tedavinin mümkün olduğu az sayıdaki tümör türleri Tablo 36.1'de gösterilmiştir. Malign tümörlerin fazla sayıda insanı vuran diğer birçok türüne karşı, antineoplastik ilaçlar hayatı kısıtlı bir süre uzatmaktan öte bir yarar göstermezler.

Neoplastik hastalıkların tedavisinde tümörün durumuna göre ilaç kullanılışında iki ana durum ayırt edilir:

i) Hematolojik neoplazmaların ve metastaz saptanan kanserli hastaların tedavisi (primer tedavi aracı olarak ilaç kullanılışı): Genellikle kanserin ilerlemiş döneminde ortaya çıkan metastaz durumunda antineoplastik ilaçla tedavi, en başta gelen ve genellikle hastanın yaşam süresini uzatabilen bir tedavi yaklaşımını oluşturur. İlaçla primer tedavi, dissemine nitelikte olan hematolojik neoplazmalarda (lösemiler gibi) başlangıçtan itibaren uygulanır; bunlarda klasik anlamda bir metastaz söz konusu değildir.

ii) Koruyucu (adjuvant) tedavi: Başlangıçta metastaz saptanmayan olgularda primer kanser odağının tam bir cerrahi rezeksiyon ile çıkarılmasından ve/veya radyasyon tedavisinden sonra kanserin türüne ve tanı anındaki evresine göre değişkenlik gösteren bir nüks ve/veya metastatik hastalık riskinin varlığı bilinmektedir. Bu durum, tanı anında olguların bir kısmında gizli (okült) odakların veya mikrometastazların varlığına işaret etmektedir. Bu nedenle lokal tedavisi tamamlanmış kanser hastalarında hastalık türü ve evresi gözetilerek koruyucu (adjuvant) kemoterapi yapılmasının nüksleri önlemek veya geciktirmek açısından önem taşıdığı gösterilmiştir. Koruyucu kemoterapinin yanısıra koruyucu radyoterapi veya iki yöntemin birlikte kullanımı da tümörün türü ve özelliğine göre seçilebilen bir yaklaşımdır.

Koruyucu **tedavinin gerekli**ni gösteren örnekler arasında evre 2 meme kanseri ve Dukes B2 veya C rektum kanseri sayılabilir. Cerrahi sonrasında uygulanan kemoterapi ve radyoterapi ile bu olgularda nüks riski anlamlı bir şekilde azalır. Ayrıca **mikrometastazlar**ın **(minimal rezidüel hastalık)** proliferasyon fraksiyonu bu dönemde daha yüksek olacağı için kalan tümör dokusunun kemoterapiye duyarlığı daha da yüksek olacaktır. Nüks ya da metastatik hastalık geliştiğinde ise gerek hastanın genel durumunun düşkünlüğü, gerekse dirençli tümör hücrelerinin daha fazla olması nedeniyle kemoterapiden beklenen yarar sağlanamayabilecektir.



Şekil 36.3 Hücre çekirdeği ve ribozomlarda DNA, RNA ve protein sentezi ile ilgili basamaklar ve bazı antineoplastik ilaçların etki yerleri.

Yardımcı tedavinin sakıncaları da vardır: (i) Hasta cerrahi girişimden sonra ikinci bir sıkıntıya ve strese sokulur. (ii) Cerrahi ekstirpasyondan sonra hastada tümör tam olarak eradike edilmiş ve hiç malign hücre kalmamış olabilir; bu durumda hasta kemoterapinin yan tesirlerine ve komplikasyonlarına boş yere maruz bırakılmış olur. Bu bağlamda ilaçların akut yan tesirleri yanında, karsinojenisite ve kısırlık gibi **geç yan tesirleri** de dikkate alınmalıdır. Sayılan geç yan tesirler arasında yer alan özellikle lösemi, alkilleyiciler ve prokarbazin verildiğinde en sık görülen **ikincil malign hastalık**tır (bak. s. 390). ABD'de National Cancer Institute tarafından yumuşak doku sarkomu nedeniyle doksorubisin, siklofosfamid ve metotreksat ile koruyucu tedavi görmüş hastalarda yapılan bir incelemede nüks oranının önemli ölçüde azaldığı, fakat ilaç tedavisi görenlerin yaklaşık % 60'ında geç dönemde, kalp kontraktilitesinin azaldığı, tedavi edilen ilk 62 hastanın 6'sında doksorubisin toksisitesine bağlı olarak belirgin konjestif kalp yetmezliği oluştuğu saptanmıştır (Chabner, 1990).

Neoadjuvant kemoterapi ve eşzamanlı kemoradyoterapi: Özel bir tedavi yaklaşımıdır; özellikle lokal ileri yani evre 3 meme kanserinde tanı anında tümörün metastatik olma olasılığının yüksek olması nedeniyle, **lokal tedavi yani cerrahi girişim öncesi**nde kemoterapi verilmesi, hem primer tümörü küçülterek cerrahi girişimi kolaylaştırması hem de sistemik mikrometastazları öncelikle yok etme olanağı sağlaması açısından bugün tercih edilen bir tedavi yaklaşımıdır. Organ koruyucu cerrahi yöntemlerin çok geliştiği günümüzde özellikle yumuşak doku veya kemik kökenli sarkomlarda, **neoadjuvant kemoterapinin** ekstremite koruyucu cerrahiye olanak sağlaması çok önemli bir aşamadır. Yine baş ve boyun tümörlerinde ve larinks kanserlerinde neoadjuvant kemoterapi ve/veya radyoterapi de organ ve fonksiyon kaybını engelleyebilen tedavi yaklaşımları olarak değerlendirilmektedir.

Eşzamanlı (konkomittant) kemo-radyoterapi'de ise amaç radyoterapinin etkisinin potansiyalize edilmesidir. Bu şekildeki uygulamalarda seçilen kemoterapötik ilacın **radyoduyarlaştırıcı** özelliği olmalıdır. İlaçlar, radyoterapi ile birlikte uygulanmaları ve aranan özelliğin sadece radyoduyarlaştırma olması nedeniyle, tek başına kullanıldıkları zamanki dozlarının altında bir dozda uygulanırlar. Bu amaçla kullanılan ilaçlar arasında sisplatin ilk sırayı almaktadır.

Antineoplastik İlaçların Ortak Yan Tesirleri (Toksisitesi)

Antineoplastik ilaçların pekçoğu, diğer alanlarda kullanılan ilaçlara göre fazla toksik ilaçlardır; fakat bunların kanser gibi son derece ciddi ve halen önemli bir ölüm nedenini oluşturan durumlarda yararlı olmaları, bu sakıncaların önemini azaltır. Bu ilaçların çoğunun (L-asparajinaz ve hormonal nitelikteki ilaçlar hariç) ortak yan tesirleri aşağıda özetlenmişlerdir:

(i) Kemik iliği süpresyonu (myelosüpresyon veya myelotoksisite): Antineoplastik ilaçlar, kemik iliğinde, lökosit, trombosit ve eritrosit oluşturan ana hücreler için genellikle ileri derecede toksiktirler; ancak bleomisin, asparajinaz, sisplatin ve vinkristin'in bu yönden toksisitesi düşüktür. Eritrositlerin turnover hızı, diğer kan hücresi türlerine göre çok yavaş olduğundan (günde kandaki eritrosit popülasyonunun ancak 1/120'si yıkılır ve bunlar yerine yenileri oluşur) anemi durumu, lökopeniye ve trombositopeniye oranla daha az derecede olur. Lökositlerin turnover hızı (yarılanma ömrü 6 saat), trombositlerinkine (yarılanma ömrü 5–7 gün) göre daha yüksek olduğundan, **lökopeni (nötropeni),** trombositopeniye oranla çok daha belirgin derecede ve erken olur. Aynı ilacın aynı dozunun hastalarda yaptığı lökopeninin şiddeti hastalar arasında değişkenlik gösterir. Bu ilaçlarla tedavi sırasında hastanın kan hücrelerinin sayısının izlenmesi gerekir. Polimorf nükleer lökosit sayısı 1000/mm^3'ün altına düştüğünde ciddi sistemik infeksiyon olasılığı oldukça yüksektir; örneğin sayı, bu düzeyin altında bir hafta süreyle kalırsa ve girişim yapılmazsa infeksiyon olasılığı % 50'yi geçer. Nötropenik hastada ateş ortaya çıkarsa, bu durum **nötropenik ateş** olarak tanımlanır ve uygun bir antimikrobik rejimle hemen enerjik bir tedaviye başlanması gerekir. Trombosit sayısı 40.000/mm^3 düzeyinin altına düşerse kanama riski belirir. Ancak spontan kanama, genellikle trombosit sayısı 20.000/mm^3 altına düştüğünde ortaya çıkar.

Çeşitli ilaçların **kemik iliği süpresyonu kalıpları** farklı olur. **Döneme-özgü ilaçlar,** hızlı gelişen bir lökopeni yaparlar ve bunun düzelmesi de hızlı olur (metotreksat, vinblastin, purin ve pirimidin antimetabolitleri ile olduğu gibi). İlaçlar **intermitent** verildiğinde kemik iliği hücreleri üzerindeki süpresif etki kümülatif olmaz; fakat, proliferasyon hızı genellikle daha düşük olan tümör hücreleri üzerinde, kümülatif nitelikte antineoplastik etki oluşur. **Döneme-özgü-olmayan ilaçlar,** genellikle daha yavaş gelişen, uzun süren, geç düzelen ve **kümülatif** nitelikte olan bir kemik iliği süpresyonu yaparlar; örneğin nitrozoüreler, busulfan ve mitomisin ile trombosit ve lökosit sayısındaki azalma, ancak 3 - 5 hafta sonra en düşük düzeye iner. Siklofosfamid ve etopozid esas olarak lökositleri düşürdükleri ve trombositlere pek dokunmadıkları halde mitramisin bunun tersini yapar. Çeşitli ilaçların kemik iliği üzerindeki süpresif etkisi genelde de değişik derecede olabilir; örneğin mutad doz şemasına göre uygulandıklarında nitrozoüreler ve sitarabin, siklofosfamid ve merkaptopurin'e göre kemik iliği üzerinde daha fazla toksiktirler.

Kemik iliği süpresyonu bazen irreversibl duruma gelebilir. İliğin ilaç etkisinden kurtulup zamanla düzelememesi, kök hücre transplantasyonu yapılmadığı takdirde ölüme neden olabilir.

Kemik iliği süpresyonu antineoplastik ilaçlarla tedavide ilaca bağlı **en önemli morbidite ve mortalite nedeni**dir. Ayrıca **dozu kısıtlayan en önemli etken**dir. İntermitent ilaç uygulanmasında genel olarak daha önceki dozun yaptığı nötropeni düzelmeden ikinci uygulama yapılmaz veya böyle bir uygulama yapmak zorunda kalınırsa ilacın dozu azaltılır. Rekombinant **lenograstim** (granülosit koloni stimüle edici faktör, rhG-CSF), **filgrastim** (gikozillenmemiş/"unglycosylated" rhG-CSF) ve **molgramostim** (granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör, GM-CSF), sitotoksik kemoterapide nötropeniyi ve infeksiyon riskini azaltmak için kemoterapinin son dozundan sonraki gün injekte edilmeye başlanır (bak. 37. Konu). Bu amaçla, sisplatin ve siklofosfamid kombinasyonundan sonra **amifostin** kullanılabilir.

(ii) Lenfotoksik etki ve immünosüpresyon: Antineoplastik ilaçların çoğu lenfoid dokuların hızlı çoğalan jerminatif hücrelerinin çoğalmasını inhibe ve belirtildiği şekilde kemik iliğini deprese ettiklerinden hücresel ve hümoral immüniteyi baskılarlar (nötropeni yapmalarının da immünosüpresyona katkısı vardır). Bu durumda vücudun sadece patojen mikroplara ve oportunistik bakteri, fungus, protozoon ve viruslara karşı değil, aynı zamanda tümöre karşı da savunma mekanizmaları felç olmuştur. İlacın intermitent uygulanması immünosüpresyon oluşmasını minimum düzeye indirir.

(iii) Hızlı çoğalan diğer normal hücrelerin inhibisyonu: Gastrointestinal kanal mukozasının hızlı çoğalan epitel hücreleri bu ilaçlar tarafından inhibe edilir. Bunun sonucu **özellikle ağızda ülser, stomatit ve bazen de enterit** gibi belirtiler **(mukozit)** ortaya çıkar. Ağır mukoza iltihabı ve ülserasyon, özellikle metotreksat, fluorourasil, sitarabin, etopozid, daktinomisin, bleomisin ve vinblastin verilenlerde görülür. İmmünosüpresyonun da mukozit'e katkısı vardır.

Antineoplastik ilaçlardan bazıları (siklofosfamid, doksorubisin ve diğer antrasiklin türevleri, sitarabin, daktinomisin, hidroksikarbamid, vinkristin ve taksanlar gibi) kıl foliküllerinin hızlı çoğalan jerminatif hücrelerini belirgin derecede yok ettiklerinden sık olarak **alopesi** yaparlar. Bu ilaçların ve injeksiyonundan yarım saat önce başlamak ve injeksiyondan bir süre sonraya kadar devam etmek üzere buz torbasıyla saçlı derinin soğutulmasının saç dökülmesini bir dereceye kadar önlediği bildirilmiştir.

Gonadlarda jerminal ve endokrin hücrelerin çoğalmasının bozulmasına neden olarak, bazı antineoplastik ilaçlar **erkeklerde spermatojenezi, kadınlarda oojenezi ve her iki sekste seks hormonu üretimini bozarlar.** Bunun sonucu impotens, kısırlık ve amenore meydana gelir. Spermatojenezi belirgin şekilde deprese edenlerin başında, alkilleyici ilaçlar gelir.

(iv) Embriyotoksik ve teratojenik etki: Antineoplastik ilaçlar güçlü embriyotoksik ve teratojenik etkinlik gösterirler; gebelerde uygulandıklarında bu nedenle embriyonun rezorpsiyonuna, düşüğe ve deformiteli bebek doğmasına neden olabilirler. Gebe kanserlilerde kullanılmaları sorun yaratır. Bu ilaçlarla tedavi edilen kadınlara gebe kalmamaları için etkin önlem almaları tavsiye edilmelidir. Ancak kadın veya erkeğin geçmişte kanser kemoterapisi görmüş olması; onların bebeklerinin (durumu tartışmalı olan daktinomisin hariç), deformiteli doğma insidensini artırmaz.

(v) Karsinojenik ve mutajenik etki: Antineoplastik ilaçlardan bazılarının (başta alkilleyiciler ve prokarbazin olmak üzere) güçlü karsinojenik etkisi vardır; diğer bazılarında bu etki önemsiz derecededir (antimetabolitler ve vinka alkaloidleri gibi). Karsinojenik veya immünosüpresif etkili antineoplastik ilaçlarla (bazen radyoterapi ile birlikte) tedavi edilen neoplazmalı veya başka türlü bir hastalıklı kimselerde, tedaviden bir süre sonra (bazen ilk yıl içinde) **iyatrojenik kanser** oluştuğu bildirilmiştir. Kemoterapinin geç komplikasyonu olan bu yan tesire **ikinci malignite** ("second malignancy") ya da ikincil (sekonder) malignite ya da ikincil malign hastalık adı da verilir. Daha etkin ilaç veya kombinasyonlarla hastanın sağkalım süresinin giderek artan bir şekilde uzatılmasının, sözkonusu riski artırması beklenir.

Hodgkin hastalığı nedeniyle tedavi (kemoterapi ve/veya radyoterapi) görmüş olan hastalarda gelişen 163 lösemi olgusu üzerinde yapılan geniş bir uluslararası incelemede (Kaldor ve diğ., 1990b) kemoterapinin lösemi riskini, radyoterapiye göre ortalama 9 kez daha fazla artırdığı bulunmuştur. Bu incelemede 6 kürden fazla "prokarbazin + mekloretamin" uygulanan alt - grupta ise ortalama risk artması (göreceli risk) 14 bulunmuştur; kemoterapiye, radyoterapinin eklenmesi bu incelemede ilave bir risk artmasına neden olmamış ise de diğer incelemelere göre, alkilleyiciler ve prokarbazin'e radyoterapinin eklenmesinin, iyatrojenik kanser riskini % 10 artırdığı kestirilmiştir (Chabner, 1990). Risk artması doza-bağımlı bulunmuş, 8 yıl sürmüş kemoterapiden sonraki 5. yılda en yüksek düzeye çıkmıştır. Tedavi edilmiş Hodgkin hastalarında en sık görülen iyatrojenik kanser tipi **akut myeloid lösemi**dir. Over kanserinin alkilleyici ilaçlarla tedavisinden sonra, kemoterapinin uzunluğuna paralel olarak, sözü edilen tipteki lösemi riskinin 15 kez arttığı kestirilmiştir; böyle bir uygulamadan sonra diğer tür lösemiler seyrek olarak ortaya çıkarlar. Over kanseri nedeniyle kemoterapi yapılanlarda gelişen 114 lösemi olgusunu içeren bir olgu-kontrol incelemesinde (Kaldor ve diğ., 1990 a), kemoterapinin lösemi riskini 12 kez, radyoterapi ile kombine kemoterapinin ise 10 kez arttığı bulunmuştur. Riskteki artmanın zamana göre seyri yukarıda belirtilen Hodgkin hastalığı kemoterapisi ile ilgili incelemelerdekine benzer şekilde olmuştur. Riski artıran 5 ilaçtan klorambusil ve melfalanın en fazla lökomojenik olduğu saptanmıştır. Bu incelemede "doksorubisin + sisplatin" de lökomojenik bulunmuştur. Multipl

myeloma tedavisinden, adjuvant meme kanseri tedavisinden ve diğer tümörlerin tedavisinden sonra da iyatrojenik kanser olduğu bildirilmiştir.

Alkilleyici ilaçların karsinojenik etkileri, bu ilaçların otoimmün hastalıklar gibi **kanser-dışı indikasyonlarda kullanılmaları sırasında da ortaya çıkar.** Ayrıca bu ilaçların **injeksiyonluk solüsyonlarını hazırlayan personelin sağlığı** yönünden de önemli sorunlar yaratır.

Alkilleyici ilaçların güçlü **mutajenik etkisi** vardır. Bunların uygulandığı hastalarda ve bunlara maruz kalan sağlık personelinde kromozom bozuklukları gözlenmiştir. Işınlama, kemoterapinin karsinojenik etkinliği yanında mutajenik etkinliğini de artırabilir.

(vi) Bulantı ve kusma (emezis): Bunlar, antineoplastik ilaçların çoğunun değişik derecede ve oranlarda neden oldukları en sık görülen yan tesirlerdir. Kullanılan ilacın türüne ve dozuna göre hafif bir bulantıdan, dayanılmaz derecede şiddetli ve intravenöz rehidratasyon gerektiren bir emezise kadar değişen şiddette olurlar. Antineoplastik ilacın verilişinden sonra genellikle bir saat içinde başlar ve birkaç saatten 24 saati aşan bir süreye kadar değişen zaman periyodu boyunca devam eder. Sisplatin yaptığı emezisin erken (24 saat içinde) ve geç dönemi (verilişini izleyen 2.-5. günler) ayırt edilir. Bu reaksiyonların dışında **beklentisel (anticipatory) emezis** diye adlandırılan bir durum vardır. Bu, hastanın yaşadığı deneyimi her seferinde hatırlaması ve bulantı ve kusma beklentisine girip kemoterapötikler daha uygulanmadan şiddetli bulantı ve kusma tablosunun gelişmesi olarak tanımlanır.

Şiddetli bulantı ve kusma, önlenemediği takdirde hastanın ve hatta hekimin ilaç verilişini reddetmesine neden olabilir. Antineoplastik ilaçların emetik etkinliği, ilaca göre değişir. Bazı ilaçların emetik etki potansiyeli aşağıda gösterilmiştir:

Güçlü emetik	Orta dereceli emetik	Az emetik
Sisplatin	Nitrozoüreler	5-Fuorourasil
Dakarbazin	Prokarbazin	Vinkristin
Mekloretamin	Mitomisin C	Vinblastin
Doksorubisin	Sitarabin	Bleomisin
Daunorubisin	Paklitaksel	6-Merkaptopurin
Epirubisin	Dosetaksel	Metotreksat
Siklofosfamid		Etopozid
		Altretamin

Antineoplastik ilaçların emetik etkisinin, hiç olmazsa kısmen, bunlar tarafından mide-barsak mukozasının enterokromafin hücrelerinden serotonin salıverilmesine ve onun abdominal vagal aferent sinir uçlarını, 5-HT_3 reseptörleri aracılığı ile stimüle etmesine ve böylece beyin sapındaki kusma merkezinin indirekt olarak uyarılmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Sözkonusu emetik etki, 5-HT_3 reseptör blokörleri ile veya deney hayvanlarında bilateral abdominal vagotomi yapılması ve büyük splanknik sinirlerinin kesilmesi ile önlenebilir. İlaçlar veya metabolitleri tarafından beyin sapındaki **"chemoreceptor trigger zone" (CTZ)**'nin direkt olarak uyarılmasının da katkısı olabilir. CTZ uyarıları yakınında bulunan **kusma merkezi**ne aktarır. İlacın emetik etkisine karşı yatkınlık hastadan hastaya değişebilir; en yatkın olanları kadınlar, 50 yaşın altındakiler, taşıt tutması öyküsü olanlar ve anksiyeteli hastalardır. Ayrıca, tedavinin tekrarlanması duyarlığı giderek artırabilir.

Antineoplastik ilaçların yaptığı bulantı ve kusmanını önlenmesi ve tedavisi için metoklopramid, fenotiazin veya butirofenon türevi nöroleptikler (trifluoperazin, proklorperazin ve haloperidol gibi) rutin olarak kullanılır (bk. 98. Konu); bunlarla birlikte glukokortikoid verilmesi anti-emetik etkinliği artırır. **5-HT_3 reseptör blokörü** ondansetron, granisetron, dolasetron ve tropisetron aynı amaçla kullanılan güçlü antiemetiklerdir. Rutin olarak kullanılan ilaçlara yanıt vermeyen (refrakter) kusmalarda kullanılmak üzere, A.B.D. ve Kanada'da esrarın aktif maddesi (–) delta-9- tetrahidrokanabinol **(dronabinol)** sentezle yapılarak oral kapsül şeklinde hastanelerde kullanıma sunulmuştur. Bu ilacın benzeri **nabilon** da aynı amaçla ağızdan kullanılır.

(vii) Lokal reaksiyon: Antineoplastik ilaçların çoğu intravenöz yoldan verilir. İntravenöz injeksiyon ve kısa süren i.v. infüzyon, injektör iğnesi ile venaya girilerek yapılır. Uzun süren infüzyonlar için santral venlere (v. subclavia, v. cephalica ve v. jugularis externa gibi) kalıcı kateter yerleştirilir. Katetere bağlı lokal infeksiyonlar ve bazen sepsis meydana gelebilir. Aşağıda yazılı antineoplastik ilaçlar, injektör iğnesi veya kateter vena içine sokulurken ciltaltı dokusu içine sızarsa **(ekstravazasyon),** lokal reaksiyona neden olur; bu durumda veya kuşkulanıldığında uygulama durdurulur, başka damara girilir. Sızan sıvıdaki ilacın vezikan etkinliğinin derecesine göre, bu reaksiyon, eritem ve indürasyondan dokunun nekrozu ve ülserasyona kadar değişen bir şiddette olur. Ekstravazasyon sonucu doku zedelenmesi ve nekroz yapabilen ilaçlar şunlardır:

Amsakrin	Estramustin fosfat	Mitomisin C
Dakarbazin	Etopozid	Tenipozid
Daktinomisin	Karmustin	Vinblastin
Daunorubisin	Mekloretamin	Vinkristin
Doksorubisin	Mitramisin	Vindesin

Bu ilaçların çoğu için, sızdığı yere lokal uygulanan bir antidot yoktur. Mekloretamin'ın sızdığı yere izotonik (0.17 M) sodyum tiosülfat injekte edilir. Vinkristin ve vinblastin'in sızdığı yere 150 ünite hyaluronidaz'ın lokal injeksiyonu ile birlikte sıcak uygulama absorpsiyonu hızlandırabilir. Ekstravazasyon yerine günde 3-4 kez buz paketi ağrı ve şişlik geçene kadar uygulanabilir; ekstremite yüksekte tutulabilir. Söz konusu ilaçların i.v. uygulaması, bu konuda eğitilmiş hemşireler tarafından yapılmalı ve iğne ve kateteri sokarken ve çıkarırken dikkatli olunmalıdır. Ekstravazasyon sonucu ülser oluşmuşsa bunun düzeltilmesi için plastik cerrahi girişim gerekebilir.

(viii) Hiperürisemi: Hodgkin-dışı lenfomaların ve lösemilerin purin antimetabolitleri ile tedavisi sırasında aşırı hücre yıkılması sonucu vücutta biriken purin bazlarından fazla miktarda ürik asid oluşmasına bağlı olarak gelişir. İdrarda aşırı miktarda oluşan ürat kristallerinin çökmesi böbrek fonksiyonunu bozar. Önlemek için tedaviden 24 saat önce başlayarak 7-10 gün ksantin oksidaz inhibitörü allopurinol ağızdan verilir ve hasta hidrate edilir.

(ix) Alerjik reaksiyonlar: Bunlar, antineoplastik ilaçların çoğu için bir sorun oluşturmaz. Ancak asparajinaz, sisplatin ve melfalan i.v. injeksiyondan sonra nisbeten sık bir şekilde ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi gibi tip I alerjik reaksiyonlara neden olurlar.

Diğer Toksik Tesirler

Antineoplastik ilaçların çoğunun yaptığı ve **sıklıkla görülen yukarıdaki yan tesirlerinden başka,** bazı ilaçların veya belirli ilaç gruplarının belirli organları zedelemesine bağlı toksik tesirler de vardır. Bunların başlıcaları ve onları nisbeten sık oluşturan ilaç örnekleri aşağıdaki gibidir: **nefrotoksisite** (metotreksat ve sisplatin), **kardiyak toksisite** (doksorubisin ve diğer antrasiklin türevleri, fluorourasil, siklofosfamid ve amsakrin), **hepatotoksisite** (metotreksat, fluorourasil, sitarabin, aklarubisin, asparajinaz ve merkaptopurin), **periferik nörotoksisite** (vinka alkaloidleri ve sisplatin), **santral nörotoksisite** (vinka alkaloidleri, fluorourasil, metoteksat ve siklofosfamid), **akciğer toksisitesi** (bleomisin, busulfan, mitomisin ve nitrozoüre türevleri) ve uzun süreli sıvı retansiyonu ve bacak ödemi (dosetaksel). Parantez içindeki ilaçlardan bazıları, belirtilen toksik tesirleri yüksek dozda verildiklerinde yaparlar. Antineoplastik ilaçların özel yan tesirlerine onlarla ilgili kısımda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Antineoplastik İlaçlarla İlgili Farmasötik Geçimsizlik

Antineoplastik ilaçlar sıklıkla, parenteral (intravenöz) sıvılar içinde (izotonik glukoz solüsyonu, fizyolojik salin vb. gibi) **i.v. infüzyonla** verilirler. Aynı solüsyon içinde diğer bazı ilaçlarla karışmaları çökmeye ve diğer geçimsizlik olaylarına neden olabilir. Bu ilaçların bir listesi Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde verilmiştir (bak. s. 1025).

Antineoplastik İlaçların Elleçlenmesi (manipülasyonu) ve Solüsyonlarının Hazırlanması

Ampul veya viyal (flakon) içinde toz halindeki antineoplastik ilaç müstahzarlarının steril, suda çözülerek hastaya uygulanmak üzere hazırlanması **(restitüsyon)** ve injektöre çekilmesi sırasında ve diğer şekillerde bunlara maruz kalan doktor, eczacı ve hemşirelerin ilaç veya ilaç solüsyonları ile temaslarını engelleyen önlemler almaları gerekir. Bu işlemler eğitimli personel tarafından, özel bir yerde ve koruyucu eldiven ve giysi giyilerek yapılmalıdır; gebe kadınlara yaptırılmamalıdır. Ayrıca antineoplastik ilaçların injektabl müstahzarları uygulandıktan sonra geri kalan ampul, viyal, şişe ve infüzyon takımlarının ellenmesi ve uzaklaştırılması konusunda da azami dikkat ve özen gösterilmesi gerekir. Bunlar yapılmadığı takdirde, ilgili sağlık personeli, sözkonusu ilaçların mutajenik, karsinojenik, embriyotoksik, teratojenik, fertiliteyi bozucu ve vezikan (kostik) etkileri başta olmak üzere akut ve özellikle kronik toksisiteye yol açan çeşitli zararlı etkilerine gereksiz yere maruz kalırlar. Bu önlemlerin alınması ve uygulanması konusunda hastane eczacılarına büyük sorumluluk düşer.

Antineoplastik ilaç preparatlarının intravenöz infüzyon için solüsyonlarının hazırlanması için Kayaalp (2001)'e bakılması tavsiye edilir (s.659).

II. ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

Antineoplastik ilaçlar genel etki mekanizmalarını veya kaynaklarını gözönünde tutarak altı gruba ayrılırlar: (i) Alkilleyici ilaçlar, (ii) Antimetabolitler, (iii) Vinka alkaloidleri ve diğer bitkisel kaynaklı ilaçlar, (iv) Sitotoksik antibiyotikler, (v) Sisplatin ve diğer platin türevleri, (vi) L-asparajinaz (Krisantaspas) (vii) Hormonlar ve hormon antagonistleri ve (viii) Çeşitli ilaçlar.

1. ALKİLLEYİCİ İLAÇLAR

Birinci Dünya Savaşı sırasında zehirli gaz olarak kullanılan ve ciltte toksik vezikül oluşturan kükürtlü hardal (sulphur mustard, dikloroetilsülfür, Yperite) maddesinin insanlarda lenfoid doku ve kemik iliğinde atrofi yaptığının saptanması, daha sonraki yıllarda **azotlu hardal (nitrogen mustard) bileşiklerinin** hem kimyasal savaş aracı olarak geliştirilmesine ve hem de deney hayvanlarındaki tümörlerde denenmesine yol açmıştır. Bu incelemeler sonunda 1948'de bir azotlu hardal olarak **mekloretamin** adlı ilk alkilleyici ilaç klinikte kullanılmaya başlandı ve böylece **modern kanser kemoterapisi** çağı açılmış oldu. Alkilleyici ilaçlar en uzun süreden beri kullanılan ilaçlar olmaları yanında, halen en fazla kullanılan antineoplastik ilaçlardır.

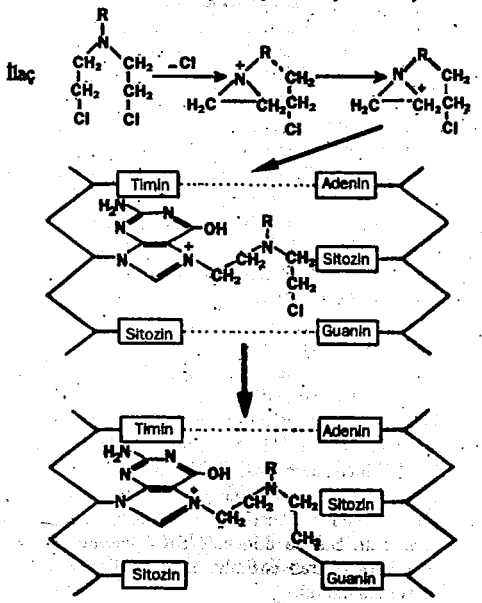
Alkilleyiciler, **döneme-özgü-olmayan tipte ilaçlardır.** Hücreleri hangi dönemde olurlarsa olsunlar etkileyebilirler; ancak hücreler G_1 ve S dönemlerinde, bu ilaçlara, diğer dönemlerde olduğundan daha fazla duyarlıdırlar. Bölünen hücrelerde sitotoksik etkileri çok belirgindir. İstirahat (G_o) dönemindeki hücrelerde yaptıkları sitotoksik etki bu hücreler bölünmeye başlayana kadar gizli kalır. Bu ara dönemde DNA üzerindeki bozukluğun, **DNA onaran enzimler** tarafından ortadan kaldırılması mümkündür.

Etki mekanizmaları: Bütün bu maddeler, ön-ilaçlardır. Bunların çoğu kanserli hücrede kendilerine uyan **etilenimonyum türevlerine** ve daha sonra pozitif yükle yüklü karbon içeren **karbonyum türevlerine** dönüşürler. Karbonyum iyonu, güçlü elektrofilik özelliği olan **reaktif bir metabolittir** ve negatif yükle yüklü nükleik asidlerin (özellikle DNA'nın) ve diğer makromoleküllerin içerdiği nükleofilik gruplara (amino, fosfat, tiyol, hidroksil, imidazol ve karboksil grupları gibi) kovalent bağla **irreversibl olarak** bağlanır. Sonuçta, bu makromoleküller alkillenmiş olur. Antineoplastik etkiden sorumlu olan, söz konusu aktif metabolitin, hücrenin DNA molekülüne kovalent bağlanmasıdır. Monofonksiyonel ilaçlar DNA'ya bir noktadan bağlanırlar; fakat alkilleyici kanser ilaçlarının çoğu **bifonksiyonel** niteliktedirler ve DNA çift-zincirine iki noktadan bağlanırlar. Bu iki nokta çift-zincirin, zincirlerinden her biri üzerinde ise zincirler-arası (interstrandal) bağlanmadan, aynı zincir üzerinde ise zincir-içi (intrastrandal) bağlanmadan söz edilir. Zincirler arası bağlanmaya **çapraz-bağlanma** adı da verilir. Bazen bifonksiyonel ilacın, daha doğrusu reaktif metabolitinin bağlandığı noktalardan biri DNA üzerindeki, diğeri ise histon proteini üzerindeki bir nükleofilik gruptur; o zaman, DNA-protein bağlanmasından söz edilir.

İster monofonksiyonel bir ilaç DNA'ya bağlansın, isterse çoğu zaman olduğu gibi, bifonksiyonel bir ilaç yukarıda belirtilen şekillerden biriyle bağlansın; alkilleme DNA'nın transkripsiyon ve replikasyonunu bozar veya olanaksız hale getirir. Terapötik dozlarda vücutta oluşan konsantrasyonlarda, karbonyum iyonu veya alkilleyici ilaçlardan oluşan benzeri reaktif metabolitlerin, DNA molekülü üzerinde sıklıkla bağlandıkları bir yer, bir purin bazı olan guanin'in 7 sayılı azot atomudur ve bu yerin alkillenmesi, DNA molekülünde **aşağıdaki üç önemli değişiklikten birine** yol açar:

(i) Guanin'in N'den alkllenmesi, bu maddenin 1 numaralı azot atomunun asiditesini artırır. Molekülde oluşan sözkonusu değişme, onun sitozin yerine timin ile baz çifti yapmasını teşvik eder (guanin normalde sitozin ile çift oluşturur). Alkilleyicilerin bağlanması sonucu **anormal baz çiftinin** oluşması, genetik kodun yanlış "okunması"na yani replikasyon ve transkripsiyon sırasında guanin'in adenin imiş gibi işlem görmesine veya okunmasına neden olur. Bu olay, yeni DNA zincirinde ve mRNA moleküllerinde önemli bozukluklara yol açar. (ii) Guanin'in imidazol halkası açılır ve böylece guanin parçalanır. Guanin ortadan kalkarak DNA zinciri buradan kırılmış olur. (iii) Hepsinden önemlisi, oluşan reaktif metabolit, iki ayrı zincirdeki guanin arasında köprü yapar (çapraz- bağlanma) ve bu durumda DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu mümkün olmaz (Şekil 36.3).

Bu ilaçlar protein ve enzimleri de alkilleyerek hücrelerde solunum ve ara metabolizmayı da bozarlar. Bunların hücrede oluşturdukları yapısal bozukluklar radyoaktif ışınlar ve X- ışınlarına maruz bırakılan hücrelerdekine benzer; o 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.



Şekil 36.3. DNA çift zincirinin polifonksiyonel bir ilaç tarafından etkilenmesi.
Üstte: Bisikloretilamin türevi bir alkilleyici ilacın etilenimonyum ve karbonyum türevlerine dönüşümü. **Ortada:** İlacın karbonyum türevinin DNA çift zincirindeki 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 zincirini, guanin bazı üzerinden alkillemesi (çapraz-bağlanma).

Antineoplastik ilaçların (fakat alkilleyicilerin değil) DNA molekülünü etkilemesinin, çapraz-bağlanmayı andıran, fakat esasında farklı olan bir şekli **intercalation'**dur. Bu olay, molekülü düzlem şeklinde olan ilaçlar veya metabolitler ile meydana gelir. Bu nitelikteki moleküller, DNA çift-zinciri içindeki birbirine bitişik iki baz-çiftinin arasına girerek ("arasına kaçarak") onlara reversibl şekilde süperimpoze olurlar. Ancak reversibl bağlanma, zamanla irreversibl bağlanmaya dönüşebilir. Aynı DNA çift-zincirinde birçok noktada olan intercalation komşu baz-çiftlerinin birbirinden uzaklaşmasına, zincirin uzamasına ve sarmallığının azalmasına yol açar. Sonuçta DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu inhibe edilir. **Ancak alkilleyici ilaçlar intercalation yapmazlar;** bu olayla DNA'yı bozan ilaçların örnekleri antrasiklin türevleri ile mitoksantrondur. Intercalation ile, bifonksiyonel alkilleme sonucu olaşan çapraz-bağlanma birbirine karıştırılmamalıdır.

Rezistans: Tedavi sırasında alkilleyici ilaçlara karşı rezistans oluşması seyrek görülen bir durum değildir. Bunlardan birine karşı rezistans kazanan tümör hücreleri, nitrozoüreler ve triazen türevleri hariç, **diğerlerine karşı da genellikle** rezistans kazanmışlardır. O halde çapraz-rezistans sorunu sıklıkla ortaya çıkar. Hücrede rezistans oluşması, esas itibariyle, ilaca karşı permeabilitenin değişmesine ya da hücrenin DNA dışındaki komponentlerinde ilacı bağlayan nükleofilik grupların (tiyol grupları gibi) miktarının artmasına bağlıdır. Antimetabolitlerden farklı olarak alkilleyicilere karşı rezistans yavaş gelişir; çok aşamalı mutasyon ile ilişkilidir.

Ortak farmakolojik özellikleri: Klinik belirti düzeyindeki belli başlı farmakolojik etkileri veya yan tesirleri şunlardır:

(i) **Kemik iliği ve lenfoid doku üzerinde süpresyon (baskılama)** 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 etkinliğin temelini oluşturur. Bu etkiler sonucu kanda lökosit, lenfosit ve trombositlerin sayısı azalır. Eritrositlerin ömrü uzun ve "turnover" hızı yavaş olduğu için kandaki sayılarında belirgin bir azalma çoğu zaman olmaz. Söz konusu etkilerin maksimuma erişme ve devam süreleri ilaçlar arasında farklılık gösterir. En kısa etki süresi olan siklofosfamid'dir (3 hafta). Mekloretamin ve nitrozoüre'lerin etki süreleri yaklaşık 6 haftadır. Kemik iliği, en fazla busulfana, etileniminlere ve nitrozoürelere, lenfositler ise bisikloretilaminlere (özellikle siklofosfamide) duyarlıdır. Sayılan ilaçlar içinde kemik iliğine en fazla toksik olanı **busulfan**'dır. Lenfositler busulfan, etileniminler ve nitrozoüreler tarafından fazla etkilenmezler; bu nedenle, sayılan üç ilaç türünün immünosüpresif etkinliği önemsiz derecededir. Alkilleyici ilaçlar içinde en fazla trombositopeni yapan busulfandır. Alkilleyicilerin bu etkileri nedeniyle, kullanılışları esnasında kan hücreleri sayımı düzgün intervallerle mutlaka yapılmalı ve ileri derecede bir lökopeni veya trombositopeni halinde ya ilaç kesilmeli ya da interval uzatılmalıdır. (ii) Bisikloretilamin türevleri ile nitrozoüreler sıklıkla **bulantı, kusma ve iştahsızlık** yaparlar. Emetik etkileri'nin mekanizması daha önce belirtilmiştir; intravenöz verildiklerinde daha fazla emetik etki yaparlar. Emezis çeşitli antiemetik ilaçlar tarafından önlenebilir. (iii) Barsak ve ağız mukozasında iltihap hali ve ülser **(mukozit)** oluştururlar; bu etkileri tek bir dozdan sonra görece kısa sürer. (iv) **Teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkileri** vardır. Gonadlar üzerinde de toksik etki yaparlar. (v) 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 (epiteli yıkıcı) bir etki oluşmaksızın rahatlıkla **ağızdan verilebilirler.** Bunlar arasında klorambusil, siklofosfamid, ifosfamid, dakarbazin, melfalan, busulfan, lomustin ve semustin bulunur. Siklofosfamid, ifosfamid ve dakarbazin **farmakokinetik anlamda da ön-ilaçtır.** Şöyle ki: karaciğerde karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından aktif metabolitlere dönüştürülürler; onlar da kanser hücresinde, daha önce sözü edilen reaktif metabolitlere dönüşürler. Bazı alkilleyici ilaçlar fazla labildirler; su ile temasa geldiklerinde birkaç dakikada reaktif metabolitlerine dönüşürler **(mekloretamin, tiotepa, karmustin** gibi). Bunların ağız yolundan veya doku içine verilmeleri olanaksızdır; sadece intravenöz yoldan ve genellikle dilüe edildikten sonra yavaş i.v. infüzyonla verilirler. Alkilleyici ilaçların bu yoldan verilişlerinde, bazılarında bulunan oldukça güçlü tahriş edici (vezikan) etkiye karşı tedbirli olunmalı ve ilaç solüsyonunun damar dışına kaçmasına engel olunmalıdır. İntravenöz verilişte tromboflebit de oluşabilir. Bu ilaçlardan bazıları kanserli olgularda plevra ve periton boşluğunda toplanan sıvı içine verilebilirler. Yüzeyel tümörlerde tümör dokusu içine de injekte edilebilirler. Ekstremitelerdeki neoplazmalarda intraarteriyel olarak kullanılabilirler.

Eliminasyon hızları ve diğer farmakokinetik özellikleri fazla değişkenlik gösterir. Nitrozoüreler dışında diğerleri SSS'ne girecek derecede liposolübilite göstermezler. **Nitrozoüreler** beyne önemli derecede girerler ve bundan dolayı redistribüsyon olayı (bak. 4. Konu) gösterirler; SSS'nin malign tümörlerine karşı kullanılabilen tek alkilleyici ilaç grubunu oluştururlar.

Sınıflandırılmaları

Alkilleyici ilaçlar kimyasal yapılarına göre 5 alt-gruba ayrılırlar:

1. Azotlu hardal'lar (bisikloretilaminler): Bunlar siklofosfamid, ifosfamid, mekloretamin (mustin), melfalan ve klorambusil'dir.

Siklofosfamid: Alkilleyici ilaçların en fazla kullanılanı bu ilaçtır. Hem i.v. ve hem de oral yoldan verilir. Karaciğerde etkin metabolitine **(fosforamid hardalına)** dönüşerek etkinlik kazanır.

Hem hematolojik ve hem de solid tümörlerin tedavisinde başarılı bulunmuştur. Kullanılış şekli ve yerleri Tablo 36.2'de gösterilmiştir. Siklofosfamid **güçlü immünosüpresif etkinlik** gösterir, bu özelliği nedeniyle romatoid artrit, Behçet hastalığı, çocukların nefrotik sendromu ve diğer bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılır (bak. 37. Konu).

En sık görülen yan tesirleri bulantı, kusma, diğer gastrointestinal bozukluklar ve kemik iliği depresyonudur. Bulantı ve kusma ilacın verilişinden en az 6 saat sonra başlar ve 4 saat kadar sürer. Kemik iliği depresyonuna bağlı lökopeni, ilaca başlandıktan genellikle 1-2

TABLO 36.2

Başlıca alkilleyici ilaçlar, dozları ve etkili oldukları tümör türleri

İlaç	Dos[1] i.v.	Dos[1] Oral	Kullanılış yeri[2]
AZOTLU HARDALLAR:			
Siklofosfamid (Endoxan)	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 (Leukeran)	–	Başlangıç: 0.1-0.2 mg/kg günde, 4-8 hafta, idame: 0.03-0.1 mg/kg	Kronik lenfositik lösemi, Hodgkin hastalığı, Hodgkin-dışı lenfomalar (lenfositik tipte olanlar). over kanseri.
Mekloretamin (Mustargen)	6-10 mg/m² (1-4 günde). İntrakaviter: 0.2-0.4 mg/kg		Hodgkin hastalığı (MOPP kombinasyonu içinde), Hodgkin-dışı lenfomalar
Melfalan (Alkeran)	–	6 mg/gün 2-3 hafta	Multipl myeloma
ETİLENİMİNLER:			
Aziridin (Tiotepa)	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/m² 21 günde	Over, meme, serviks, akciğer kanserleri ve lenfoma.
NİTROZOÜRELER:			
Karmustin (BCNU)	200 mg/m²		Hodgkin hastalığı, Hodgkin-dışı lenfomalar, primer beyin tümörleri, maliny melanoma.
Lomustin (CCNU)	–	130 mg/m² oral 6-8 haftada bir	Bundan önceki gibi (+ küçük-hücreli akciğer kanseri)
Semustin (metil CCNU)		200 mg/m²	Primer beyin tümörleri, mide ve kolon kanserleri
ALKİL SÜLFONATLAR:			
Busulfan (Myleran)	–	2.8 mg günde	Kronik myelojen lösemi, polisitemia vera.
TRİAZEN VE HİDRAZİN TÜREVLERİ:			
Dakarbazin (DTIC)	750 mg/m², 5 günde Melanoma: 20.45 mg/kg, 10 günde.	–	Hodgkin hastalığı (AGVD kombinasyonu içinde), maliny melanoma, yumuşak doku sarkomları.
Prokarbazin (Natulan)	–	100-200 mg/m²	Hodgkin hastalığı (MOPP kombinasyonu içinde).

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.**

hafta sonra en düşük değere iner. Trombositopeni ve bazı hastalarda alopesi de yapar. Kendine özgü bir yan tesiri, **steril hemorajik sistit**'tir (üroteliyal toksisite); bu durum, idrar içindeki ilaçtan ve onun 4-hidroksi metabolitinden, mesanede çok tahriş edici bir madde olan **akrolein** oluşmasına bağlıdır. Sistit zamanla fibrozise dönüşebilir. Mesane kanseri yaptığı bildirilmiştir.

Siklofosfamid'in **üroteliyal toksik etkisinin antidotu, mesna** (2- merkapto-etan sulfonat), ağızdan siklofosfamidden 2 saat önce veya i.v. injeksiyonla aynı zamanda verilir. 2 saat ve 6 saat sonra tekrarlanır. Dozu siklofosfamid dozuna göre saptanır. İntravenöz olarak uygulanan ve böbrekten atılan bu bileşik mesanede idrar içindeki akrolein ile kompleks yaparak onu inaktive ederler.

Mekloretamin: Alkilleyici ilaçların en eskisidir. Güçlü vezikan etkisi nedeniyle çok tahriş edici bir ilaçtır. Bu nedenle solüsyonunun hazırlanması ve uygulanması sorun yaratır. İntravenöz infüzyonla uygulanır. MOPP kombinasyonu içinde Hodgkin hastalığı tedavisinde kullanılır; ayrıca Hodgkin-dışı lenfomalarda yararlıdır. Son yıllarda özellikle kemoterapi ve/veya radyoterapi ile uzun süreli hastalıksız yaşam beklentisinin bu hasta gruplarında artmış olması ve bu hastalıkları nedeniyle mekloretamin kullanılan olgularda uzun dönemde myelodisplastik sendrom ve sonrasında akut myeloid lösemi gibi ikinci neoplazmaların gelişme sıklığının diğer olgulara göre belirgin oranda arttığının gösterilmesi ile bu ajanın kullanımı azalmıştır.

Klorambusil: Mekloretamin'in daha az toksik olan ve daha yavaş etki yapan aromatik bir türevidir. Aromatik halkanın elektron çekici özelliği nedeniyle, mekloretamin gibi vezikan değildir. Direkt tahriş edici etkisinin olmayışı nedeniyle ağız yolundan uygulanır. Vücutta **fenilasetik asid hardalına** dönüşür. Kullanılış yerleri ve dozu Tablo 36.2'de gösterilmiştir. **İmmünosüpresif ilaç** olarak da kullanılır.

Melfalan: Mekloretamin'in fenilalanin'li (aromatik) türevidir. **L-Sarkolizin** adı da verilir. Farmakokinetik ve fizikokimyasal özellikleri bakımından klorambusil'e benzer; onun gibi ağızdan kullanılır. Kullanıldığı neoplazma türleri Tablo 36.2'de gösterilmiştir.

İfosfamid: Siklofosfamid'in analogudur. Kemik iliği üzerindeki toksik etkisi siklofosfamidinkine göre azdır; fakat **ürotoksik etkisi daha fazladır.** Nefrotoksik etkisi de vardır. Siklofosfamidin kullanıldığı neoplazmalarda genellikle mesna ile birlikte kullanılır.

2. Etileniminler ve metilmelaminler: Bunlar **aziridin** (tiotepa, tiofosforamid) ve **altretamin** (heksametilmelamin)'dir.

Aziridin (Tiotepa): Trifonksiyonel bir alkilleyici ilaçtır. Vezikan değildir. İntravenöz uygulanır; plevral ve peritoneal malign efüzyonların içine (intrakaviter) ve mesane mukozasının yüzeyel tümörlerinde intravezikal olarak lokal uygulanır.

Altretamin: Ağız yolundan verilmek suretiyle diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen ilerlemiş over kanserlerinin tedavisinde kullanılır. Emetik etkisi güçlüdür, ayrıca nörotoksik etkinliği vardır.

3. Alkil sülfonatlar: Bu alt-grupta halen kullanılan tek bir ilaç (busulfan) vardır.

Busulfan: Ağız yolundan uygulanan bifonksiyonel bir alkilleyici ilaçtır. Geçmişte kronik myeloid löseminin tedavisinde tercih edilen ilk ilaçtı. Ancak kümülatif myelotoksik etkisi ve uzun süreli kemik iliği supresyonu yapıcı etkisi kullanımında önemli oranda güçlüğe yol açıyordu, bu nedenle günümüzde kronik myeloid löseminin tedavisinde dozu daha kolay titre edilebilen ve kümülatif toksisitesi az olan ilaçlar tercih edilmektedir. Bazı durumlarda myeloproliferatif hastalıkların da tedavisinde kullanımı mümkündür. Günümüzde ise özellikle allojeneik kök hücre transplantasyonu uygulanacak olguların hazırlama rejimleri içinde yer alır. Uzun sürede ve nadiren oluşan kendine özgü bir yan tesiri inatçı öksürük ve ilerleyen dispne'nin eşlik ettiği **kronik pnömonit**'tir (busulfan akciğeri sendromu).

4. Nitrozoüreler: Bunlar, kloroetil türevi nitrozoüreler olan karmustin (BCNU), lomustin (CCNU) ve semustin (metil CCNU) dur.

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 alkillerler, ii) DNA zincirleri arasına köprü kurarlar (bifonksiyonel alkilleme), iii) DNA zinciri ile proteinler arasında çapraz-bağ kurarlar, iv) DNA zincirini kırarlar ve v) Proteinleri karbamoyllarlar.

Nitrozoüreler fazla lipofilik bileşiklerdir. Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilirler. kan-beyin engelini geçip **SSS'ne sokulurlar.** SSS'nin malign tümörlerinde yararlıdırlar. Diğer alkilleyici ilaçlara oranla kemik iliğini daha fazla deprese ederler. Yaptıkları lökopeni 4-6 haftada, trombositopeni ise 3-5 haftada en düşük düzeye iner; sonra 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; vücutta çok çabuk metabolize edilir. Kullanılış yerleri ve dozu Tablo 36.2'de gösterilmiştir. Hepatotoksik potansiyeli vardır.

Lomustin: Ağız yolundan kullanılır; diğer özellikleri karmustininkilere benzer. Kullanılış yerleri ve dozu Tablo 36.2'de gösterilmiştir. Nörotoksik potansiyeli vardır.

Semustin: Lomustin'in metil türevidir. Onun gibi ağız yolundan kullanılır. Daha toksiktir. Kullanılış yerleri Tablo 36.2'de gösterilmiştir.

5. Triazen ve hidrazin türevleri: Bunlar bir triazen türevi olan **dakarbazin** ve bir metilhidrazin türevi olan

prokarbazin'dir. Kesin etki mekanizmaları belli değildir. Vücutta esas olarak serbest metil radikali salıveren bileşiklere dönüşmek suretiyle etkinlik kazandıklarına ve DNA moleküllerini esas olarak metillemek suretiyle sitotoksik etki yaptıklarına inanılmaktadır. Ayrıca, RNA ve dolayısıyla protein sentezini de bozarlar. Prokarbazin **kan-beyin engelini** kolayca geçer. Bu ilaç diğer hidrazin türevi ilaçlar gibi **monoamin oksidaz** enzimini inhibe eder ve bu nedenle bazı ilaçlarla istenmiyen etkileşme yapabilir (bak. 11. Konu). Dakarbazin ve prokarbazinin kullanılış şekli ve yerleri Tablo 36.2'de gösterilmiştir.

2. ANTİMETABOLİTLER

Neoplazmaların tedavisinde kullanılan antimetabolitler, DNA, RNA, proteinler ve diğer temel hücre komponentlerinin sentez zincirinin değişik basamaklarında **substrat veya koenzim** olarak rol oynayan çeşitli **doğal metabolitlerin analogları**dırlar; bu nedenle bu substratları kullanan enzimler üzerinde kendilerine özgü bağlanma noktalarına karşı onlarla yarışırlar ve onların bağlanmalarını inhibe ederler. Bazıları ise substrat ile katalitik noktaya karşı yarışmaya girmeksizin sadece düzenleyici doğal metabolit ile enzimin düzenleyici veya allosterik noktasına karşı yarışırlar. Diğer bazıları ise yarışma söz konusu olmaksızın aktif noktalara kovalent bağla bağlanarak, metabolit senteziyle ilgili bir enzimi irreversibl şekilde inhibe ederler.

Antimetabolitler, alkilleyici ilaçlar gibi sık kullanılan antineoplastik ilaçlardır. Etki mekanizmaları dışında, onlardan diğer önemli bir farkları, **döneme-özgü ilaçlar** olmaları ve çoğu kez çoğalma fraksiyonu yüksek tipteki tümörlere etkili olmalarıdır. En önemli toksik etkileri kemik iliği ve barsak mukozası epiteli üzerinde olanlardır. Fötusa, gebeliğin bütün dönemlerinde zararlı etki yapabilirler.

Antimetabolit tipindeki ilaçlar **üç alt-grupta toplanır**lar:

Folik Asid Antimetabolitleri

Bu grupta metotreksat (ametopterin) ve aminopterin vardır. İkincisi ilk çıkan antimetabolit ilaç olup bugün terkedilmiş durumdadır. Her iki ilacın da yapısı folik asidinkine çok benzer.

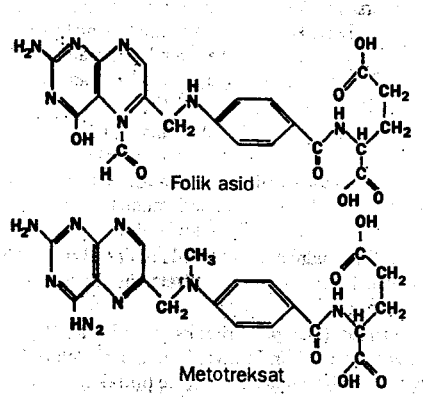
Metotreksat: Bu grubun halen kullanılan tek ilacıdır. Kimyaca folik asidin 4-amino, N^{10} - metil analogudur. Aşağıdaki mekanizma sayesinde DNA sentezini inhibe eder:

Vitamin şeklinde besinler içinde alınan folik asidin (folat'ın) vücuttaki yararlı şekli, **folinik asid ve diğer tetrahidrofolat türevi koenzimler**dir. Bu koenzimler, timidilatın, purinlerin, metionin ve glisin'in sentezinde rol oynayan **tek-karbon transferi reaksiyonları** için gereklidir. Folik asidin, dihidrofolat (FH_2) üzerinden tetrahidrofolat'a (FH_4'e) dönüşümü şu şekilde olur:

$$\text{Folik asid} \xrightarrow[\text{redüktaz}]{} \underset{\text{Folat}}{\text{Dihidrofolik asid}} \xrightarrow[\text{redüktaz}]{} \underset{\text{Dihidrofolat}}{\text{Tetrahidrofolat}}$$

Metotreksat, **dihidrofolat redüktaz** (DHFR) enziminin aktif noktasına sıkı bir şekilde (fakat kovalent bağla değil) bağlanarak enzimi inhibe eder. Tetrahidrofolat sentezinin inhibisyonu timidilat ve purin nukleotidlerinin (adenin ve guanin) biyosentezinin durmasına yol açar. Bu yapı taşlarının üretilmemesi hücre çoğalması için gerekli olan DNA ve RNA'nın sentezini ve enerji üretimi için gerekli ATP üretimini inhibe eder. Ayrıca FH_4'e dönüşemeden kalan FH_2, **dihidrofolatpoliglutamatlar** (FH_2Glu_n) ve **metotreksatın poliglutamat türevleri** (metotreksat Glu_n) adlı toksik inhibitör metabolitler şeklinde birikir; timidilat sentazın ve purin bazı sentezinde rol oynayan transformilaz enzimlerinin inhibisyonu, metotreksatın kendisinden çok adıgeçen iki poliglutamat metaboliti tarafından yapılır. Metotreksatın hücrelerdeki toksik etkileri dışardan ilaç olarak verilen **folinik asid** (N^5- formiltetrahidrofolat) tarafından antagonize edilir; folik asidin kendisi ise bu durumda tetrahidrofolat'a dönüşemediğinden antidotal etkinlik göstermez.

Metotreksat ağız yolundan mutad dozda (10 mg/m²) verildiğine tama yakın bir oranda absorbe edilir. Plazma proteinlerine nisbeten düşük bir oranda (% 50) ve zayıf bir şekilde bağlanır. Sulfonamidler ve salisilatlar, bu ilaçla birlikte verilirlerse bağlanma oranını azaltırlar ve metotreksatın toksisitesini artırabilirler. Metotreksat tümör hücrelerinde ve karaciğer ile böbrek hücrelerinde uzun süre bağlı kalır. Tümör hücrelerindeki bu durumun tedavi yönünden değeri vardır. Şöyle ki yukarıda belirtildiği üzere, antimetabolitler istirahat halindeki hücrelerde sitotoksik etki yapmazlar. Fakat bu durumdaki hücrede uzun süre kalan metotreksatın, latent sitotoksik etkisi vardır; hücre bölünmeye başladığı zaman bu etki belirgin hale geçer ve hücreyi öldürür. Standart doz uygulamalarında sinir sistemine ve BOS'a giremez ve terapötik konsantrasyonlara ulaşamaz; ancak yüksek doz uygulamalarında BOS'ta terapötik konsantrasyonlara ulaşıldığı bildirilmektedir. Meninjeal tutulum yapan tümörlerde tedavi için **intratekal** verilmesi gerekir. Böbreklerden itrah suretiyle elimine edilir; eliminasyon yarılanma ömrü 8 saat kadardır.



Şekil 36.4. Folik asid ile metotreksat arasındaki yapı benzerliği.

Metotreksat, kullanıldığı duruma göre değişen dozlarda verilir. Akut lenfositik löseminin idame tedavisinde düşük dozda (5-25 mg/m²) oral verilir. Haftada 2 kez 25 mg/m² i.m. veya i.v. injeksiyon suretiyle de verilebilir; aynı amaçla ayda bir, iki gün 175-525 mg/m² dozunda i.m. verilebilir. Ağır psöriyaziste **immünosüpresif olarak** haftada 5 gün ağızdan günde toplam 2.5 mg gibi düşük dozda veya haftada bir 10-25 mg i.v. verilir. Koryokarsinomaya karşı gün aşırı 1 mg/kg i.m. dört doz injekte edilir ve bu uygulama 3 haftada bir tekrarlanır. Osteosarkom, çocukluk çağı lösemileri ve Hodgkin-dışı lenfomaya karşı **kalsiyum folinat** ile birlikte yüksek dozda (100-12.000 mg/m² dozunda) 10-60 dakika süren i.v. infüzyonla 3 haftada bir verilir. İnfüzyonun sona ermesinden sonra 15 mg/m² kalsiyum folinat ağızdan 6 saatte bir 8 veya 10 kez verilir. Bu yaklaşıma kanser kemoterapisinde özel bir ad konulmuştur, **lökovorin (folinik asid) ile kurtarma** ("leucovorine rescue") denilir. Rasemik bir ilaç olan kalsiyum folinatın, sadece levo izomerinden oluşan **kalsiyum levofolinat** da klinik kullanıma girmiştir; aynı yerlerde yarı dozda kullanılır. Yüksek doz metotreksat belirgin nefrotoksik etki gösterdiği için uygulamadan önce hasta hidrate edilmeli ve idrar alkalileştirilmelidir. Kalsiyum folinat daha küçük dozda (gün aşırı 0.1 mg/kg i.m. gibi), metotreksatın düşük dozları ile yapılan uygulamalarda da onun toksisitesini azaltmak için kullanılabilir;ayrıca metotreksata bağlı intoksikasyonda kullanılır. Metotreksat menenjiyal lösemi veya lenfomaların profilaksisi ve tedavisi ve menenjiyal karsinomatozisin tedavisi için 12 mg/m² (maksimum 15 mg) **intratekal** injekte edilir; uygulama BOS'ta tümör hücresi kaybolana kadar 2-5 günde bir tekrarlanır ve BOS tümörden temizlendiğinde de iki doz pekiştirme uygulaması yapılır. Yukarıda sayılan tümörlerden başka, metotreksat meme, testis ve akciğer kanserleri, baş ve boyun kanseri ve mikozis fungoides'in tedavisinde de kullanılabilir.

Kemik iliği baskılanması, ağız ve barsak mukozasında ülserasyon en sık görülen yan tesirlerdir. Hepatotoksik ve nefrotoksik etkileri vardır; akciğerlerde infiltrasyon yapabilir.

Rezistans oluşması. Tümör hücrelerinde mutasyon sonucu dihidrofolat redüktazın (DHFR) metotreksata afinitesinin azalması, rezistans gelişmesinde rol oynar. Ayrıca DHFR geninin aşırı ekspresyona uğraması (gen amplifikasyonu) sonucu hücrede bol miktarda tetrahidrofolat oluşması da rezistansta rol oynar. Rezistan hücrelerde metotreksata afinitesi düşük DHFR mutantlarının oluştuğu da gösterilmiştir. Metotreksat, hücrelere folatı ve tetrahidrofolatı da taşıyan bir aktif transport olayı ile girer; mutasyon sonucu bu mekanizmanın bozulmasının da rezistansta rol oynadığı deneysel tümörlerde gösterilmiştir. Diğer bir rezistans mekanizması, kanser hücresinde toksik metabolit olan metotreksat Glu_n üretiminin azalmasıdır.

Purin Antimetabolitleri

Bu grupta 6-merkaptopurin (Purinethol) ve 6-tioguanin (Thioguanine) adlı ilaçlar vardır. Birinci ilaca yapı itibariyle benzeyen bir ilaç olan **azatioprin** antineoplastik değil, immünosüpresif olarak kullanılır (bak. 37. Konu).

6- Merkaptopurin (6-MP): Sitotoksik etki gösterebilmesi için hücre içinde, diğer purin bazı analogları ve purin nukleozid analogları gibi, nukleotid şekline dönüştürülmesi gerekir; bu nedenle ön-ilaçtır. Bu dönüşümü yapan hipoksantin-guanin-fosforibozil transferaz (HGPRT)'nin iyi bir substratıdır. Dönüşüm sonucu 6-tioinozin-5'-fosfat (T-İMP) (6-MP'nin nukleotid şekli) meydana gelir; bu ara ürün, doğal guanozin monofosfatı, difosfat haline getiren **guanilil kinaz** tarafından etkilenemediğinden hücrede birikir. T-İMP, antimetabolit özelliği nedeniyle, **doğal inozinat (inozin monofosfat, İMP)**'nin, adenin ve guanin nukleotidlerine dönüşümünü bloke eder. Ayrıca, "pseudofeedback" inhibisyon sonucu purin bazı biyosentezinin ilk basamağını bozar. Hücrede nukleotidlerin azalması, membranal glikoproteinlerin sentezini azaltır ve **membran permeabilitesinin artması** sonucu doğal guanozin difosfat türevlerinin hücre dışına kaçmasına neden olur. Sonuç olarak, 6-MP ve benzeri ilaçlar çeşitli temel etki mekanizmaları ile kanser hücresinde DNA ve RNA sentezini bozarak sitotoksik etki yaparlar.

Mide-barsak kanalından kısmen absorbe edilir (ortalama % 16), absorpsiyon derecesi bireyler arasında değişkenlik gösterir. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle eliminasyona uğrar; az bir kısmı değişmeksizin böbreklerden itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 20-60 dakikadır.

Karaciğerde, **ksantin oksidaz** enzimi tarafından **tiyoürik aside** dönüştürülür ve böbreklerden itrah edilir. Bu enzimin inhibitörü olan ve sözkonusu ilaca benzeyen **allopurinol**, 6-merkaptopurin'in inaktivasyonunu inhibe ederek etkinliğini artırır; bu nedenle iki ilaç kombinasyon halinde kullanılır. 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 fatal **hiperürisemiyi** önlemek için sıklıkla kullanılır.

6- Merkaptopurin ağızdan günde 75-100 mg/m^2 (2.0-2.5 i. ./kg/m^2) verilir. Genellikle bir siklus esnasında beş gün peşpeşe uygulanır. En önemli kullanılış yeri **lösemilerin idame tedavisi**dir. Aynı amaçla kullanılan kombinasyonlara dahil edilir. Bu ilaca karşı tümör hücrelerinde kazanılmış rezistans oluşabilir; bunun başlıca nedeni hücrelerde ilacı aktif şekli olan tiyoinozinat'a dönüştüren enzimin zamanla azalmasıdır. En önemli toksik tesirleri **kemik iliği depresyonuna** bağlı olanlardır. Ağız ve barsak mukozası epitelini de bozar.

Tioguanin: Sitotokik etki mekanizması 6-MP için daha önce açıklanana yakından benzer. Hücrede, 6-MP için belirtilen şekilde, aktif metaboliti olan 6-tioguanin-5'-fosfat (6-tioGMP)'ye dönüştürülür. Bu madde, 6-MP'den meydana gelen eşdeğeri olan T-İMP'nin yaptığına benzer bir şekilde, yaşamsal önemi olan çeşitli metabolik yolakları bozar. Ayrıca DNA ve RNA'nın yapısına katılır. Böylece tioguanin çeşitli mekanizmalarla sitotoksik etki yapar. Farmakokinetik özellikleri ve toksik tesirleri yönünden bundan önceki ilaca benzer. **Akut myeloid lösemi**de ağızdan verilerek remisyon indüksiyonu için kullanılabilir ve antrasiklin ve ara-C'den oluşan kombinasyon içinde üçüncü bir ilaç olarak eklenebilir. Sindirim kanalı mukozasında ona göre daha az toksiktir.

Fludarabin: Alkilleyici ilaçlarla yapılan tedaviye cevap vermeyen **B- hücreli kronik lenfositik lösemi**nin tedavisinde i.v. yoldan 28 günde bir 5 gün süre ile kullanılır. Bu indikasyonda tek başına en etkili ilaçtır. Yine kronik lenfositik lösemide birinci seçenek tedaviler arasında da yer alır. Benzer şekilde düşük "**grade**"li non-Hogdkin lenfomalarda da etkili olduğu bilinen bir ilaçtır. Akut myeloid lösemide de bazı protokollerin içinde özellikle ara-C modülatörü olarak yer alır. Bir adenin analogudur.

Rezistans oluşması: Hücrelerde 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 alkalin fosfataz düzeyinin yükselmesi, böylece fosfatlı doğal nukleotidlerin ve ilaçtan oluşan aktif nukleotidin hücredeki düzeyinin düşürülmesidir. Minör nitelikte başka mekanizmalar da rezistans kazanılmasında rol oynar.

Pirimidin Antimetabolitleri

Bu grupta 5-fluorourasil, sitarabin, gemsitabin, kladribin ve raltitreksed bulunur. Bu grup ilaçların antiviral etkileri de vardır ve pirimidin antimetaboliti olan idoksuridin sadece antiviral olarak kullanılır.

Fluorourasil (5-fluorourasil, 5-FU): Fluorlanmış bir pirimidin analogudur. Bazı tümör türlerinde hücrelerin, normal pirimidin bazı olan urasil'i normal vücut hücrelerine göre daha fazla kullandığının gözlemlenmesi üzerine sentez edilmiş bir ilaçtır. Vücutta **önce fluorouridilat'a** ve daha sonra bir dezoksinukleotid olan **fluorodezoksiuridilat'a** (5-fluoro-2'-dezoksiuridin 5'-monofosfat yani FdUMP'ye) dönüştürüldükten sonra etkinlik kazanır. Bu aktif metabolit, folatlı kofaktör olan N^{5-10} metilentetrahidrofolat ile birlikte **timidilat sentaz** ile üçlü kompleks yaparak birleşir ve onu inhibe eder. Bu enzimin katalize ettiği aşağıda reaksiyon böylece engellenmiş olur:

Uridilat (dUMP) + CH_3 ⟶ Timidilat (dTMP)

Timidilat (timin'in dezoksiribotid'i) oluşması azalınca, hücrede **timin sentezi** bozulmuş olur ve DNA sentezi duraklar. Fluorourasil, ikincil önemi olan diğer bir mekanizma ile de sitotoksik etki yapar. Fluorourasil'den vücutta oluşan fluorouridilat (FUMP), RNA yapısına katılır ve böylece RNA fonksiyonlarını, bu arada hücrede protein sentezini, bozar. Fluorourasil çoğalan hücreler üzerinde, istirahat halindekilere göre daha fazla sitotoksik etki yapar; fakat döneme-özgü olma özelliği diğer antimetabolit ilaçlarınki kadar belirgin değildir.

Mide-barsak kanalından biyoyararlanımı % 75'i geçmez ve değişkendir. Önemli ölçüde ilk-geçiş eliminasyonuna uğrar. Karaciğerdeki metabolizması doyurulduğundan büyük dozlarda biyoyararlanımı artar. Oral biyoyararlanımının değişkenliği nedeniyle, **ağız yolundan ziyade, i.v. injeksiyon veya infüzyon şeklinde** uygulanır. Eliminasyon yarılanma ömrü 0.3 saattir. Vücutta dağılımı iyidir; beyine ve BOS'a geçer.

Mutad dozu günde 425 mg/m^2'dir; i.v. injeksiyonla veya devamlı infüzyonla 5 gün verilir. Yüksek dozda (günde 800-1200 mg/m^2) 5 gün boyunca devamlı i.v. infüzyonla verilebilir. Beş günlük uygulamalar 3-4 haftada bir tekrarlanır. Bazı ilaçlar 5-FU ile birlikte kullanıldığında 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 adjuvant olarak kolon kanserinde 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 12-15 mg/kg/gün 5-FU veya daha az sistemik yan etkisi olması nedeniyle tercih edilen **fluoksuridin** (FudR) 0.2 mg/kg/gün 14 güne kadar varan sürelerde hepatik arter kateterizasyonu ile direkt olarak karaciğere uygulanabilir. Bu yöntem karaciğer dokusunda yüksek konsantrasyon sağlar; ilk geçişte eliminasyonu yüksek olduğu için ilacın az bir kısmı sistemik dolaşıma geçer.

Fluorourasil, bazı, özellikle epitelyal kökenli solid tümörlerin tedavisinde etkilidir. **Kolorektal kanser ve meme kanseri**nin adjuvant tedavisinde sıklıkla diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılır. Meme kanserinin adjuvant kemoterapisinde CMF kombinasyonu içinde ve **metastatik mide adenokarsinomu**nun palyatif tedavisinde FAM kombinasyonu içinde kullanılır (bak. s. 412). Ayrıca over, mesane, uterus serviksi, endometriyum, prostat, baş ve boyun, pankreas ve karaciğer kanserinin tedavisinde yararlı olabilir. Cildin bazal hücreli kanserinde ve baş-boyun bölgesindeki aktinik keratozlarda % 2-5 oranında ilaç içeren **merhem şeklinde** lokal uygulanır. Yine, 5-FU'in oral yolla kullanımı ile ilgili sorunları ortadan kaldıran ve ftorafur ile urasil kombinasyonu olan **UFT** de bir "5-FU ön-ilacı" olarak benzer endikasyonlarda kullanılmaktadır.

Duyarlı tümör hücreleri, fluorourasil'in sitotoksik etkisine **rezistans** kazanabilirler. Bunda çeşitli olayların rol oynadığı deneysel incelemelerde ortaya konulmuştur (ilacın aktif metabolitine dönüşümünün azalması, RNA'ya katılması için gerekli pirimidin monofosfat kinazın azalması, timidilat sentazın aşırı miktarda üretimi yani amplifikasyonu veya afinitesinin bozulması, tetrahidrofolatlı kofaktörün eksikliği vb. gibi).

Fluorourasil'in **başlıca yan tesirleri** gastrointestinal bozukluklar ve kemik iliği depresyonudur. Anoreksi, bulantı ve kusma en sık görülendir. Mukozit (stomatit, özofagofarenjit ve diyare), doz kısıtlayıcı yan tesirlerdir. Belirgin lökopeni yapabilir; trombositopeni genellikle belirgin olmaz. İntravenöz infüzyona başladıktan 48-72 saat sonra tehlikeli derecede **koroner spazmı**na neden olabilir; bu kalsiyum antagonistleri ile düzeltilebilir. Alopesi, onkolizis, dermatit, pigmentasyon el-ayak sendromu gibi cilt toksisitene neden olabilir. Somnolens, serebeller ataksi ve yukarı motor nöron belirtileri gibi nörotoksik yan tesirleri ve epitora, blefarit, konjonktivit, sikatrisyel ektropion, nazolakrimal kanal stenozu gibi **oküler toksisite** belirtilerine neden olabildiği bildirilmiştir.

Sitarabin (sitozin arabinozid, arabinozilsitozin): İçerdiği şeker bakımından anormal olan **sitidin analogu** bir nükleoziddir; şöyle ki riboz yerine arabinoz içerir. Pirimidin türevi doğal bir metabolit olan dezoksisitidin'e yapıca benzer. Sitarabin, vücutta dezoksisitidin kinaz ve diğer nukleotid kinazların ardışık etkimesiyle aktif metaboliti olan **arabinofuranozilsitozin trifosfat**'a (ara-CTP'ye) dönüşür. Bu metabolit DNA polimeraz α'yı inhibe eder ve ayrıca DNA onarımını da bozar. Sitarabin ve diğer sitidin analogları tümör hücresinin farklılaşmasını (diferansiyasyonunu) güçlü bir şekilde indükler (lösemik hücrelerde yaptığı gibi). Döneme-özgü bir ilaçtır; S dönemindeki hücreleri en fazla etkiler. Sitarabine karşı kanser hücrelerinde **rezistans** gelişebilir. Burada, ara-CTP'yi oluşturan kinazların (özellikle dezoksisitidin kinazın) azalması ve bu aktif metaboliti yıkan enzimlerin üretimin artması rol oynar. Sitarabin, mide-barsak kanalından yeterince absorbe edilmez. Karaciğerde inaktive edilir; eliminasyon yarılanma ömrü 2.5 saat kadardır.

Akut myeloid lösemide remisyon indüksiyonunda 12 saatte bir 100 mg/m^2 devamlı infüzyon veya 12 saatte bir 200 mg/m^2 i.v. injeksiyonla verilir. Yüksek doz uygulamasında, 2.000-3.000 mg/m^2 dozunda 12 saatte bir 1-3 saat boyunca i.v. infüzyonla 6-8 doz verilir. **Akut myeloid lösemi'de** remisyon indüksiyonunun yanı sıra pekiştirme (konsolidasyon) tedavisinde, kronik myeloid löseminin blastik krizi ve akut lenfositik lösemi ile bazı malign lenfomalarda **kurtarma (salvage)** tedavisi olarak kullanımı tavsiye edilmektedir. Sık olarak bulantı ve kusma oluşturur ve özellikle yüksek dozlarda ciddi mukozit ile konjonktivite yol açar. Kemik iliğini güçlü bir şekilde deprese eder; injeksiyon yerinde flebit yapar. Yüksek dozda hepatotoksik etkinlik gösterir, ayrıca serebeller ve serebral fonksiyonları bozabilir.

Gemsitabin: Lokal olarak yayılmış veya metastatik **küçük hücreli olmayan akciğer kanseri**nin ve **pankreas kanseri**nin tedavisinde i.v. kullanılır. Toksisitesi düşüktür.

Kapesitabin: Ağızdan verilen bir fluoropirimidin karbamat bileşiğidir. Paklitaksel veya antrasiklinlere refrakter meme kanserinde kullanılır. Bu endikasyonu dışında metastatik kolorektal kanserin tedavisinde de yeri vardır.

Kladribin: Saçaklı hücreli lösemi tedavisinde 7 gün süren i.v. infüzyonla kullanılır. Fazla myelotoksiktir.

Raltitreksed: Timidilat sentaz inhibitörüdür. Etkinliği bakımından fluorourasile benzer. Metastatik kolon kanserinin palyatif tedavisi için i.v. injeksiyonla kullanılır.

3. VİNKA ALKALOİDLERİ ve BİTKİSEL KAYNAKLI DİĞER İLAÇLAR

Bu grupta bulunan antineoplastik ilaçlar **Vinca rosea** bitkisinin dimerik alkaloidleri olan **vinkristin, vinblastin,** onun yarı-sentetik türevi olan **vindesin** ve **vinorelbin,** Podophyllum bitkilerinden elde edilen **podofilotoksin,** onun iki yarı-sentetik türevi olan **etopozid** ve **tenipozid** ile, Taxus türü bitkilerden elde edilen taksanlar olan **paklitaksel** ve **dosetakseldir.** Primer etkileri, mitozun metafaz döneminde, mikrotübüllerden ibaret olan **mitoz iğciklerinin oluşmasının önlenmesi**dir (etopozid ve tenipozid hariç) Mikrotübüllerin yapıtaşı olan **tübülin** moleküllerine bağlanarak onları çöktürürler ve mikrotübülleri oluşturmak üzere bir araya gelmelerini bozarlar. Sonuçta hücre bölünmesinin metafazda durmasına ve hücrenin ölümüne neden olurlar. Bu nedenle, **M dönemine-özgü** ilaçlardır. Bu ilaçlara **mitoz zehirleri, metafaz zehirleri veya iğcik zehirleri** gibi adlar da verilir. DNA sentezini veya yapısını bozmazlar. Nöronların mikrotübüllerinin oluşmasını da bozduklarından **nörotoksik tesirleri** de vardır. Fazla tahriş edici bileşiklerdir. Teratojeniktirler.

Vinblastin sülfat (Velbe): Ağız yolundan verildiğinde pek absorbe olmayan, uzun eliminasyon yarılanma ömürlü bir Vinca alkaloididir. Non-seminomatöz testis kanserinin tedavisinde sisplatin ve bleomisin ile kombi-

ne şekilde en tercih edilen ilaçtır. İlerlemiş Hodgkin hastalığının en tercih edilen iki kombinasyonundan biri olan **ABVD rejimi**nin bir öğesidir. Hodgkin-dışı lenfomalar, koryokarsinoma, meme kanseri, baş ve boyun kanseri, nöroblastoma, mikozis fungoides ve histiositozis X'e karşı da etkilidir. Haftada bir, başlangıçta 0.1 mg/kg i.v. verilir; sonra dozu artırılır. Daha uzun intervalle daha yüksek dozda da verilebilir. En sık oluşan **yan tesirleri** lökopeni (fakat trombositopeni ve anemi nadirdir), bulantı ve kusma, alopesi, periferik ve santral nöropatidir (mental depresyon, başağrısı ve konvülsiyonlar gibi).

Vinkristin sülfat (Oncovin): Diğer bir dimerik Vinca alkaloididir. **Vinblastin**'e yapıca çok benzer; farkı metil grubu yerine formil grubu içermesidir. Vinblastin gibi mitozu, metafazda durdurur; fakat antineoplastik **etki spektrumu oldukça farklı**dır. Döneme-özgü etki yapan diğer antineoplastik ilaçlarla tedaviden önce, tümör hücrelerini aynı döneme getirmek yani **senkronize etmek** için aynı kombine rejim içinde kullanılabilir. İlerlemiş Hodgkin hastalığı tedavisinde kullanılan ve yüksek oranda tam şifa sağlayan **MOPP ve ABVD kombinasyonları**nın bir öğesidir. Hodgkin-dışı lenfomalar, Burkitt lenfoması, nadir görülen pediyatrik solid tümörler (Ewing sarkomu, nöroblastoma, embryonal rabdomyosarkom), küçük hücreli akciğer kanseri, akut myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi, meme kanseri, serviks kanseri ve multipl myeloma'da da etkilidir. İntravenöz infüzyonla haftada bir 1.4 mg/m^2 (maksimum 2 mg) dozunda uygulanır. Vinblastin'in ve diğer birçok antineoplastik ilacın aksine, **kemik iliğini hafif deprese eder;** lökopeni yapabilir fakat, anemi veya trombostopeni yapmaz. Bu özellikleri nedeniyle myelotoksik etkili ilaçlarla kombinasyona elverişlidir. Doz-kısıtlayıcı en önemli toksik etkisi **periferik nöropati**dir. Hem somatik duyusal ve motor sinirleri ve hem de otonomik sinirleri bozar. Periferik nöropatinin ilk işareti Achilles tendonu refleksinin kaybolmasıdır. Olguların 1/5'inde alopesi yapar. Bulantı ve kusma nadirdir. Vezikan olması nedeniyle damar dışına kaçması ciddi sellülit ve nekroza neden olur. Flebit yapabilir.

Vindesin sülfat (Eldisine): Vinblastin'in yarı-sentetik türevidir. Etki mekanizması ve farmakokinetik özellikleri bakımından yukarıdaki iki Vinca alkaloidine çok benzer. Akut lenfoblastik lösemi, Hodgkin hastalığı, Hodgkin-dışı lenfomalar, meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve malign melanomaya karşı etkilidir. İntravenöz infüzyonla uygulanır. Yan tesirleri vinblastin'inkilere benzer; onun gibi belirgin myelotoksik etkisi vardır.

Vinorelbin: Yarı-sentetik vinka alkaloididir. Antrasiklin türevi içeren tedavi yaklaşımlarının yetersiz kaldığı **ilerlemiş meme kanseri tedavisi**nde yeni kullanılmaya başlanılmıştır. İlerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanserine karşı da kullanılır. Belirgin myelotoksik etkisi vardır.

Podofilotoksin: Podophyllum peltatum ve Podophyllum emodi bitkilerinin kurutulmuş kök ve rizomlarından elde edilen bir reçineden ibaret olan **podofilin (podofilum reçinesi)** içinde en az % 40 oranında bulunan polisiklik bir bileşiktir. Saf madde halinde değil, podofilum reçinesi halinde kullanılır. Podofilotoksin mitoz zehiridir. Barsak mukozası üzerinde çok belirgin tahriş edici etkisi vardır. Bir zamanlar ağız yolundan uygun dozda alınmak suretiyle pürgatif olarak kullanılmıştır. Halen % 25'lik solüsyon halinde **lokal** uygulanarak cilt kanserlerinin ve selim bir tümör türü olan kondiloma akuminata'nın tedavisinde kullanılır.

Etopozid (VP-16): Podofilotoksin'in yarı-sentetik **(epipodofilotoksin)** türevidir. **Mitoz zehiri değildir;** hücrenin siklusunu daha erken dönemde (geç S veya G_2 döneminde) durdurur. DNA kırıklarına ve başka şekillerde DNA hasarlarına yol açar. Oldukça lipofilik bir bileşiktir; gastrointestinal kanaldan yaklaşık % 50 absorbe edilir. **Küçük hücreli akciğer kanseri**ne karşı en etkili ilaçlardan biridir; küçük hücreli-olmayan tipte de etkilidir. Etkili olduğu diğer neoplazmalar non-seminomatöz testis kanserleri, Hodgkin-dışı lenfomalar, koryokarsinoma, akut myeloid lösemi ve nöroblastomadır. Bu tümör türlerinin dışında, primeri bilinmeyen metastatik tümörlerde ve çeşitli epitelyal tümörlerde kombine kemoterapi şemaları içinde yer alır. Günde 50-100 mg/m^2 dozunda beş günlük rejim halinde i.v. infüzyonla uygulanır; ağızdan da 3 haftada bir 50 mg/m^2/gün dozunda 14 gün süreyle verilebilir. Başlıca yan tesirleri kemik iliği depresyonu, lenfoid dokuda hipoplazi, bulantı ve kusma, alopesi, ateş, periferik nöropati, flebit, mukozit ve kardiyotoksisitedir.

Tenipozid: Podofilotoksin'in diğer bir yarı-sentetik türevidir. Yapısı, etkilediği dönem, etki mekanizması, farmakokinetik özellikleri ve toksisitesi yönünden etopozide benzer. Lenfomalar, akut lenfositik lösemi, nöroblastoma, beyin tümörleri ve mesane kanserine karşı etkilidir. İntravenöz infüzyonla uygulanır.

Taksanlar: Taxus brevifolia bitkisinden elde edilmiş olan taksan türevi kompleks diterpen esterleridir. Tedaviye ilk giren taksan grubu ilaç, **paklitaksel**'dir. Daha sonra **dosetaksel** tedaviye girmiştir.

Taksanlar, tümör hücrelerinde, tübülin sentezinin temel taşları olan oligomerik veya polimerik substratlara bağlanarak **tübülin polimerizasyonunu (sentezini) stimüle** eder (vinka alkaloidleri ise inhibe eder). Böylece taksanlar hücrede mikrotübül oluşumunu artırır. Ayrıca daha önce oluşmuş normal mikrotübüllere bağlanarak onları stabilize eder. Sonuçta **tübülin-mikrotübül dengesi**ni bozmak veya **fonksiyonel olmayan mikrotübül** sentezine neden olmak suretiyle sitotoksik etki yapar. **Paklitaksel,** sisplatinle kombine edilerek **primer over kanseri**nin tedavisinde, ayrıca, sisplatin içeren standart

tedaviye rezistan duruma gelmiş **metastatik over kanseri**nin ve antrasiklin türevi ilaç içeren standart tedaviye rezistans kazanmış metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Tümörün histolojisine göre değişmek üzere paklitaksel, 135-175 mg/m^2 üç veya yirmidört saatlik infüzyon tedavisi şeklinde 21 günde bir uygulanır. Platin bileşikleri dışında, **over kanserinde,** en yüksek oranda terapötik yanıt oluşturan ilaçtır (% 28). Görece toksik bir ilaçtır. Anafilaktoid nitelikte aşırı duyarlık reaksiyonu oluşturabilir; ağır reaksiyonu önlemek için paklitakselden önce bir glukokortikoid, klasik antihistaminik ve histamin H_2-reseptör blokörü ilaç kombinasyonu ile premedikasyon uygulanır. Doz kısıtlayan yan tesiri **myelotoksik etkisi**dir. Alopesi, periferik nöropati, kalpte iletim bozukluğu, kas ağrısı ve hafif bulantı-kusma yapabilir.

Dosetaksel, standard sitotoksik tedaviye rezistans kazanmış **ilerlemiş meme kanseri** tedavisinde i.v. infüzyonla kullanılır. Yan tesirleri paklitakselinkilere benzer; ayrıca **belirgin sıvı retansiyonu** ve bacak ödemi yapar, deksametason ile kullanımı önlenerilir.

Kamptotesin türevleri: Camptotheca acuminata bitkisinden elde edilen bir alkaloid olan kamptotesinin yarı-sentetik türevleri olan irinotekan ve topotekan **topoizomeraz I** enzimini güçlü ve selektif biçimde inhibe eder. Bu enzim DNA'nın replikasyonunda rol oynar. Enzimin inhibisyonu ile bu ilaçlar DNAreplikasyonunu önleyerek hücre çoğalmasını durdururlar ve sitotoksik etki yaparlar.

İrinotekan, fluorourasil tabanlı standart tedavi rejimlerinin yetersiz kaldığı **metastatik kolorektal kanseri**nin tedavisinde i.v. infüzyonla 6 haftalık sikluslar halinde (4 hafta boyunca haftada bir uygulama + 2 hafta ara) kullanılır. **Topotekan** ise, birinci sıra veya daha sonraki tedavinin yetersiz kaldığı **metastatik over** kanseri ve kemoterapiye dirençli küçük hücreli akciğer kanserinde ikinci basamakta i.v. infüzyon yoluyla kullanılır.

Her iki ilacın da doz kısıtlayıcı yan tesiri, **kemik iliği süpresyonu**'dur. Asteni, anoreksi, alopesi ve kolinerjik stimülasyona bağlı erken başlayan diyare yapabilirler. Ayrıca irinotekandan sonra geç başlayan şiddetli diyare gelişebilir.

4. SİTOTOKSİK ANTİBİYOTİKLER

Bu grupta çeşitli mikroorganizmaların kültürlerinden elde edilen antibiyotik niteliğinde antineoplastik ilaçlar bulunur. Bunlardan halen tedavide kullanılanlar, **antrasiklin türevleri (daktinomisin, daunorubisin, doksorubisin, epirubisin ve aklarubisin) ve ayrıca bleomisin, plikamisin ve mitomisin**'dir. Daktinomisin ve **antrasiklin türevleri** etki mekanizması bakımından benzerler; diğerleri farklı mekanizmalarla etki yaparlar. Sitotoksik antibiyotikler, mide-barsak kanalından pek absorbe edilmezler; **sadece parenteral** (genellikle i.v.) uygulanırlar. Bunların çoğu **radyomimetik etkinlik** gösterir; radyoterapi ile aynı zamanda kullanılmamalıdır, radyasyonun doku toksisitesini artırırlar. Sentetik bir madde olan **mitoksantron** da yapıca antrasiklin türevlerine benzediğinden bu gruba dahil edilmiştir.

Daktinomisin (aktinomisin D): Streptomyces parvullus'dan elde edilir. Molekülü, bir kromoforik trisiklik halka ile ona bağlı ve birbirinin aynı olan iki pentapeptid halkasından ibarettir (antrasiklin yapısı). DNA çift-zinciri içinde, komşu guanozin-sitozin baz çiftleri arasında enine yerleşmek suretiyle **intercalation** (bak. s. 394) yapar; böylece DNA sentezini (replikasyonu) ve mRNA sentezini (transkripsiyonu) bozar. **Dönem-özgü-olmayan** bir ilaçtır. Mide-barsak kanalından pek absorbe edilmez. Safra ve idrar içinde yavaş olarak itrah edilmek suretiyle elimine edilir. Gebeliğe bağlı koryokarsinoma, Wilms tümörü, testis tümörleri ve bazı sarkomlar gibi **solid tümörler**in tedavisinde kullanılır. Beş günlük rejim halinde erişkinlerde günde 500 µg, çocuklarda 15 µg/kg dozunda i.v. infüzyonla uygulanır. Kemik iliğini deprese eder. Bulantı ve kusma, diyare, ciltte döküntüler, hiperpigmentasyon, ağız ve barsakta ülser yapar. Tahriş edicidir. Teratojenik etkisi vardır. Bakteriyostatik etkisi de olduğundan bu ilacı alan hastalarda penisilin tedavisi yapılırsa, onun antibakteriyel etkinliğini azaltır.

Daunorubisin: Streptomyces peucetius'tan elde edilen **antasiklin türevi** bir antibiyotiktir. Kimyaca bir glikoziddir. Antineoplastik etki mekanizması daktinomisin'inkine benzer. Onun gibi DNA çift-zincirinde **"intercalation"** yaparak DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu bozar; ayrıca **topoizomeraz II**'ye bağlanarak DNA yarılması (cleavage) yapar. Döneme-özgü olmayan bir ilaçtır; ama S döneminde etkinliği en fazladır. Mide-barsak kanalından pek absorbe edilmez. Yavaş elimine edilir; metabolize edildikten sonra önemli ölçüde safra içinde itrah edilir. Etki spektrumu geniş olmakla birlikte daha çok **akut myeloid ve lenfositik lösemiler**in tedavisinde kullanılır. Daunorubisin + sitarabin ± tioguanin kombinasyonu akut myeloid löseminin tedavisinde tercih edilen kombinasyonlardan biridir. Daunorubisin 3 günlük rejim halinde günde 30 - 60 mg/m^2, en sık olarak da 45 mg/m^2 dozunda i.v. uygulanır; bu rejim 3-6 hafta ara ile tekrarlanır.

Doz-kısıtlayıcı yan tesiri **kemik iliği depresyonu**dur. Olguların % 80 kadarında alopesi yapar. Bulantı ve kusma oluşturur. Biri akut, diğeri ise geç başlayan ve yavaş gelişen (kronik) **iki tür kardiyotoksik etki**si vardır. Birincisi **EKG bozuklukları** ile kendini gösterir. İkincisi ise kümülatif toksisite sonucu oluşan doza-bağımlı ve kalp dilatasyonunun eşlik ettiği bir **kardiyomyopati**ye bağlıdır; tedavinin kesilmesinden 1-6 ay sonra bile ortaya çıkabilir. Kardiyomyopati, ventriküllerin kasılma gücünün ve ejeksiyon fraksiyonunun giderek ilerleyen bir şekilde irreversibl azalmasına neden olur; sonunda konjestif

kalp yetmezliğine götürür. Daunorubisin ve diğer antrasiklin türevlerinin **myokardda** yaptıkları akut ve kronik zedelenme **aşağıdaki temel toksik etkilere** bağlıdır: (i) antrasiklin'in myokard hücrelerinde aşırı derecede serbest oksijen radikalleri oluşturması ve bu radikalleri nötralize eden antioksidanları azaltması sonucu hücrede **oksidatif stresi** artırması, (ii) sarkolemmal sodyum/kalsiyum değiştokuşunun bozulması (özellikle akut kardiyotoksik etkide rol oynar) ve (iii) myokard hücrelerinin enerji metabolizmasının bozulması. Bu ilaçların yaptığı kardiyomyopatiyi önlemek için çeşitli ilaçlar (asetilsistein, dijital, E vitamini ve oksitetrasiklin gibi) denenmiş, fakat yeterli bir başarı sağlanamamıştır. Antrasiklinlere bağlı kalp yetmezliği **genellikle dijitale-rezistan**dır. Beta-1 reseptör blokörü metoprolol yararlı olabilir. Önlenmesi için daunorubisinin uygulanan toplam kümülatif dozu 550 mg/m²'yi geçmemelidir; aksi takdirde dilate kardiyomiyopati ve buna bağlı olarak da konjestif kalp yetmezliği riski artar.

Antrasiklin türevi ilaçların diğer yerlerdeki hücrelerde de sitotoksik serbest oksijen radikalleri oluşturması olasıdır. Bu olayın myokardı belirgin şekilde zedelemesinin başlıca **iki nedeni** vardır: **(i)** antrasiklin türevi ilaçların myokardda diğer dokulardakinden daha fazla toplanması ve serbest radikal üretiminin daha fazla olması ve **(ii)** myokard hücrelerinin bu radikalleri nötralize eden ("söndüren") katalaz ve superoksid dismutaz enzimlerinden görece fakir olması nedeniyle radikallere dayanıksız olması.

Daunorubisin ve diğer **antrasiklin türevleri çok tahriş edici**dir. İntravenöz injeksiyonlarından önce venaya uygun iğne veya kateter yerleştirilip fizyolojik bir sıvı ile infüzyon başlatılmalı ve sonra infüzyon takımının borusu için injeksiyon yapılmalıdır. İlaç solüsyonu damar dışına kaçarsa ağır doku zedelenmesi ve nekroz yapar. Teratojenik, mutajenik ve karsinojenik bir ilaçlardır.

Doksorubisin (Adriamycin): Daunorubisin'in hidroksi türevi olan ve aynı kaynaktan elde edilen diğer bir **antrasiklin** bileşiğidir. Aynı mekanizma ile antineoplastik etki oluşturur. Döneme-özgü-olmayan bir ilaçtır; fakat daunorubisin gibi, bu ilacın da S dönemindeki hücrelerde etkinliği en fazladır. Tümör hücreleri bu iki ilaca çapraz-rezistans gösterebilirler.

Mide-barsak kanalından pek absorbe edilmez. İntravenöz verilir. Dokulara fazla bağlanıp oradan yavaş salıverildiğinden, karaciğerde hızlı metabolize edilmesine karşın vücutta kalışı ve etkisi uzun sürer; büyük kısmı safra içinde itrah edilir. Karaciğer metastazı veya primer tümörü ya da diğer bir nedenle, karaciğer fonksiyonu bozulmuşsa eliminasyonu yavaşlar ve doz azaltılmazsa vücutta birikir. Hidroliz sonucu vücutta kısmen serbest kalan aglikon kısmı etkinlik göstermez.

Oldukça **geniş spektrumlu ve güçlü** etkili olmasının sağladığı üstünlük yanında, toksisitesinin de fazlalığı bir sakınca oluşturur. Genellikle kombinasyon içinde uygulanır. Başta meme ve özofagus kanseri, Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomalar, osteosarkom, Kaposi sarkomu ve yumşak doku sarkomları olmak üzere çeşitli tümörlerin (akut lenfositik ve myeloid lösemiler, Wilms tümörü, akciğer, mide, pankreas, mesane, prostat, over, endometriyum, serviks, tiroid, testis, baş ve boyun ve skuamöz hücreli cilt kanserlerinin) tedavisinde kullanılır. 60-75 mg/m² dozunda i.v. infüzyonla 3 haftada bir uygulanır. Başka uygulama şemaları da vardır.

Doksorubisin'in yan tesirleri daunorubisin'inkilerin aynıdır. Toplam kümülatif dozu 550 mg/m²'yi geçmemelidir; aksi takdirde kardiyomyopati ve ona bağlı akut konjestif kalp yetmezliği riski belirgin şekilde artar. Esasında, kümülatif doz 450 mg/m²'nin üzerine çıktığında hastaların % 10'unda konjestif kalp yetmezliğinin klinik belirtilerinin ortaya çıktığı bulunmuştur. Diğer risk faktörleri varsa (daha önce göğüs irradiyasyonu yapılması, 50 yaşın üstünde olma, önceden varolan kalp hastalığı gibi) bu sınır daha da düşürülür. Doksorubisin vezikan bir ilaçtır; ekstravazasyonu doku nekrozuna neden olur. Teratojenik, mutajenik ve karsinojeniktir. Doksorubisin **idrarı geçici olarak kırmızıya** boyar; bunun klinik önemi yoktur. Aynı durum daunorubisin verildiğinde de olur.

Epirubisin: Doksorubisin'in epimerizasyon türevidir **(epidoksorubisin)**. C-4 pozisyonundaki hidroksil grubunun konfigürasyonunun farklı olması ile ana bileşikten ayrılır. **Kardiyotoksisitesi** doksorubisin'inkinden **daha az**dır ve terapötik indeksi daha yüksektir. Büyük kısmı karaciğerde metabolize edilir ya da safra içine salgılanır. Karaciğer yetmezliği varsa dozu azaltılır. Terminal yarılanma ömrü (30 saat), doksorubisin'inkinden (43 saat) kısadır. **Doksorubisine-duyarlı tümör türleri**ne karşı kullanılır; ayrıca kolorektal kansere karşı da etkili bulunmuştur. Mutad dozu 75-90 mg/m²'dir; 3 haftada bir 3 - 5 dakika süren i.v. injeksiyon şeklinde verilir. Yan tesirleri kalitatif olarak doksorubisininkilere benzer.

Aklarubisin: Epirubisin gibi kardiyotoksisitesi azaltılmış yeni bir antrasiklin türevidir.

Mitoksantron (mitoxantron): Yapıca doksorubisine benzeyen sentetik bir antineoplastik ilaçtır.; koyu mavi renkli bir maddedir. Etki mekanizması tam belli değildir; DNA çift-zincirinde çapraz bağlanma yaptığı ileri sürülmüştür. Hem çoğalan ve hem de çoğalmasını tamamlamış hücreleri öldürür; **döneme-özgü-olmayan** bir ilaçtır.

Lokal olarak yayılmış veya metastatik nitelikteki **meme kanseri**nin tedavisinde kullanılır. Hormonal tedaviye yanıt vermeyen metastazlı prostat kanserinde prednizonla birlikte kullanılması kısıtlı bir palyatif etki yapar. İntravenöz injeksiyon veya infüzyonla, başlangıçta 12 mg/m² dozunda 3 haftada bir verilir. Kemik iliğini suprese eder. **Myokard** üzerinde toksik etkisi vardır, fakat doksorubisin've daunorubisininkine göre hafiftir. Sık görülen bir yan tesiri bulantı, kusma, stomatit ve alopesidir; bunlar da genellikle daha hafiftir. İdrarda mavi-yeşil pigment çıkmasına neden olur.

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, oldukça belirgin derecede **döneme-özgü** etkinlik gösterir. En fazla G_2 döneminde etkilidir. Geç G_1, erken S, ve M dönemlerinde de etkilidir. Mide-barsak kanalından pek absorbe edilmez. Parenteral uygulanır. Vücutta kolayca dağılır, fakat SSS'ne giremez. Cilt ve akciğer hariç, diğer dokularda çabuk inaktive edilir. Önemli ölçüde böbreklerden itrah suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2-4 saattir. Böbrek yetmezliği ve akciğer sorunu olanlarda dikkatli kullanılması tavsiye edilir.

Etki **spektrumu oldukça geniş**tir. Kombinasyon halinde, Hodgkin ve diğer lenfomalarda, testis tümörlerinde, cildin skuamöz hücreli kanseri, mesanenin yüzeyel kanseri, baş ve boyun kanserleri ve serviks kanserinde etkilidir. Hodgkin hastalığında kullanılan ve yüksek oranda tam şifaya neden olan **ABVD kombinasyonunun** öğesidir. Üstünlük teşkil eden bir özelliği kemik iliğinde yaptığı **supresyonun hafif olması**dır. Bu nedenle, kemik iliğini suprese eden antineoplastik ilaçlarla yapılan tedavi rejimleri sırasında, supresyonun geçmesi için bırakılan **intervalin ortasında** kullanılabilecek bir ilaçtır. İmmünolojik mekanizmaları inhibe etmez. Haftada 1 kez 10-20 ünite / kg 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 toksik etkisi akciğerde pnömonitis yapmasıdır. Bu durum akciğer fibrozisine dönüşebilir. **Akciğer komplikasyonu,** tedavi edilenlerin yaklaşık % 10'unda ortaya çıkar ve özellikle akciğer fonksiyonu yetersiz yaşlı hastalarda ölümle sonuçlanır. Hiperpigmentasyon, ciltte kalınlaşma, el ayası ve dirseklerde hiperkeratoz gibi **cilt lezyonları**na sıklıkla neden olmaktadır. Oldukça sık olarak bulantı, kusma, alopesi ve allerjik reaksiyon (ateş, üşüme-titreme, cilt döküntüleri ve anafilaksi) yapar. Bu ilacın yaptığı ateşe karşı aspirin etkilidir. Bleomisin uygulanan hastalar solunum testleri (CO diffüzyon testi) ile ve radyolojik açıdan izlenmelidir. Vezikan değildir. Gebelikte ve emzirme sırasında güvenliliği belli değildir. Anafilaktik reaksiyon yapabildiğinden tedaviye başlarken, ilacın ufak bir **test dozu**nda i.m. uygulanarak kişinin duyarlığı olup olmadığı saptanmalıdır.

Plikamisin (mitramisin): Glikozid yapılı kromomisin türü bir antibiyotiktir. DNA molekülüne sıkı bir şekilde bağlanır; fakat "intercalation" yapmaz. Esas olarak DNA'ya-bağımlı RNA sentezini inhibe eder. **Döneme-özgü-olmayan** etkili bir ilaç olmakla beraber, etkinliği S döneminde daha fazladır. Sadece embryonal hücreli testis kanserlerinin tedavisinde kullanılır; fakat bu indikasyonda sisplatin, bleomisin veya vinblastin kadar etkili değildir. İkinci sıra bir ilaçtır.

Mitomisin (Mutamycin): Diğer antibiyotik ilaçlara göre daha basit yapılı bir bileşiktir. Hücre içinde indirgendikten sonra etkinlik kazanır. DNA'yı çapraz-bağ yaparak alkiller ve onun sentezini bozar. Etkisi 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. Mide kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, kolorektal kanser, meme, serviks, mesane, pankreas ve özofagus kanserlerinde yararlıdır. Uzun süreli kemik iliği baskılanması ve mikroanjiopatik hemolitik anemi önemli yan etkileri arasında sayılabilir.

5. SİSPLATİN, DİĞER PLATİN TÜREVLERİ VE AMİFOSTİN

Yapısı bakımından diğer antineoplastik ilaçlara benzeyemeyen **organik platin türevi** (platin koordinasyon kompleksi) ilaçlardır. Sisplatin, kimyaca platin diamminodiklorür'dür. Sıvı ortamda platin elektrodlar aracılığı ile oluşturulan elektriksel alanın E. coli'nin çoğalması üzerindeki etkisini incelemek üzere yapılan deneyler sırasında, elektroddan sıvıya geçen platin türevlerinin antibakteriyel ve antineoplastik etki yaptıkları tesadüfen farkedilmiş ve bu gözlem sayesinde sisplatin bulunmuştur. DNA çift-zincirinde zincirler-arası ve zincir-içi **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. Plazma proteinlerine % 90 oranında ve kısmen irreversibl olarak bağlanır. Dokulara da bağlanır. Verilişinden sonra 4 ay süre ile böbrek dokusunda platin saptanabilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 60 saat kadardır.

Geniş spektrumlu bir antineoplastik ilaçtır. Non-seminomatöz testis tümörleri, ilerlemiş over kanseri, mesane, prostat, serviks, özofagus ve küçük-hücreli-olmayan akciğer kanserleri, baş ve boyun kanserleri, osteojenik sarkom ve nöroblastoma gibi **solid tümörler**in tedavisinde kullanılır. **Myelosüpresif etkinliği orta derecede** olduğu için kombinasyonlar için elverişli bir ilaçtır ve daha ziyade o şekilde kullanılır. Alkilleyici ilaçlar, antimetabolitler ve bazı bitkisel kaynaklı ilaçlarla **sinerjistik etkileşme** gösterir. İntravenöz infüzyon şeklinde tek gün 100 mg/m² dozunda veya 5 gün süreyle ve günlük 20 mg/m² dozunda uygulanır.

En ciddi yan tesirleri, doza-bağımlı olarak **akut tübüler nekroz** yapması ve ayrıca glomerüler filtrasyonu bozmasıdır. Hasta önceden hidrate edilerek diürez yaptırılırsa bu yan tesir önemli ölçüde önlenir. İlaç uygulandığı sırada ve uygulanmadan sonra, diürez saatte 150

ml'nin üzerinde olacak bir hızda hastalarda **i.v. sıvı ile güçlü hidratasyon** yapılmalıdır. Ayrıca diürezi artırmak için mannitol infüzyonu yapılabilir veya başka bir diüretik verilebilir. Aminoglikozid ilaçlar, sisplatin'in nefrotoksisitesini artırırlar. İç kulağı bozarak yüksek frekanslı seslere karşı sağırlık yapabilir (ototoksisite). Kemik iliği üzerindeki supresif etkisi diğer birçok antineoplastik ilacınkine oranla orta derecededir. Sık olarak doza-bağımlı **bulantı ve kusma** yapar. En fazla bulantı ve kusma yapan kanser ilaçlarından biridir; bu reaksiyon mutad fenotiazin türevi antiemetiklere iyi cevap vermeyebilir; bu durumda onlarla birlikte benzodiazepin türevi bir trankilizan verilmesi emezisi kontrol altına alabilir; diğer bir alternatif ondansetron veya benzeri bir ilaç ya da yüksek dozda metoklopramid injeksiyonudur. Onlarla birlikte deksametazon injeksiyonu antiemetik etkinliği artırır. Periferik nöropati yapabilir. Ateş ve hemoliz gibi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Hipomagnezemi ve buna bağlı hipokalsemi yapar; bunun sonucu tetani oluşturabilir. Hipomagnezemi i.v. magnezyum sülfat solüsyonu uygulanarak ortadan kaldırıldığında hipokalsemi de düzelir. 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 toksisitesi ile ototoksisitesi ve nörotoksisitesi **daha düşük olan** bir sisplatin analogudur. Myelosupresif etkisi sisplatininkinden fazladır; kan hücrelerinden özellikle trombositlerin düzeyini düşürür. Mutad dozu 360 mg/m^2'dir ve 28 günde bir i.v. infüzyonla verilir. İndikasyonu kısıtlıdır; daha önce yapılan kemoterapiden sonra **nükseden over kanseri**nin tedavisinde kullanılır.

Oksaliplatin: Toksisitesi azaltılmış daha yeni bir sisplatin analogudur. Metastatik kolorektal kansere etkili ilk platin türevidir ve bu indikasyonda üç hafta ara ile 4-5 gün i.v. infüzyonla kullanılır. Bu indikasyonda standart olarak kullanılan fluorourasil ile sitotoksik etkisi yönünden sinerjistik etkileşme gösterir. Nefrotoksik ve myelosupresif etki diğer iki platin türevininkine göre zayıftır. Kümülatif dozunu kısıtlayan başlıca yan tesiri **periferik duyusal nöropati**dir. Diyare, kusma ve bazen çizgili kas spazmı (larengospazm dahil) yapabilir. Karboplatin gibi, bu ilacın da eliminasyon yarılanma ömrü sisplatininkinden çok daha kısadır.

Amifostin: Sisplatinin ve benzeri ilaçların kümülatif **nefrotoksisitesini** ve over kanseri tedavisinde kullanılan sisplatin ve siklofosfamid kombinasyonunun **nötropeniye bağlı infeksiyon riskini** azaltmak için çıkarılmış bir **antidot**tur. Dokularda aktif serbest tiyol metabolitine dönüşür ve bu metabolit sisplatinden oluşan reaktif metabolitleri ve sisplatinin oluşmasına neden olduğu serbest radikalleri bağlayarak onları nötralize eder. Ön-ilaç olan amifostin'in aktif metabolitine dönüşümünü dokulardaki alkalin fosfataz katalize eder. Normal dokuda kanser dokusuna göre daha fazla alkalin fosfataz bulunması, pH'nin daha yüksek (alkalin) olması ve doku kanlanmasının daha iyi olması dönüşümün normal dokuda (örneğin böbrekte) daha fazla olmasını, fakat kanser dokusunda daha düşük düzeyde olmasını sağlar. Bu nedenle amifostin sisplatinin tümör dokusu içinde oluşturduğu reaktif metabolitlerle yaptığı antitümoral etkinliğini bozmaz. Ayrıca ilerlemiş over kanserinde sisplatin ve siklofosfamidin nötropenik etkisini azaltmak için de kullanılır. Adıgeçen kanser ilaçlarının verilişinden önce başlanmak suretiyle i.v. infüzyonla her seferinde 910 mg/m^2 dozunda bir kez kullanılır. Hipotansiyon, bulantı-kusma, sersemlik, üşüme-titreme, hapşırma, sıcak basması, alerjik reaksiyon ve hipokalsemi yapabilir.

6. L-ASPARAJİNAZ (KRİSANTASPAS)

E. coli ve Erwinia chrysanthemi kültürlerinden hazırlanan bir enzimdir. Asparajin amino asidinin, aspartik asid ve amonyak'a hidrolizini katalize eder. Böylece vücutta asparajin stokunu azaltır. Antineoplastik ilaç olarak geliştirilmesi, selektif etki yeri bulmak için tümöral hücrelerin biyokimyası üzerinde yapılan sistematik çalışmalar sayesinde olmuştur. Bazı tür lösemilerde malign hücrede aspartik asidi asparajine dönüştüren asparajin sentaz enzimi azaldığından, bu hücreler canlılıklarını korumak için gerekli asparajini kandan almak zorundadırlar. Asparajinaz, intravenöz yoldan injekte edilir ve plazma kompartmanı içinde günlerce yeterli düzeyde kalır. Bu süre içinde **plazmanın asparajini,** bu enzim tarafından aspartik aside dönüştürülerek ortadan kaldırılır. Bunun sonucu, yaşamları için kandaki asparajine bağımlı olan tümör hücreleri yok edilmiş olur. Asparajin tümör hücrelerine protein (dolayısıyla enzim) sentezi için gereklidir. Hücre içinde asparajin yokluğunda protein sentezi ve sonuçta DNA ve RNA sentezi yapılamaz. Asparajinaz **döneme-özgü** bir ilaçtır; etkinliğini G_1 döneminde gösterir. Normal doku hücrelerinden bazıları için de, tümör hücresi derecesinde değilse bile, asparajin gereklidir.

Asparajinaz, **akut lenfositik lösemi tedavisinde** remisyon indüksiyonununda veya relaps olgularda kullanılır. Ayrıca lenfoblastik lenfoma tedavisinde de yeri vardır. Diğer ilaçlara göre önemli bir üstünlüğü **kemik iliğini deprese etmemesi**dir. Genellikle prednizon ve vinkristin gibi diğer antineoplastik ilaçlarla kombine edilir. Bu ilacın kullanılışına, rezistans gelişmesi ve yan tesirlerine Kitabın 3. Baskısının 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 935). En sık görülen yan tesirleri pıhtılaşma faktörlerinin ve antitrombotik faktörlerin sentezinin inhibisyonuna bağlı **pıhtılaşma bozuklukları** (tromboz ve sonra kanama), pankreatit, insulin sentezinin bozulmasına bağlı hiperglisemi ve albümin sentezinin bozulmasına bağlı hipoalbüminemi ve alerjik ve anaflaktik reaksiyonlardır.

7. HORMONLAR VE HORMON ANTAGONİSTLERİ

Bazı malign tümörler, hücrelerinin proliferasyonu bir **hormon tarafından baskı altında tutulan dokular**dan kaynaklanır. Bunlar sözkonusu hormona bağımlı değil, fakat duyarlı olan tümörlerdir. İkinci bir tümör grubu, hücrelerinin proliferasyonu bir hormon tarafından inhibe değil, **stimüle edilen dokular**dan kaynaklanır. Bu durumlardan ilkinde antineoplastik ilaç olarak inhibe edici hormon veya benzeri kullanılır; örneğin bazı lösemilerde ve lenfomalarda glukokortikoidlerin, prostat kanserinde estrojenlerin ve kadınların meme kanserinde androjenlerin kullanılması gibi. **İkinci durumda** ise endokrin nitelikte olan **üç tür yaklaşım** sözkonusudur: (i) Tümör proliferasyonunu stimüle eden yani tümörün duyarlı olduğu hormonu salgılayan endokrin organ cerrahi olarak çıkarılır veya ışınlama ile yok edilir (meme kanserinde cerrahi olarak veya X-ışınları ile yapılan over ablasyonu ve prostat kanserinde aynı şekilde yapılan orşiektomi gibi). Bu işleme **cerrahi ablasyon** adı verilir. Endokrin bezin ablasyonu, o bezi selektif olarak tahrip eden ilaçlarla **kimyasal ablasyon** şeklinde de yapılabilir (adrenal korteks tümörlerinde mitotan veya aminoglutetimid kullanılması gibi). Bazı ilaçlar hormon sentez eden organ veya dokuda tahrip yapmadan sadece hormon sentezini inhibe eder; bunun örnekleri over ve diğer dokularda estradiol sentezini katalize eder aromatazı inhibe eden, formestan, anastrozol ve letrozoldur. (ii) Stimüle eden hormonun, primer tümör hücrelerindeki veya metastazlardaki reseptörlerini bloke eden **kompetitif antagonistleri** veya parsiyel agonistleri ile (estrojen reseptör antagonisti tamoksifen ve androjen reseptör antagonisti flutamid veya bikalutamid gibi) palyatif tedavi yapılır. Diğer bir antagonist türü **fizyolojik antagonistler**dir. (meme kanserine karşı kullanılan androjenik steroidler ve prostat kanserine karşı kullanılan estrojenik steroidler gibi). (iii) Tümörlü dokuyu stimüle eden hormonu salgılayan ön hipofiz hücrelerinde desensitizasyonla blok yapan ilaçlar (prostat kanserinde **GnRH analogları** gibi) uygulanır.

Hormon veya hormon antagonisti niteliğindeki antineoplastik ilaçlar sitotoksik etki değil, **sitostatik (çoğalmayı süprese edici) etki** yaparlar; bu nedenle uzun süre sürekli verilmeleri gerekir. Diğer tip antineoplastik ilaçlarla bunlar arasında çapraz-rezistans ilişkisi yoktur. Ayrıca hormonal ilaçların tümörde yaptıkları ufalma, diğer ilaçlara göre daha çabuk oluşur. Bu ilaçların yan tesirleri diğer ilaçlarınkine göre genellikle farklıdır. Bu elverişli özellikleri nedeniyle, hormon veya hormon antagonisti ilaçlar, **bazen diğer antineoplastik ilaçlarla kombine** olarak kullanılırlar ve başlangıç tedavisi için tercih edilirler. Hormon veya hormon antagonisti niteliğindeki ilaçlar aşağıda gösterilmişlerdir. Bu ilaçlar, indikasyon alanına giren tümörlerin tedavisinde yüksek doz düzeyinde kullanılırlar.

Glukokortikoid hormonlar: Lenfoid dokuda proliferasyonu inhibe ederler ve böylece **lenfolitik** etki yaparlar; ayrıca meşenşimal dokunun da proliferasyonunu engellerler. Glukokortikoidler, antineoplastik kemoterapide başlıca **aşağıdaki amaçlar için kullanılırlar:** (i) Hızlı gelişen lenfolitik etkileri nedeniyle, **çocukların** akut lenfositik veya akut farklılaşmamış (andiferansiye) lösemileri, Hodgkin hastalığı ve Hodgkin-dışı lenfomaların tedavisi ve myelomada tümörün küçültülmesi veya antineoplastik ilaç etkililiğinin arttırılması (erişkinlerin lösemilerinde etkililikleri düşüktür). (ii) Diğer ilaçların yol açtığı yan tesirlerin azaltılması (örneğin trombositopeniye bağlı hemorajide damar duvarı stabilizasyonu sağlanması veya kemoterapiye bağlı kusmalarda antiemetik ajanlar ile olan sinerjistik etkisi), (iii) Radyoterapiden sonra ve tanı anında tümörün yerleşim yeri açısından ödemin sorun yaratığı yapılarda (örneğin beyin ve yukarı mediyastinum gibi) **ödem oluşmasının önlenmesi veya ödemin giderilmesi,** (iv) Myeloma'ya veya bazı tümörlerin kemik metastazlarına bağlı **hiperkalseminin tedavisi** için yardımcı bir yöntem olarak, (v) Hipofiz ön lobunun frenlenmesi sonucu, meme kanserinin ve metastazlarının gelişmesinin yavaşlatılması, (vi) Adrenal korteks tümörlerinde aminoglutetimid'le yapılan "kimyasal adrenalektomi" sırasında bu ilacın etkililiğini azaltan, ACTH salgılanmasındaki artmanın önlenmesi veya meme kanseri için kullanılan aminoglutetimidin yaptığı glukokortikoid hormon eksikliğinin düzeltilmesi ve (vii) Diğer antineoplastik ilaçlardan bazılarının yaptığı anafilaktik reaksiyonları ve fibrozisi önlemek ve tedavi etmek.

Glukortikoidlerden antineoplastik tedavide en fazla kullanılan **prednizon**'dur, ancak diğer glukokortikoidler de kullanılabilirler. Antineoplastik tedavide bu ilaçları **yüksek dozda** kullanmak gerekir; örneğin prednizon günde ağızdan 50-100 mg dozunda, hatta bazen 200 mg dozunda uygulanır. Kortikosteroidlerin tümör tedavisinde yüksek dozda kullanılmaları **yan tesirlerin**in fazla sayıda ve belirgin derecede olmasına yol açar. Su ve tuz tutulması, hiperglisemi, 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: Estrojenik etkili hormonal ilaçlar postmenopozal meme kanseri ile prostat kanserinin tedavisinde kullanılırlardı; ancak ilk indikasyonda bunların yerini artık **selektif aromataz inhibitörleri** (bak. 82. Konu) ile tamoksifen ve ikincisinde GnRH analogları almıştır; estrojenler pek kullanılmazlar.

Projestinler: Projesteron-benzeri etkisi olan sentetik hormonal ilaçlardır. Antiestrojenik etkileri nedeniyle, **endometriyum kanseri**nin tedavisinde kullanılırlar. Endometriyumda estrojenler proliferatif etki yaptıkları halde, projestinler proliferasyonu inhibe ederler ve hücrelerin olgunlaşmasını teşvik ederler. Endometriyum kanseri oluşmasında aşırı estrojenik etkinliğin rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır. Meme kanserine ve prostat kanserine karşı kısıtlı bir etkinlik gösterebilirler. Hipernefromaya karşı projestinler etkili oldukları ileri sürülmüşse de bu indikasyondaki etkinlikleri şüphelidir. Kanser tedavisinde en sık kullanılan projestinler, ağız yolundan verilen **mejestrol asetat** ve i.m. uygulanan ve **medroksiprojesteron asetat**'tır (bak. 82. Konu). Bu iki projestin'in antiandrojenik etkisi de vardır.

Antiestrojenler: Bunlar hedef hücrelerde **estrojen reseptörlerini** kompetitif olarak bloke eden **tamoksifen sitrat** ve **toremifen** ile overde ve over-dışı dokularda (yağ dokusu gibi) androjenik nitelikteki estradiol prekürsörlerinin estradiole dönüşümünü katalize eden **aromatazı inhibe eden formestan, eksemestan, anastrozol** ve **letrozol**dur. Bunların farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri ile meme kanseri ve diğer kullanılış yerlerine 82. Konuda değinilmiştir.

GnRH analogları: Dekapeptid yapılı bir hormon olan GnRH **(gonadotropin salıverici hormon)**, hipotalamustan pulsatil bir şekilde salıverilir ve ön hipofize taşınarak oradan gonadotropinlerin (FSH ve LH) salıverilmesine neden olur (bak. 84. Konu). GnRH'ye luteninleyici hormon salıverici hormon (LHRH) adı da verilir. Uzun etki süreli **sentetik GnRH analogları** ilaç olarak uzun süre kullanıldıklarında başlangıçtaki geçici stimülasyondan sonra, gonadotropin salıveren hipofiz hücrelerinde **desensitizasyon** oluştuğundan, bu hücreler GnRH'ye cevap vermez olurlar. Sonuç olarak, erkeklerde gonadotropin salıverilmesi ve dolayısıyla testisten testosteron salıverilmesi durur. Prostat kanserinde kullanılışlarına ve diğer özelliklerine 84. Konuda değinilmiştir.

Antiandrojenler: Bunlar **siproteron asetat, flutamid, bikalutamid** ve **nilutamid**'dir. Hedef hücrelerde **testosteron reseptörlerini bloke ederek** testis veya adrenal kaynaklı androjenlerin hedef hücrelerdeki etkisini antagonize ederler. Son üçü non-steroidal yapılıdır. **İlerlemiş prostat kanseri** tedavisinde tek başlarına veya GnRH analogları ile tedavinin ilk haftasındaki alevlenmeyi önlemek için onlarla birlikte kullanılırlar. İçlerinde gravimetrik etki gücü en yüksek olan ve testosteron reseptörleri için en selektif olan nilutamiddir (bk. 81. Konu).

Mitotan (o, p'-DDD): İnsektisid bir ilaç olan DDT'nin iki klorlu türevidir. Adrenal korteks hücrelerinde selektif sitotoksik etki yapar. Sadece **adrenal kortekstinden kaynaklanan kanserlerde** veya bu yapının hiperplazisine bağlı Cushing sendromunun tedavisinde kullanılır. Ağız yolunda günde 4-8 g dozunda verilir. Tedavinin etkinliği idrarda günlük kortizol (hidrokortizon) itrahını izleyerek saptanır. Kortizol düzeyi düştükten sonra eksikliği gidermek için dışardan ilaç olarak **hidrokortizon** verilir. En önemli yan tesirleri cilt döküntüleri, diyare ve mental depresyondur.

Aminoglutetimid: Adrenal korteksinde kolesterolun pregnonolon'a dönüşümünü ve daha sonraki bazı sentez basamaklarını inhibe ederek oradan salgılanan **bütün hormonların** miktarını azaltır. Böylece, **"kimyasal adrenalektomi"** yapar; ayrıca korteks kaynaklı androstenedion'un periferde estrojenlere dönüşümünü inhibe eder. Adrenal korteks tümörlerine karşı aminoglutetimid ile yapılan tedavi, cerrahi hipofizektomi veya adrenalektomi kadar başarılı sonuç vermiştir. Ancak ön hipofiz üzerindeki feedback inhibisyonu azaltıp **ACTH salgılanmasını artırması** ve bu hormon tarafından ilacın kortekstekı etkisinin antagonize edilmesi nedeniyle, ön hipofiz kortikotrof hücrelerini baskılamak için **glukokortikoid ilaçlarla birlikte** uygulanması gerekir. Bu, sakınca yaratan bir durumdur.

Dokularda androstenedion'u estrojenlere dönüştüren aromatazı inhibe etmesine bağlı **antiestrojenik etkinliği** nedeniyle, estrojen-reseptörü pozitif olan metastatik postmenopozal meme kanserinin palyatif tedavisi için de kullanılır; ancak bu indikasyonda yerini daha az yan tesiri olan aromataz inhibitörü ilaçlar almıştır. Aminoglutetimid tedavisine cevap veren olguların oranı (yaklaşık % 50 dolayında), tamoksifene cevap verenlerin oranına yakındır. Orşiektomi ile birlikte ilerlemiş prostat kanserinin tedavisinde ikinci sıra ilaç olarak kullanılmıştır.

Trilostan: Adrenal kortekste 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz/delta 4-5 izomerazı inhibe ederek glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezini durdurur. Farmakolojik etki profili aminoglutetimidinkine benzer. Cushing sendromu, primer aldosteronizm ve post-menopozal ilerlemiş meme kanserinde ağızdan kullanılır.

8. DİĞER ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

Hidroksiüre (hidroksikarbamid): Yapıca üreye benzeyen bir ilaçtır. DNA sentezinin ön basamaklarında rol oynayan **ribonükleozid redüktaz** enzimini inhibe ederek dezoksinükleotid oluşumunu engeller. **S dönemine özgü** antineoplastik etki gösterir. **Kronik myeloid lösemide** kullanılır. Bu endikasyonu dışında polisitemia vera ve diğer myeloproliferatif hastalıklarda da yararlıdır. Ağız yolundan günde 20-30 mg/kg dozunda verilir. En önemli yan tesirleri kemik iliği süpresyonu ve sindirim sistemi ile ilgili olanlardır. Seyrek olarak bulantı, kusma, stomatit ve alopesi yapar.

Amsakrin (Amsidyl): Aminoakridin türevi bir ilaçtır. DNA molekülüne "intercalation" suretiyle girerek ve böylece yeni DNA sentezini inhibe ederek sitotoksik etki oluşturur. Esas olarak **döneme-özgü-olmayan** bir

ilaçtır. Erişkinlerde mutad ilaçlara cevap vermeyen akut myeloid lösemilerde remisyonun başlatılması için tavsiye edilmektedir. İntravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Doz-kısıtlayıcı yan tesiri kemik iliği süpresyonudur.

Altretamin: Diğer tedavi rejimlerinin etkisiz kaldığı **ilerlemiş over kanseri**nin tedavisi için kullanılan bir ilaçtır. Ağızdan verilir. Sık bulantı-kusma yaptığı için anti-emetik profilaksi ile birlikte uygulanır. Periferik ve santral nöropati de yapar. Böbrek ve karaciğeri bozabilir.

Pentostatin (2-dezoksikoformisin): Adenozin deaminazın güçlü bir inhibitörü olan bir nukleozid analoğudur; Streptomyces antibioticus'tan elde edilir. Purin metabolizması ile ilgili olan adıgeçen enzim bütün lenfoid hücrelerde bulunur; en yüksek düzeyde T hücrelerinde saptanmıştır. enzimin inhibisyonu sonucu tümör hücrelerinde biriken dezoksi-adenozin trifosfat (dATP) hücre proliferasyonunu inhibe eder. Özellikle **saçaklı hücreli lösemiye** karşı çok etkilidir.

Tretinoin: Güçlü bir A vitamini analogu (retinoid) dir. 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 ATRA, **akut promyelositik 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 akut myeloid lösemi tedavisindekinden belirgin olarak üstün bulunmuştur. Bu hastalıkta farklı kromozomlarda bulunan "promyelositik lösemi geni" ile "retinoik asid reseptör α geni", resiprokal translokasyon ile bir araya gelerek yeni bir füzyon geni oluşturmuşlardır. Myeloid dokuda retinoik asid reseptörleri yetersiz kaldığı için myeloid hücre olgunlaşması promyelosit evresinde durur. Bu şekilde akut promyelositik lösemi kliniği ortaya çıkar. İlaç şeklinde tretinoin verilerek yetersiz sayıdaki reseptörlerin daha fazla uyarılması bu bozukluğu gidererek promyelositlerin farklılaşıp olgunlaşmasını sağlar. Kanserde, zemindeki **genetik anomaliye yönelik bir tedavi** yaklaşımının başarılı olduğu bir durumu göstermesi açısından ATRA kullanımının önemi büyüktür.

İmatinib (Glivec): Özgül bir protein-tirozin kinazın inhibitörü olan bir ilaçtır. Yeni bir antilösemik etki mekanizmasının temsilcisidir. Kronik myeloid löseminin hızlı gelişme, blast krizi ve interferon-alfa refrakter kronik fazlarında ağızdan günde 400-800 mg verilir.

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. Yayınladığı **beta ışınları** ile hücreleri tahrip eder. Bu ışınlar doku içinde ortalama 2 mm'lik bir mesafeye kadar nüfuz ederler. ^{32}P'lı 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 milikürі 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. Foliküller içindeki kolloidde toplanır. Tiroid kanseri metastazları da aynı şekilde iyodu tutarlar. ^{132}I yayınladığı **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 indikasyonlarda ^{125}I de kullanılabilir (bak. 79. Konu).

Radyoaktif altın (^{198}Au): Metalik altının jelatin içinde kolloidal solüsyonu şeklinde hazırlanır. Radyoaktif yarılanma ömrü kısadır (yaklaşık 65 saat). Çocukların **beyin tümörlerinde intratekal** injeksiyon suretiyle kullanılır. Ayrıca, **plevra ve periton boşluklarında** metastaz sonucu oluşan sıvı toplanmalarında, bu boşluklar içine injeksiyon şeklinde lokal uygulanabilir. Yayınladığı **beta ışınları** ile hücreleri tahrip eder.

Yukarıda sayılan üç radyoaktif madde antineoplastik etkinliği olan beta ışınları yanında, gama ışınları (radyoaktif iyod ve altın) ve X-ışınları da (radyoaktif fosfat) yayınlarlar. Gama ışınları yayınlayanların uygulanması sırasında, sağlık personelini bu ışınlardan **koruyucu önlemler**in alınması gerekir.

Stronsyum 89: Multipl kemik metastazı olan prostat kanserinde radyoterapi yerine kullanılır; ağrıda geçici azalma sağlayabilir.

III. ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN UYGULAMALI FARMAKOLOJİSİ

Neoplastik hastalıkların tedavisinde **üç ana yaklaşım** vardır:

(i) Cerrahi girişim ile tümörlü doku veya organın çıkarılması **(ablasyon veya ekstirpasyon):** Bu, esas itibariyle hastalığın metastaz bulunmadığına inanılan başlangıç döneminde başvurulan ve aşağıda belirtilen diğer iki yaklaşımla kombine edildiğinde az sayıdaki bazı neoplazma türünde radikal tedaviye olanak verebilen en etkin tedavi yaklaşımıdır. **(ii) Radyoterapi:** Tek başına uygulandığında özellikle bazı tümör türlerinde küratif olabilir. Buna en iyi örneklerden biri erken evre Hodgkin hastalığıdır. Çoğu zaman diğer iki tedavi yönteminden biri veya ikisiyle birlikte uygulanır ve özellikle lokal kontrolün sağlanması açısından çok önemli bir tedavi yaklaşımıdır. **(iii) Antineoplastik ilaç** kullanılması.

Antineoplastik ilaçların kanser tedavisinde genel yerine ve ilaçla yapılan iki ana tedavi yaklaşımı olan **primer tedavi aracı olarak ilaç kullanılışı** ile **koruyucu (adjuvant) tedavi**ye bu konunun başlangıcında değinilmiştir (bak. s. 380-81). Neoplazmalar kemoterapiden etkilenme derecelerine ve dolayısıyla ilaçların objektif remisyon yapma oranlarına göre üç gruba ayrılırlar:

1. İyi yanıt veren kanserler (sağkalım uzatılır ve tam şifa mümkün): Çocukların akut lenfositik lösemisi, Hodgkin hastalığı, Hodgkin-dışı lenfomaların "intermediate grade" olan tipleri, non-seminomatöz testis kanseri, koryokarsinoma, yine pediatrik çağda Burkitt lenfoması, Wilms tümörü, embriyonal rabdomyosarkom, Ewing sarkomu. **2. Tedaviye orta derecede yanıt verenler (palyatif etki var ve sağkalımın uzatılması mümkün):** Akut ve kronik myeloid lösemi, Hodgkin-dışı lenfomaların "low grade" olan tipleri, mültipl myeloma, meme kanseri, küçük-hücreli akciğer kanseri, prostat, over ve endometriyum kanserleri, pankreas adacık hücreli kanseri, osteojenik sarkom ve nöroblastoma. **3. Kısmen veya minimal derecede yanıt veren kanserler (palyatif etki mümkün, sağkalımda minimal uzama veya hiç uzamama):** Mesane (ve renal pelvis ve ureterlerin) geçiş (transisyonel) hücreli kanserleri, küçük-hücreli-olmayan akciğer kanseri, serviks kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri, özofagus kanseri, baş ve boyun kanserleri, hepatoselüler kanser, melanoma, pankreas kanseri, renal hücreli kanser, yumuşak doku sarkomu (erişkin tipi), tiroid kanseri ve malign glioma. Bu listedeki kanserlerde kullanılacak ilaç ve kombinasyonlar tercih sırasına göre Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde gösterilmiştir (bak. s. 1067-72).

Malign hücreler, tıpkı bakteriler gibi, antineoplastik ilaçlara **rezistans** gösterebilirler. Rezistansın mekanizmalarına ve oluşmasının önlenmesine daha önce değinilmiştir.

Neoplastik ilaçlar genellikle **hücum tedavisi** şeklinde yüksek dozda bir veya birkaç günlük **kürler (rejimler)** halinde uygulanırlar. Kemik iliği üzerindeki supresyonunun geçmesi için kürler arasında genellikle **3-6 haftalık interval** bırakılır. Bu interval ilacın kemik iliği üzerinde yaptığı baskılanmanın süresine göre daha kısa veya daha uzun olabilir. Diğer ilaç türlerinin aksine bu ilaçların çoğunun kesintisiz olarak (örneğin her gün) verilmek suretiyle kullanılması (hormonal nitelikteki ilaçlar hariç) olağan değildir.

Bazı neoplastik hastalıklarda (özellikle lösemilerde) tedavi, **iki veya üç aşamada sürdürülür.** Birinci aşama **"iyileşmenin (remisyonun) başlatılması"** (remisyonun indüksiyonu), ikinci aşama **"iyileşmenin pekiştirilmesi"** (konsolidasyon, intensifikasyon) ve bazı malign hastalıklarda, örneğin akut lenfositik lösemide, üçüncü aşama **iyileşmenin idamesi"(remission maintenance)**'dir. Birinci ve ikinci aşamalarda hastalığa karşı etkin olduğu bilinen ilaçlar genellikle kombine halde kullanılırlar. Bu aşamalar genellikle hastanede uygulanır. Bundan sonraki aşamada kümülatif toksik etkileri daha düşük olan ilaçları belirli intervallerle uzun süre vererek, ilk aşamada elde edilen **iyileşme sürdürülmeye çalışılır.** Bazı malign hastalıklarda ayrıca **"profilaktik tedavi"** de söz konusudur; bu yaklaşımda amaç, remisyonun elde edildiği olgularda hastalık tanısına göre en sık nüks bölgesinin kemoterapi ve/veya radyoterapi ile bir anlamda korunmasıdır. Örneğin akut lenfositik lösemide hastalık nüksü sıklıkla izole olarak santral sinir sisteminde veya kemik iliği ile birlikte kafaya santral sinir sisteminde olur. Bu nedenle remisyon elde edilen olgularda intratekal kemoterapi ile birlikte kafaya radyoterapi uygulanarak koruma yapılır. Yine sınırlı evre küçük-hücreli akciğer kanserinde remisyon elde edildiğinde de 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 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 ekstirpasyon suretiyle **"debulking" ve "mobilizasyon"** yapılır (bak. s. 383).

İlaç Seçimi

Kanser kemoterapisinde ilaç seçimi, tümör türünün özgül ilaçlara **yanıt verirliği** hakkında daha önce kazanılmış ampirik deneyimlere ve çeşitli araştırma gruplarınca daha önce çok sayıda hasta üzerinde yapılmış olan klinik denemelerin sonuçlarına göre yapılır. Antibakteriyel kemoterapideki durumun aksine, rutin in vitro duyarlık testleri ile kanser hücresinin ilaçlara duyarlığını, önceden kestirmek birkaç istisna dışında kural olarak halen mümkün değildir. Tümörlerin ilaçlara yanıtının öngörülmesine ilişkin yaklaşımlara ileride kısaca değinilmiştir.

Bazı antineoplastik ilaçlar **geniş spektrumlu**durlar ve hematolojik veya solid birçok kanser türüne karşı etkilidirler; bunların örnekleri siklofosfamid, metotreksat, sisplatin, vinkristin ve doksorubisin'dir. Diğer bazıları ise kısıtlı sayıda indikasyonda kullanılan **dar spektrumlu** antineoplastik ilaçlardır. Spektrumun dar olmasının **en**

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. Diğer bir neden ilacın fazla toksik olmasıdır (mekloretamin ve plikamisin ile olduğu gibi). İlaç seçiminde; daha önceki bölümlerde belirtilen tümörle ilgili faktörler, özellikle çoğalma fraksiyonu, ilacın farmakolojisi ve farmakokinetiği ile ilgili faktörler, rezistans, hasta ile ilgili faktörler ve ilaçların yan tesirleri gözönünde tutulur.

Daha önce rezistans ile ilgili kısımda açıklanan nedenlerle kanser kemoterapisinde ilaçlar genellikle tek olarak değil, **kombinasyon şeklinde** kullanılır. Belirli kanser türlerinde kullanılan ilaçlar ve ilaç kombinasyonları ile tercih sıraları Kitabın önceki baskısında gösterilmiştir (bak. 7. Baskı. 1. Cilt, 36. Konu).

Antineoplastik ilaç kombinasyonları: Antineoplastik ilaçlar az sayıdaki belirli kanser türlerinde (jestasyonel koryokarsinoma ve Afrika Burkitt lenfoması gibi) tek başlarına kullanılırlar, kaldı ki bu tümörlerde de bugün için tercih edilen yaklaşım kemoterapi kombinasyonlarıdır. Daha önce açıklandığı gibi, tümör içindeki hücre popülasyonunun heterojenliği nedeniyle tek ilaç, duyarlı hücreleri öldürüp, rezistan hücre grubu üzerindeki baskıyı kaldırarak onların gelişmesine olanak sağlar. Ayrıca başlangıçta ilaca duyarlı olan tümör hücreleri ilacın veya doku hipoksisinin yaptığı mutasyon sonucu uygulama sırasında rezistans kazanabilir. Bu nedenle kanser kemoterapisinde ilaç kombinasyonu ile tedavi olağan bir yaklaşımdır; tek ilaçla tedavi olağan-dışı kabul edilir. Çok kısıtlı ölçekte uygulanan **tek ilaçla tedavinin iyi yönleri** şunlardır: (i) Daha az toksiktir. (ii) Fazla sayıda alternatif ilacın geriye kalmasına neden olduğundan, ileride gerektiğinde daha fazla sayıda ilacın denenmesine olanak bırakır. (iii) Sonucu daha iyi öngörülebilen bir tedaviye olanak verir. (iv) Daha etkin kombine tedavi rejimleri için yapı-taşı oluşturma ve ön bilgi sağlama özelliğine sahiptir.

Kombine tedavinin iyi yönleri ise şunlardır: (i) Başlangıçta daha güçlü bir hücum tedavisinde olanak verir. Bunun nedeni, kombinasyonun tümör hücrelerini daha yüksek oranda öldürmesidir. Oysaki tek başına verilen ilaçla, hücre öldürme oranını % 50'nin ötesine geçirmek, çok az sayıda ilaç için geçerlidir. 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 etkin olanlar seçilmelidir.

(ii) İlaçların tümör hücresini **öldürme mekanizmaları farklı** olmalıdır. Bunun yararı, tümör hücresinde rezistans gelişmesi olasılığının azaltılması ve terapötik etkinliğin potansiyalizasyonuna neden olunabilmesidir. Antineoplastik kombinasyonlarda genellikle **bir alkilleyici** (klasik alkilleyiciler, antibiyotik türü ilaçlar, sisplatin, dakarbazin ve prokarbazin gibi), **bir antimetabolit** ve **bir mitoz zehiri** bulunur. Lösemilerde ve lenfomalarda buna **glukokortikoid** bir ilaç (çoğu kez prednizon) da eklenir.

(iii) Her bir ilacın **toksisitesi,** özellikle doz-kısıtlayan toksisitesi, **aynı sistem üzerine olmamalı** (özel bir deyimle **binişik olmamalı**)dır. Bu durum her bir ilacın tam dozda verilmesine ve böylece güçlü bir kombine tesir elde edilmesine olanak sağlaması bakımından ve rezistans gelişmesini önlemek bakımından çok önemlidir. Vinkristin, bleomisin, altretamin, L-asparajinaz, kalsiyum folinat ile birlikte uygulanan yüksek doz metotreksat, glukokortikoidler ve diğer bazı ilaçların **kemik iliği üzerine toksik etkisi** pratik olarak yoktur; bu nedenle bu ilaçlar geleneksel myelosüpresif ilaçlarla **kombinasyona elverişlidir.**

(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 onunla başlanır (eğer tedavi edilecek tümör türünde etkili iseler alkilleyiciler ve nitrozoüreler gibi). Böylece mobilizasyon (rökrütman) ve "debulking" sağlanır (bak. s. 383) ve aynı siklus içinde daha sonra verilecek döneme-özgü ilaçlara duyarlık artırılır. Zamanlama ile ilgili diğer bir yaklaşım, myelotoksik ilaç dozları arasında kalan **istirahat döneminde,** bleomisin, vinkristin, prednizon veya yüksek doz metotreksat (kalsiyum folinatla birlikte) verilerek tümör proliferasyonunun **kesintisiz bir şekilde süpresyonu**dur. **Diğer sitokinetik düşünceler** de siklus içindeki ilaç sıralamasını etkileyebilir. Örneğin S dönemine (DNA sentez dönemine) özgü ilaçlar olan sitozinarabinozid ve metotreksatın, ilk dozlarının yaptığı DNA sentez süpresyonunun ardından yaklaşık 10 gün sonra belirginleşen restorasyon döneminde DNA sentezinde rebound bir artma meydana geldiği için, ikinci dozları o zaman verilirse daha fazla etki yaparlar. Ancak klinik tedavi sırasında sitokinetik parametreleri izlemek ve ona göre dakik bir zamanlama yapmak zordur.

(v) Sikluslar arasında mümkün olan **en kısa interval bırakılarak siklik uygulama tekrarlanmalıdır.** Tekrarlamanın ana nedeni ilaçların çoğunun fraksiyonel (eksponensiyel) nitelikte bir hücre ölümüne neden olmasıdır (Şekil 36.1). İnterval süresi, kombinasyona giren ilaçların toksisitesine **en duyarlı, dolayısıyla en fazla sorun oluştu-**

ran, organın (çoğu zaman kemik iliğinin) ilaçların yaptığı zedelenmeden **kurtulma süresi**ne göre ayarlanır. Kök hücre ransplantasyonu yapılması ve hematopoietik büyüme faktörlerinin (koloni stimüle edici faktörlerin) verilmesi myelotoksik ilaç içeren kombinasyonların siklusları arasındaki intervalin kısaltılmasına olanak 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 etkileşmeler**le ilgili bir kural, biri böbrekten itrah edilen ve diğeri nefrotoksik olan ilaçların kombine edilmesinden elverdiğince kaçınılmasıdır; eğer bunları kombine etmek zorunda kalınırsa böbrek fonksiyonu izlenmeli, nefrotoksik ilacı vermeden önce hasta hidrate edilmeli ve böbrekten itrah edilen ilacın dozu, olanak varsa plazma düzeyi ölçülerek, ayarlanmalıdır. **Biyokimyasal etkileşme** ile ilgili bir örnek: metotreksatın, fluorourasil'den en az 1 saat önce verildiğinde onun tümör hücresi içinde aktif nukleotid şekline dönüşmesini ve dolayısıyla etkinliğini artırmasıdır. Bunun tersi yapılırsa yani fluorourasil önce verilirse antagonistik etkileşme olur. Şöyle ki fluorourasil timidilat sentaz yolağını bloke eder ve böylece intraselüler folatların aktif tetrahidrafolat (THF) formunda birikmelerine yol açar; bu durumda dihidrofolat redüktazın metotreksatla inhibisyonu, hücre çoğalmasını engelleyemez. Önceden L-asparajinaz verilmesi de metotreksatın antineoplastik etkinliğini azaltır. Metotreksat sitozinarabizonid'in aktivasyonunu da artırır. Fluorourasil, folinik asid (5-formil THF) ile sinerjistik etkileşme gösterir. Şöyle ki folinat, fluorourasilin hedef enzimi olan timidilat sentaza bağlanmasını artırır. Estradiol, kendine duyarlı tümör hücrelerinde DNA sentezini artırarak onların döneme-özgü ilaçlara duyarlığını artırabilir.

TABLO 36.3
Lenfomalarda kullanılan kemoterapötik kombinasyonlarının siklus (tekrarlanma) süresi ve bireysel ilaçların zamanlaması

Kısaltılmış adı	İlaçlar	Günlük doz(mg/m²)	Kaçıncı günde verildiği	Siklus süresi (gün)
COPP	Siklofosfamid	650	1 ve 8	
(veya diğer adıyla	Vinkristin	1.4 (maks. 2 mg)	1 ve 8	
MOPP)	Prokarbazin	100 po	1 → 14	28
	Prednizon	100 po	1 → 14	
CHOP	Siklofosfamid	750	1	
	Doksorubisin	50	1	
	Vinkristin	1.4 (maks 2 mg)	1	21
	Prednizon	100 po	1 → 5	
CHOP-bleo	Yukarıdaki gibi + bleomisin	15	1 ve 5	
M-BACOD	Metotreksat	3000	14	
	Bleomisin	4	1	
	Doksorubisin	45	1	28
	Siklofosfamid	600	1	
	Vinkristin	1	1	
	Deksametazon	6	1 → 5	
	Kalsiyum folinat	25/6 saat	15	
MACOP-B		400	8,36 ve 64	
	Metotreksat	50	1, 15, 29, 43, 57 ve 71	Tek siklus
	Doksorubisin	350	1, 15, 29, 43, 57 ve 71	
	Siklofosfamid	1.4	8, 22, 36, 50, 64 ve 78	
	Vinkristin	75 (total)	po 1 → 63 (78. güne	
	Prednizon	10	kadar azaltılarak kesilir)	
	Bleomisin		22, 50 ve 78	
MOPP	COPP gibi, fakat siklofosfamid yerine:			
	Mekloretamin	6	1 ve 8	
ABVD	Doksorubisin	25	1 ve 15	
	Bleomisin	10	1 ve 15	28
	Vinblastin	6	1 ve 15	
	Dakarbazin	375	1 ve 15	
MOPP/APB	Mekloretamin	6	1	
	Vinkristin	1.4 (maks. 2)	1	
	Prednizon	40 po	1 → 14	
	Prokarbazin	100 po	1 → 7	
	Doksorubisin	35	8	
	Bleomisin	10	8	28
	Vinblastin	6	8	

1. Finley ve Fortner, 1992'den kısmen değiştirilerek alınmıştır. **İlk beş kombinasyon** Hodgkin-dışı lenfomalarda ve **son üçü** Hodgkin hastalığında kullanılır. İlaçların tümü yakını i.v. infüzyon veya injeksiyonla verilir. Ağızdan alınanlar po simgesi ile belirtilmiştir. Prednizon'un dozu total günlük dozu gösterir.

Yukarıdaki ilkelerin uygulanmasına ilişkin **somut örnek sunmak amacıyla**, MOPP (mekloretamin + vinkristin + prokarbazin + prednizom kombinasyonu) ele alınabilir. Bu kombinasyona giren ilaçların hepsi tek başlarına Hodgkin hastalığına karşı etkilidirler. Fakat her biri az sayıda hastada tam bir remisyon (düzelme) sağlayabilirler. Oysaki kombinasyonla hastaların yaklaşık % 80'inde tam remisyon elde edilir ve hastaların % 50'sinden biraz fazlasında tam remisyon kanserin eradikasyonu (kür) şeklindedir. Kombinasyona giren ilaçların etki mekanizmaları farklıdır. İlaçlardan sadece ikisinin doz-kısıtlayan toksik etkileri (mekloretamin ve prokarbazin'in myelotoksik etkileri) aynı yapı (kemik iliği) üzerindedir; diğer iki komponent (vinkristin ve prednizon) kemik iliğini süprese etmez.

Antineoplastik ilaç kombinasyonlarının **siklus süresi** ve siklus içindeki **ilaçların zamanlaması** hakkında bilgi vermek için Tablo 36.3'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 (akut myeloid lösemi).

iv) Cis-platin + 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).

Tümörün ilaçlara yanıtının öngörülmesi: Bu konuya Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1061).

İMMÜNOTERAPİ

Antineoplastik tedavi alanında **minör bir tedavi yaklaşımı**, vücutta kansere karşı immün savunma mekanizmasının güçlendirilmesidir. Bu, **aktif immünoterapi, pasif immünoterapi veya 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'sı, 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 anti-idiyotip antikorlarla tedavi denenmektedir. Tümör hücresine özgü monoklonal antikorları, ilaç moleküllerine bağlamak suretiyle ilacın selektif olarak tümör dokusunda toplanmasına yönelik araştırmalar halen klinik-öncesi aşamadadır. Kanser immünoterapisinde **denenmekte veya kullanılmakta olan bazı biyolojik maddeler** aşağıda belirtilmiştir.

Biyolojik Yanıt Modifiye Ediciler ve Diğer İmmünoterapötikler

Sitokinler ve antikor konjügatları gibi immünoterapötiklerin bazıları kanser tedavisinde kullanılmak üzere bazı ülkelerde ruhsatlandırılmıştır ve diğerleri araştırma ilacı olarak denenmektedir.

Sitokinler: monositler, makrofajlar ve lenfositler tarafından salgılanan ve immün sistem hücrelerinin proliferasyonunda ve farklılaşmasında rol oynayan ve hücrelerarası iletişimi sağlayan maddelerdir. 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 s. 390'da 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 α-2a ve α-2b alt-tipleri belirli kanser türlerinde kullanır. Yapıca, aralarında bir amino asid 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, **erişkinlerin saçaklı hücreli lösemisi**nin tedavisinde kullanılır; bu indikasyonda terapötik etkinliği güçlüdür (söz konusu hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekte ve erişkinlerdeki lösemi olgularının yaklaşık % 2'sini oluşturmaktadır). Ciltaltı veya i.m. injeksiyonla günde 3 milyon ünite dozunda veya daha fazla verilir. Kronik myelositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, Hodgkin-dışı lenfoma ve cilt T hücresi lenfoması gibi hematolojik neoplazmalarda ve malign melanom, multipl myelom, AIDS ile birlikte gelişen Kaposi sarkomu, renal hücreli kanser ve karsinoid tümör gibi solid tümörlere etkili bulunmuştur. İnterferon -alfa'nın hematolojik neoplazmalardaki etkinliği genel olarak kanıtlanmıştır. Condylomata acuminata içine haftada üç kez 1 milyon ünite injeksiyonu üç haftalık uygulamadan sonra tümörü ufaltır. İnterferon-alfa-2a'nın eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 5.1 saattir. Kullananların yaklaşık % 90'ında influenza-benzeri yan tesirler (üşüme-titreme, eklem ağrısı vb. gibi) yapar. Diğer yan tesirleri 34. Konuda belirtilmiştir.

Saçaklı hücreli lösemide 1 yıllık uygulama sonunda %90'lara varan yanıt ortaya çıkmaktadır. Kronik myelositik lösemide 3-5 MU/m^2 dozlarda, günlük kullanımı olguların %60-80'inde hematolojik tam yanıt, %20-30 kadar olguda da major sitogenetik yanıt sağlar ve 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 lenfositlerinin proliferasyonunu sağlayan 15 kilodalton molekül ağırlığında bir protein (lenfokin) dir. İlk bulunduğu zaman T hücresi aktivasyon faktörü adı verilmiştir. **Yardım-edici (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 niteliksiz ("null") lenfositleri, **lenfokinle aktive edilmiş öldürücü** (lymphokine-activated killer) **hücreler**'e dönüştürür; bu hücreler doğal öldürücü hücrelerin yıkamadığı tümör hücrelerini de yıkabilir.

IL-2'nin etki yerlerinden biri olan NK hücreler, periferik kanda mononükleer hücre popülasyonunun % 10-15'ini ve total akyuvarların % 5-8'ini teşkil ederler; kandaki sayıları T hücrelerininkinden az, B hücrelerininkinden fazladır. 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 salgılarlar. Normal hücrelere dokunmazlar. **Olağan hedef hücreleri,** malign değişmeye uğramış hücreler ve virüsle infekte hücrelerdir. Bu nedenle malign transformasyon ve metastaz odaklarını yok etmek için **immün-gözetim** ("immune surveillance") **görevi** yaparlar ve virüs infeksiyonlarına karşı immün reaksiyonun önemli bir öğesini oluştururlar.

DNA rekombinasyonu teknolojisi ile elde edilen **aldeslökin** (rekombinant IL-2) halen **metastatik renal hücreli kanser ve metastatik malign melanom**da kullanılır; 30.000-100.000 ünite/kg dozunda 8 saat ara ile i.v. injekte edilir. Optimal tedavi süresi 5 gündür. Bu şekildeki uygulamalar dışında 5 günlük 18 MU/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** (capillary leak syndrome) yapmasıdır; bunun belirtileri hipovolemi, hipotansiyon ve akciğer ve diğer dokularda ödemdir. Ayrıca prerenal azotemiye, solunum sıkıntısı (respiratuvar distres-ARDS) sendromuna ve bazen kritik organlara aşırı lenfosit infiltrasyonu sonucu onların fonksiyonunun bozulmasına neden olur.

Otolog LAK hücresi + aldeslökin injeksiyonu: Hastadan yinelenen lökaferezis (lenfositaferezis) ile alınan lenfositler vücut dışında, aldeslökin ile inkübe edilerek LAK hücrelerine dönüştürülür. Önce 5 gün, hastaya IL-3 injekte edilir, sonra taze hazırlanan LAK hücreleri aynı süre i.v. infüze edilir. Birlikte 15 günlük uygulama da yapılabilir. Klasik tedaviye yeterli **yanıt vermeyen metastatik solid tümörlerin** tedavisinde "kurtarıcı" olarak denenmektedir. Bir **adoptif immünoterapi** yöntemidir. Görece toksik bir uygulamadır. Ağır sıvı retansiyonu ve tehlikeli derecede akciğer ödemi yapabilir.

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 vermek suretiyle uygulanır.

Rituksimab: B hücre işareti olan CD20'yi taşıyan Hodgkin-dışı lenfomalarda özellikle düşük "grade"li foliküler lenfomalarda etkilidir. Kemoterapiye yanıt vermeyen ilerlemiş foliküler lenfomanın tedavisinde kullanıldığında %40-50'lere varan yanıt oranları bildirilmektedir. İnfüzyonla kullanılır. İnfüzyon sırasında aşırı sitokin salıverilmesine bağlı ciddi anafilaktoid reaksiyona neden olabilir. Resüsitasyon olanağı olan yerlerde uygulanması gerekir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ[1]

1. ALKİLLEYİCİ İLAÇLAR:

a) Mekloretamin (mustin) müstahzarı:
- Mustargen (MSD, A.B.D.): 10 mg kuru toz halinde ilaç içeren viyal. 5 Viyal/kutu.
- Caryolysine (R. Bellon, Fransa) : 10 mg kuru toz halinde ilaç içeren ampul. 6 Ampul/kutu.

b) Siklofosfamid müstahzarları:
- Endoxan Enjektabl (İ.E.): 200 mg'lik, 500 mg'lik ve 100 mg'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (üçü de).
- Endoxan Draje (İ.E.): 50 mg'lık draje. 50 Draje/kutu.

c) Klorambusil müstahzarları:
- Leukeran (GlaxoSmithKline): 2 mg'lık ve 5 mg'lık tablet. 25 Tablet/şişe (ikisi de).

d) Melfalan müstahzarları:
- Alkeran Tablet (GlaxoSmithKline): 2 mg'lık ve 5 mg'lık tabletler. 25 Tablet/şişe (ikisi de).
- Alkeran Flakon (GlaxoSmithKline): 100 mg kuru toz halinde ilaç içeren viyal + 1 ml çözücü ampul + 9 ml diluent ampul. 1 Takım/kutu.

e) İfosfamid müstahzarları:
- Holoxan (İ.E.): 500 mg'lık, 1 g'lık ve 2 g'lık viyaller. 1 Viyal/kutu.

f) Aziridin (tiotepa) müstahzarları:
- Thiotepa (Cyanamid-Lederle, Almanya): 15 mg'lık viyal. 10 Viyal/kutu.

g) Busulfan müstahzarları:
- Myleran (GlaxoSmithKline): 100 mg kuru toz halinde ilaç içeren viyal (+ 3 ml çözücü). 1 Viyal/kutu.

h) Karmustin müstahzarları:
- Nitrumon (Çetin İ.E.Dep.):100 mg'lık viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü).

i) Lomustin müstahzarları:
- Belustine (R.P.): 40 mg'lık kapsül. 20 Kapsül/kutu.

k) Prokarbazin müstahzarları:
- Natulan (Roche, İsviçre, Almanya): 500 mg (baz)'lık kapsül. 50 Kapsül/şişe.

l) Dakarbazin müstahzarları:
- Deticene (R.P.): 100 mg'lık ve: 200 mg'lık viyaller. 12 Viyal/kutu (+ çözücü ampul).

m) Mesna (siklofosfamid'in ürotoksisitesine karşı antidot) müstahzarları:
- Uromitexan i.v. (İ.E.): 200 mg/2 ml'lik ve 400 mg/4 ml'lik ampuller. 15 Ampul/kutu (i.v. injeksiyon için) (ikisi de).

2. ANTİMETABOLİTLER:

a) Metotreksat müstahzarları:
- Trexan Tablet (Atafarm): 2.5 mg'lık tablet. 100 Tablet/kutu.
- Methotrexate Tablet (R.P.): 2 mg'lık ve 5 mg'lık tabletler. 20 Tablet /kutu (ikisi de).
- Methotrexate Flakon (R.P.): 5 mg'lık, 50 mg'lık ve 500 mg'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (üçü de).
- Emthexate Flakon (Er-Kim): 5 mg, 50 mg ve 500 mg kuru toz içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (üçü de).
- Emthexate Tablet (Er-Kim): 2.5 mg'lık ve 10 mg'lık tablet. 100 Tablet/kutu.

b) Kalsiyum folinat (folinik asid, lökovorin) müstahzarları (metotreksatın yüksek dozu ile birlikte kullanılır):
- Antrex (Atafarm): 15 mg'lık tablet. 30 Tablet ve 100 tablet/kutu.
- Rescuvolin Tablet (Er-Kim): 15 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Rescuvolin Flakon (Er-Kim): 15 mg/3 ml'lik, 50 mg/10 ml'lik ve 100 mg/20 ml'lik viyaller. 1 Viyal/kutu (üçü de).
- Calcium Leucovorin DBL (Orva): 15 mg/2 ml'lik, 50 mg/5ml'lik ve 100 mg/10 ml'lik viyaller. 1 Viyal/kutu (üçü de).

c) 6- Merkaptopurin müstahzarları:
- Purinethol (GlaxoSmithKline): 50 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu.
- Merkaptopurin (Atafarm): Yukarıdaki gibi.

d) Tioguanin müstahzarları:
- Lanvis (GlaxoSmithKline): 40 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu.

e) Fluorourasil müstahzarları:
- Fluoro-Uracil Ampul (Roche): 250 mg/10 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.
- Fluracedyl (Er-Kim): 250 mg/10 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.
- 5-Fluorouracil Biosyn DBL Ampul (Orva): 250 mg'lık, 500 mg'lık ve 100 mg'lık ampuller. 10 Ampul/kutu (250 mg'lik) ve 1 ampul/kutu (diğerleri).

f) Sitarabin müstahzarları:
- Alexan Ampul (R.P.): 40 mg'lık ve 100 mg'lık ampuller ve 500 mg'lık ve 1000 mg'lık viyaller. 10 Ampul/kutu ve 1 Viyal/kutu.
- Cytosar Flakon (Eczacıbaşı): 100 mg'lık viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü).

g) Fludarabin müstahzarları:
- Fludara (Schering): 50 mg'lık viyal. 5 Viyal/kutu.

3. VİNKA ALKALOİDLERİ ve DİĞER BİTKİSEL KAYNAKLI İLAÇLAR:

a) Vinblastin sülfat müstahzarları:
- Vinblastine (E.R.P.): 10 mg'lık liyofilize viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü).

b) Vinkristin sülfat müstahzarları:
- Oncovin (Lilly): 1 mg'lık liyofilize viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü).
- Vincristine DBL Flakon (Orva): 1 mg'lık ve 2 mg'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (ikisi de).

1. Antineoplastik ilaç müstahzarlarının çoğu Türkiye'de yapılmaz, ithal suretiyle getirilerek pazarlanır. Pazarlanmayanlar, reçeteleri SB İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünde onaylatılarak kişiler tarafından Türk Eczacılar Birliği aracılığı ile getirtilir.

c) Vindesin sülfat müstahzarları:
- E sine (Lilly, Almanya, İngiltere): 5 mg kuru toz ilaç içeren viyal (+ 5 ml çözücü). 10 Viyal ve 50 viyal/kutu.

d) Vinorelbin ditartrat müstahzarları:
- Novelbine Flakon (Er-Kim): 10 mg/1 ml'lik ve 50 mg/5 ml'lik viyaller. 1 Viyal/kutu (ikisi de).

e) Tenipozid müstahzarları:
- VM 26-Bristol (Bristol-Myers Squibb, Almanya): 50 mg/5 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.

f) Etopozid müstahzarları:
- Vepesid Kapsül (Er-Kim): 100 mg'lık kapsül. 10 Kapsül/kutu.
- Vepesid Ampul (Er-Kim): 100 mg/5 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.

g) Paklitaksel müstahzarları:
- Taxol Flakon (Bristol-Myers Squibb): 30 mg/5 ml'lik ve 100 mg/17 ml'lik viyaller. 1 Viyal/kutu (ikisi de).

4. ANTİBİYOTİKLER:

a) Daktinomisin müstahzarları:
- Cosmogen (MSD): 0.5 mg kuru toz ilaç (+ mannitol) içeren viyal. 1 Viyal/kutu.

b) Doksorubisin ve epirubisin müstahzarları:
- Adriblastina (Deva): 10 mg doksorubisin içeren liyofilize viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü).
- Farmorubicin (Deva): 10 mg ve 50 mg epirubisin hkl içeren viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü) (ikisi de).

c) Daunorubisin müstahzarları:
- Cerubidine (R.P.): 20 mg kuru toz ilaç (+ mannitol) içeren viyal. 1 Viyal/kutu (+ 40 ml çözücü).
- Daunomicina (Deva): 20 mg doksorubisin içeren viyal. 1 Viyal/kutu (+ çözücü).

d) Bleomisin müstahzarları:
- Bleocin (Onko): 15 mg'lık liyofilize viyal. 1 Viyal/kutu.
- Bleolem (Atafarm): Yukarıdaki gibi.

e) Mitramisin müstahzarları:
- Mithramycin (Pfizer, Almanya): 2.5 mg kuru toz ilaç (+ mannitol + sodyum fosfat) içeren viyal. 10 Viyal/kutu (+ 4.9 ml çözücü).

f) Mitomisin müstahzarları:
- Mitomycin -C Flakon (Onko): 5 mg ve 20 mg kuru toz ilaç (+ mannitol) içeren viyal. 1 Viyal/kutu (+çözücü).

g) Mitoksantron dihidroklorür müstahzarları:
- Novantrone (Er-Kim): 20 mg/10 ml'lik viyal. 1 Viyal/kutu.

5. DİĞER KEMOTERAPÖTİKLER:

a) Sisplatin müstahzarları:
- Cisplatyl (R.P.): 10 mg, 25 mg ve 50 mg kuru toz ilaç içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (+ çözücü) (üçü de).
- Cis-Platinum (Atafarm) ve Cis-Platinum (Onko): Yukarıdakiler gibi.

b) L-Asparajinaz müstahzarları:
- Kidrolase (R.P.): 10.000 ünitelik viyal. 1 Viyal/kutu (+ 2.5 ml çözücü).
- Leunase (M. Nevzat): Yukarıdaki gibi.

c) Hidroksüre müstahzarları:
- Hydrea (Bristol-Myers Squibb): 500 mg'lık kapsül. 100 Kapsül/kutu.

d) Altretamin (heksametilmelamin) müstahzarları:
- Hexastat (R.P.): 100 mg'lık kapsül. 25 Kapsül/kutu.

e) Mitotan müstahzarları:
- Lysodren (Bristol-Myers-Squibb, A.B.D.): 500 mg'lık tablet. 100 Tablet/kutu.

f) Amsakrin müstahzarları:
- Amsidyl (Gödecke, Almanya): 85 mg/1.7 ml'lik ampul (i.v. infüzyon için). 6 Ampul / kutu (+ çözücü).

g) İnterferon-alfa müstahzarları:
- Bak.: 34. Konunun sonu.

6. 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:
- Orimeten (Novartis): 250 mg'lık tablet. 40 Tablet/kutu ve 100 tablet/kutu.

e) Tamoksifen sitrat müstahzarları:
- Nolvadex (AstraZeneca): 10 mg'lık tabletler. 30 Tablet veya 250 tablet/kutu.
  Diğer bazıları: Nolvafen (Sanofi - Doğu), Apo-Tamox (Biocer), Tamoksit (Biotek), Zitazonium (İ.E.)

f) Buserelin asetat, goserelin asetat ve triptorelin asetat müstahzarları:
- Bak.: 84. Konunun sonu.

g) Antiandrojen müstahzarları:

i) Siproteron asetat müstahzarları:
- Bak.: 81. Konunun sonu.

ii) Nilutamid, flutamid ve bikalutamid müstahzarları:
- Bak 81. Konunun sonu.

h) Aromataz inhibitörleri:
- Lenteron Depo Flakon (Novartis): 250 mg formestan içeren depo viyal. 1 Viyal/kutu + çözücü).
- Arimidex (AstraZeneca): 1 mg anastrozol içeren tablet. 28 Tablet/kutu.

37. Konu
İMMÜN SİSTEM BOZUKLUKLARI VE İMMÜNOMODÜLATÖR İLAÇLAR

İmmün Reaksiyon Hakkında Genel Bilgiler • Red reaksiyonu • İmmünomodülatör İlaçlar • I. İmmünosüpresif İlaçlar • Glukokortikoidler • Antiproliferatif İlaçlar • Siklosporin • Takrolimus • Sirolimus • Diğer İmmünosüpresifler • II. İmmünostimülan İlaçlar • Levamizol • Adjuvantlar • İnsan İnterferonları • Hematopoietik büyüme faktörleri • Aldeslökin (İL-2) • Diğerleri • Müstahzar Örnekleri •

İmmün Reaksiyon Hakkında Genel Bilgiler

Vücudun immunolojik savunma mekanizmalarının hümoral ve hücresel elemanlarına, alerjik reaksiyon bağlamında 12. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir (bak. s. 365–375). B ve T lenfositleri ile diğer özel hücrelerin (öldürücü hücreler ve makrofajlar gibi) ve onların salıverdikleri faktörlerin oluşturduğu **immün reaksiyon** (cevap) 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 ve immün sistemle ilgili aşağıda belirtilen bazı hastalıkların esasını oluşturmaları ise immün reaksiyonun tıbbi sorun oluşturan zarar verici yönleri olarak kabul edilir.

Yabancı antijenin sataşması sonucu oluşan immün cevabın **peşpeşe gelen (ardışık) 5 dönemi** vardır: i) Antijenin **makrofajlara alınışı ve işlenmesi** (processing), ii) immün mesajın immün sistemin efektör hücreleri olan T ve B lenfositlerine **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** (bak. 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 zincir başlatılır. İmmünomodulatör ilaçların etkisine en duyarlı basamak, 3. basamak yani hücre proliferasyonudur. Bu nedenle antiproliferatif yani antineoplastik ilaçların bir kısmı aynı zamanda, immünosüpresif tipteki en önemli immünomodülatör 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.

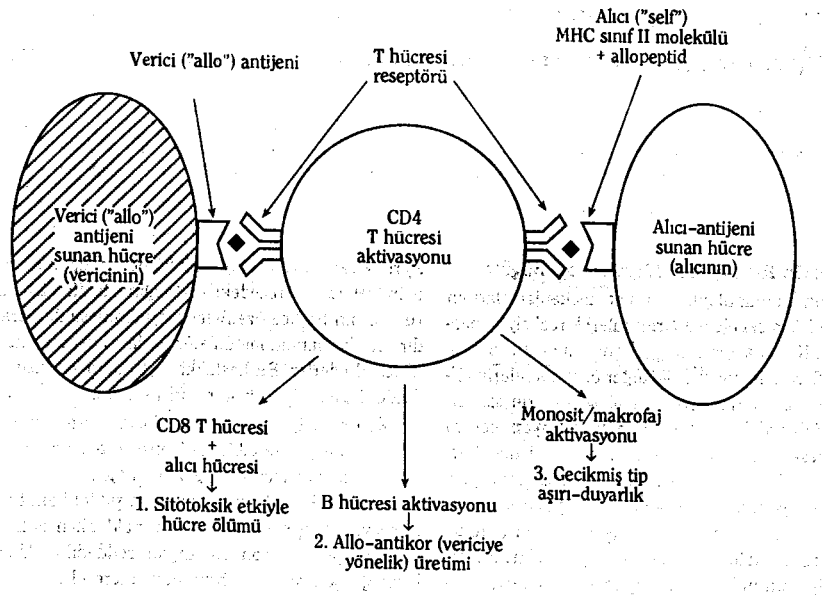
İmmün sistemin uygunsuz veya yetersiz etkinliğine bağlı hastalıklar: İmmünomodülatör ilaçların tıbbi önemlerinin anlaşılabilmesi ve tedavide rasyonel bir şekilde kullanılabilmeleri için, immün sistemin olağan-dışı veya aşırı (kısaca uygunsuz) etkinliğine ya da bunun tersi olan yetersiz derecedeki etkinliğine bağlı hastalık durumlarının başlıca özelliklerinin bilinmesinde yarar vardır. Bunlar immünomodülatör ilaçların uygulanma alanını teşkil ederler. Bu hastalıklara Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1081–1083).

Red reaksiyonu: Başka bir kişinin organının nakledildiği (transplante edildiği) kimsede, alıcının vücuduna girmiş olan yabancı dokuya yani allografte (diğer adıyla transplanta) karşı hücresel nitelikte şiddetli akut immün reaksiyon gelişir. Bunun sonucu nakledilen doku yokedilmeye çalışılır, sonuçta organ reddedilir. Allografte karşı gelişen red reaksiyonunun hücresel mekanizması aşağıda açıklanmıştır:

CD4 tipi (diğer adıyla indükleyici/yardım edici) **T hücreleri** red reaksiyonun başlatılmasında ve koordineli bir şekilde geliştirilmesinde temel rol oynarlar. Reaksiyonun başlatılması için T hücrelerinin allogreften kaynaklanan yabancı antijenleri **tanımaları** gerekir. Transplantasyon bağlamında tanıma (allo-tanıma ya da yabancı antijeni tanıma) iki şekilde olur: i) T hücreleri, verici (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 hücreleri, 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** tanır **(dolaylı allo-tanıma).**

Dolaysız tanıma çok fazla sayıda CD4 tipi T hücresini aktive eder ve akut red olayındaki şiddetli immün reakşiyona neden olur. Dolaylı tanıma, çok daha az oranda T hücresini aktive eder, kronik red olayında görülen yavaş gelişen, sinsi bir immün reaksiyona yol açar.

Ancak yukarıdaki iki türlü antijen tanıma olayı CD4 tipi T hücrelerinin tam olarak aktivasyonunu sağlayamaz. Onun yanında ikinci bir uyarı **(eş-uyarı)**'ya gerek vardır. Bu iki uyarının birlikte etkimesi ile T hücresi yeterli derecede uyarılır; bunun sonucu otokrin bir büyü-



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.

me faktörü olan **interlökin-2** (İL-2) salgılar. İL-2 hem kendini salgılayan ve hem de çevredeki CD4 tipi T hücrelerinde 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 ile böylece **aktive edilen CD4 T hücreleri,** hücre-hücre teması ve sitokin salgılama suretiyle: **(i)** antikor salgılayan B hücrelerini aktive ederek yabancı antijene karşı antikor (allo-antikor) üretiminin artmasına, **(ii)** sitotoksik CD8 tipi T hücrelerini aktive ederek antijene özgül hücre lizisine ve **(iii)** monosit/makrofajları aktive ederek gecikmiş tipte aşırı-duyarlık reaksiyonlarına neden olur (Şekil 37.1). Aktive edilmiş CD4 T hücrelerinin tetiklediği bu üç olay en sonunda greft'in parçalanıp yıkılması ile sonuçların üç efektör mekanizmayı oluşturur.

İmmünodülatör İlaçlar

İmmünomodülatör ilaçlar, yukarıda ana hatları ile belirtilen immünolojik durumları ve immünopatolojik reaksiyonları (cevapları), aşağıdaki **dört mekanizma**dan biri aracılığı ile istenilen etkinlik düzeyine getiren (duruma göre azaltan veya artıran) ilaçlardır: (i) İmmünosüpresyon, (ii) Antijenlere karşı tolerans oluşturma (immünotolerans veya desensitizasyon), (iii) İmmünopotansiyalizasyon ve (iv) İmmünolojik replasman (yerine koyma).

İmmünosüpresyon yapan (immün sistemi baskılayan) ilaçların yani immünosüpresiflerin başlıcaları glukokortikoidler, antiproliferatif ilaçlar, siklosporin ve takrolimustur. **İmmünotolerans,** özgül antijeni küçük dozlarda özel desensitizasyon yöntemlerine göre uygulamak suretiyle sağlanabilir; bu tür uygulama, olasılıkla özgül lenfosit klonunun tüketilmesi nedeniyle veya immün sistemin düzenleyici mekanizmalarının aktivasyonu nedeniyle sonuçta immünosüpresyona yol açar. Ayrıca vücut dışında hazırlanmış özgül antikoru uygulamak suretiyle (pasif transfer), vücutta antijene özgü aktif antikor yapımı bir negatif feedback mekanizmayla veya antijenin dışardan verilen antikorla nötralizasyonu sonucu inhibe edilir; bu şekilde yapılan immünotolerans da sonuçta immünosüpresyona yol açar. 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. **İmmünopotansiyalizasyon,** immün reaksiyonun hızlandırılması, güçlendirilmesi veya amplifikasyonudur; bunun mümkün olması için immün sistemin normal olması (immünokompetans) veya subnormalse 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 yapılır. İmmünosüpresyon yapmak için başvurulan ilaç-dışı bir yöntem **plazmaferezis** (plazma değiştirme)'dir; otoimmünite ve immün kompleks hastalıklarında immünopatolojik plazma komponentini uzaklaştırmak amacıyla yapılır.

İmmünomodülatör ilaçların farmakoloji yönünden önemli olanları, aşağıda konuyu basite indirmek için immünosüpresif ilaçlar ve immünostimülan ilaçlar diye iki gruba ayrılarak sunulmuştur.

I. İmmünosüpresif İlaçlar

İmmünosüpresif ilaçların çoğu, CD4 tipi T lenfositlerinin aracılığı ile oluşturulan red reaksiyonunun, otoimmünite gelişmesine yol açan hastalıkların (romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi), psöriyazis ve atopik dermatitin tedavisinde kullanılır. Akut allogreft reddi reaksiyonunu 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. İmmünosüpresif ilaçların en önemli sakıncaları infeksiyona ve malinyite gelişmesine karşı vücudun immün savunma sistemini kırmaları 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 lenfositleridir. Bu hücrelerde antijenik uyarının eş-uyarı ile birlikte başlattıkları, sinyalleme kaskadı 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. Başlıca ilaçlar aşağıda belirtilmiştir.

GLUKOKORTİKOİDLER

Glukokortikoidler immün reaksiyonun gerek iltihap-öncesi dönemini ve gerekse iltihabi reaksiyon dönemini non-spesifik bir şekilde süprese ederler. Ayrıca, immünolojik nedenlere dayanmayan iltihabi reaksiyonu da inhibe ederler. Geniş spektrumlu ve güçlü immünosüpresif etkinlik gösterirler. T ve B lenfositlerinin antijeni tanımasını önlemezler. Fakat glukokortikoidler **(i)** T lenfositlerinin sitokin (interlökin-1, -2, -3, -5, tümör nekroz faktörü-α ve interferon-gama gibi) salgılamasını ve böylece hücresel immünolojik reaksiyonu başlatmasını önlerler. Bu etkinin moleküler temeli glukokortikoidlerin hücrede kendilerine özgü sitoplazmik reseptörlere 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 lenfositlerinin antikor oluşturma yeteneğini inhibe ederler, **(iii)** Makrofajların ve onların prekürsörü 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)** 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 ile kombine edilirler. Bunlara **yeterli derecede cevap vermeyen** olgularda daha toksik olan diğer ilaçlara yani antiproliferatif 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 (bak. 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** 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), adrenal korteks atrofisi, infeksiyona diğer stres yaratan durumlara dayanıksızlık ve gastrointestinal mukoza ülserleri ve kanama meydana gelmesidir. Yan tesirler nedeniyle, yüksek dozla tedavi edilen hastanın infeksiyon gelişmesi, feçes veya kusmakta 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.

ANTİPROLİFERATİF İLAÇLAR

Antineoplastik olarak kullanılan **alkilleyici** ve **antimetabolit** türü ilaçlardan bazıları, **neoplazmalara karşı kullanılan dozlarına oranla daha düşük dozlarda** immünosüpresyon yapmak için kullanılırlar. **Sitotoksik immünosüpresif ilaçlar** diye de adlandırılırlar. 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 yapımını inhibe etmelerine bağlıdır. Hayvanlarda deneysel olarak yapılan gecikmiş tipteki hücresel tipteki immün reaksiyonlarda ve sitotoksik tipteki reaksiyonlarda, antimetabolitlerin, antikora bağlı reaksiyonlarda olduğundan daha fazla immünosüpresif etkinlik gösterdikleri saptanmıştır. Bu nedenle **allogreft reddi** gibi CD4 tipi T lenfositlerinin 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 cevap vermeyen aşağıdaki **otoimmün hastalıkların tedavisinde** de yararlı olabilirler; romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı vb.), sistemik lupus eritematozus, kronik aktif hepatit, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, lipoid nefroz, 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 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 (bak. 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, **gebeliğin** ilk üç'ayından sonra olmak koşuluyla, antimetabolit ilaçlar kullanılabilir. İmmünosüpresif olarak kullanılmaları sırasında, bu ilaçların azoospermi ve buna bağlı **kalıcı kısırlık** yapmaları da genç hastalarda sorun teşkil eder. Bu sorunu önlemek için bazı batı ülkelerinde tedaviye başlamadan önce hastadan yeterli miktarda sperma alınıp dondurularak, ileride gerekebilecek **yapay döllenme** için saklanılması yoluna başvurulmaktadır.

Azatioprin: Purin antimetaboliti (bak. 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 hücreleri 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, pankreatif 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: Bir ön ilaçtır; vücutta mikofenolik aside dönüşerek etkinlik kazanır. Etki mekanizması bakımından **azatioprine benzer.** Azatioprine göre **daha selektif ve daha güçlü etkilidir**; transplantasyonla ilgili kullanımda giderek onun yerini almaktadır. Böbrek 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 süpresyonu ve bazen dozu kısıtlayacak kadar şiddetli diyaredir.

Metotreksat: Folat antimetabolitdir. Özelliklerine 36. Konuda değinilmiştir. Alkilleyici ilaçlara göre daha az toksiktir. İmmünosüpresif ilaç olarak **diğer ilaçlara cevap 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 indikasyonlarda kullanılır (bazı granülomatöz hastalık veya vaskülit tipleri, immünolojik böbrek hastalıkları ve diğer ilaçlara refrakter romatoid artrit vb. gibi). Bazen süpresör T lenfositlerinl süprese etmek suretiyle paradoksik olarak immünostimülasyon yapar. B lenfositleri üzerinde, T'lerde olduğundan daha etkilidir.

Klorambusil: Alkilleyici tipte bir antineoplastik ilaçtır. Siklofosfamid'e göre toksisitesi daha düşüktür; kemik iliğini daha az deprese eder. 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.

SİKLOSPORİN

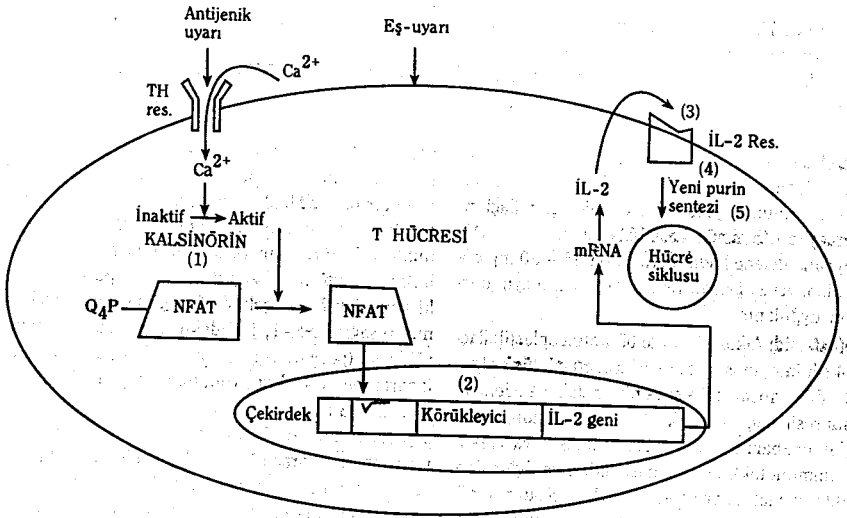
Tolypocladium inflatum Gams. adlı fungustan elde edilen 11 amino asidli (undekapeptid), siklik bir polipeptiddir. Halen kullanılan immünosüpresif ilaçların **etkililiği** (efkasitesi) **en yüksek olanıdır.** Antijenin tanınmasını izleyen otoimmün cevabın erken basamaklarını önleyerek immünosüpresyon yapar. Gelişmiş bir otoimmün cevabı veya gelişmiş red reaksiyonunu tedavi edemez, fakat gelişmeden önce verilerek cevabın veya reaksiyonun oluşmasını önler.

CD4 tipi T lenfositlerinde, T lenfositi reseptörünün antijenle uyarılması ile başlatılan sinyalleme kaskadı basamaklarından birini oluşturan ve Ca^{2+}'a bağımlı bir enzim olan **kalsinörini selektif bir şekilde inhibe eder** (Şekil 37.2). Bunun için siklosporin'in önce, sitoplazmik bir reseptör olan **siklofilin**'e bağlanması gerekir. Kalsinörin bir defosfataz enzimi olup NFAT (aktive T hücrelerinin nükleer faktörü) adlı ve inaktif durumda sitoplazmada bulunan faktörden fosfat gruplarını koparır ve onun, etki yeri olan hücre çekirdeğine girmesini (translokasyonunu) sağlar. NFAT, çekirdekte interlökin-2 geninin kökrükleyici (promoter) bölgesindeki bağlanma yerine bağlanarak gen transkripsiyonunu ve böylece İL-2 üretimini artırır. Bu olay zincirinin, siklosporinle kalsinörün düzeyinde kesilmesi, İL-2 üretimini engelleyerek antijenik uyarının İL-2 aracılığı ile T lenfositlerinde etkinlik artması ve proliferasyon yapmasını önler. Böylece CD4 tipi lenfosit aktivasyonunun Şekil 37.1'de gösterilen üç önemli sonucu önlenmiş olur. Siklosporin, CD4 tipi T hücrelerinin hücre siklusunun istirahat döneminde kalmasına neden olur. Olgun T lenfositleri üzerinde etkisizdir; bu nedenle antijen sataşmasından (örneğin allojenelk transplantasyondan) sonra **mümkün olduğu kadar erken, tercihen 24 saat içinde** uygulanmaya başlanılmalıdır. İmmünosüpresif etkisinin **üç önemli özelliği** vardır: **(i)** Süpresör T lenfositlerin fonksiyonunu bozmaz; CD4 tipi (indükleyici/yardım edici) T lenfositleri tarafından yapılan ve süpresör hücreleri indükleyen lenfokinlerin yapımma dokunmaz. **(ii)** Benzeri diğer ilaçların aksine **myelosüpresyon** (kemik iliği süpresyonu **yapmaz. (iii)** Doğal öldürücü lenfositleri inhibe etmez. Makrofajlar üzerindeki inhibitör etkinliği yetersiz derecede olduğundan, bu hücreleri de baskılamak için **prednizon ile birlikte** kullanılır. T hücresine 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 yapımını azaltır;** geç oluşan duyarlık reaksiyonlarını güçlü bir şekilde inhibe eder. Ancak, **akut red reaksiyonu**nu güçlü

TABLO 37.1
Siklosporin ile ilgili ilaç etkileşmeleri[1]

Siklosporin'in serum düzeyini artıran	Siklosporin'in serum düzeyini azaltan	Additif nefrotoksisite riski yaratan
Glukokortikoidler	Barbitüratlar	Aminoglikozidler
Ketokonazol	Rifampin	Amfoterisin
Oral kontraseptifler	Ko-trimoksazol ve benzeri kombinasyonlar	Melfalan
Androjenik steroidler	Karbamazepin	Ko-trimoksazol
Doksisiklin	Fenitoin	
Makrolid antibiyotikler (eritromisin gibi)		

1. Bos ve diğ., 1989'da kısmen değiştirerek alınmıştır.



Şekil 37.2: CD4 tipi T hücresinin 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 hücresi 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 azotioprin'in etki yeri.

şekilde önleyebildiği halde geç gelişen **kronik red reaksiyonu**na karşı etkinliği düşüktür. B lenfositlerinin antikor üretimini ve kemik iliğinde granülosit-koloni stimüle edici faktör üretimini azaltır. İn vitro deneylerde duyarlı T lenfositlerinin süpresyonu için siklosporin'in; lenfosit, aktive edici stimulusa (antijen gibi) maruz kaldıktan sonra erken (en fazla 3 saat içinde) ortama konulmasının gerektiği bulunmuştur.

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** (kapsül veya oral solüsyon) biyoyararlanımı % 30-35 kadardır ve fazla değişkenlik göstermez. 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 bulunur. Karaciğer transplantasyonunu izleyen günlerde ve plazmada DDL düzeyinin düştüğü diğer durumlarda toksisitesi artar; bu durumlarda beyine girişi arttığından psikiyatrik yan tesirleri de artar. Karaciğerde karma fonksiyonlu 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, 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 1/3'ü kadardır (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, eskiden beri kullanılan azatioprin + prednizon kombinasyonuna göre, reddi (rejeksiyonu) 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, multipl 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** (günde ağızdan 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 reversibldir. Ürik asidin renal itrahını azalttığı için hiperürisemi yapar. Kanda total kolesterol ve LDL kolesterolu düzeyini yükselerek hiperlipidemi yapar; bu olay, muhtemelen karaciğerde kolesterolun safra asidlerine dönüşümünde rol oynayan 26-hidroksilazın inhibisiyonuna bağlıdır. **Hipertansif etkisi,** kısmen, damar endotelini bozmasına ve nitrik oksid oluşumunu azaltmasına bağlı damar büzülmesinden ileri gelir. 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. Piramidal sistemde ve serebellumda disfonksiyona, periferik nöropatiye ve nisbeten 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 maliny lenfoma yapar.

İlaç etkileşmeleri: Karaciğerde **mikrozomal enzimleri indükliyen bazı ilaçlar** (karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital ve rifampin gibi) siklosporin'in kan düzeyini ve etkinliğini azaltırlar; bu etkileşmeler sonucu, siklosporin 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. Barsak epitelinde bu enzimle yakın ilişkisi olan dışa-atım pompası P-glikoproteini de inhibe ederek etkileşme gösterir (bak. 11. Konu II. Bölüm). Belirtilen iki tür 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. Siklosporin'in yaptığına yakından benzeyen bir mekanizma ile indükleyici/yardımcı edici T lenfositlerini selektif bir şekilde inhibe eder. İn vitro testlerde siklosporinden 50 - 100 kez daha güçlü etkinlik gösterdiği bulunmuştur.

Siklosporin gibi **kalsinörin inhibitörü**dür ve aynı mekanizma ile CD4 tipi T lenfositlerini selektif bir şekilde inhibe eder. Kalsinörini etkileyebilmesi için, siklofilinden ayrı bir sitoplazmik reseptör olan **FK-bağlayan protein 12** (FKBP-12) 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"** tedavisi için kullanılmasıdır. Bu durumda siklosporin dozunu artırma akut reaksiyon 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. Kardiyomyopati yapabilir. Glukoz metabolizmasını bozarak diyabet yapabilir.

Sirolimus (rapamisin)

Önceki iki ilacın aksine T lenfositlerinin İL-2 üretimini engellemez; üretilen İL-2'nin, diğer CD4 tipi lenfositlerin ve diğer immün sistem hücrelerinin membranı üzerindeki İL-2 reseptörlerini uyarması sonucu başlatılan **reseptör sonrası olayları** inhibe eder. Etki yapabilmesi için, takrolimusun bağlandığı FKBP-12 molekülüne bağlanması gerekir. Siklosporin ve/veya glukokortikoidlerle kombine kullanılır. Başlıca yan tesirleri hiperlipidemi ve trombositopenidir.

DİĞER İMMÜNOSÜPRESİFLER

Sulfasalazin ve diğer salazinler: Ülseratif kolit ve Crohn (granulomatöz ileokolit) hastalığı gibi **idiyopatik inflamatuvar kalın barsak hastalıklarının** ve ağır olmayan **romatoid artritin** tedavisinde kullanılanılırlar. 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 (LTB1 ve kükürtlü lökotrienler gibi) ve diğer lipoksijenaz ürünlerinin 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 sulfabridin'in antibakteriyel etkisi ile 5-aminosalisilat'ın antiinflamatuvar etkisine bağlıdır. Sulfapridin kalın barsaktan az da olsa absorbe edilir. İki aydan daha uzun alan erkeklerde infertilite yapabilir; bu, sulfapridin komponentine bağlıdır. Alanların yaklaşık %20'sinde bulantı, dispepsi, başağrısı ve ciltte döküntü ve diğer bzı yan tesirler yapar. Özellikle yavaş asetilleyicilerde kemik iliğini deprese edebilir.

Sulfapridin'in toksik etkilerinden kurtulmak için, aynı indikasyonlarda sulfazalazin yerine kullanılmak üzere **5-aminosalisilatın kendisi** (jnerik 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 **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 sulfapridin 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 orda salıverir.

Anti-Rh_0 İmmünoglobülin: Gerçekte Rh_0 antijenine özgü immünotolerans sağlayan ve böylece indirekt olarak bu antijene kısıtlı immünosüpresyon yapan bir ilaçtır.

Rh-negatif bir kadının, Rh-pozitif bir erkek tarafından döllenmesiyle oluşan fötusun alyuvarları Rh-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 eleminde 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 yenidoğanin hemolitik hastalığını oluşturur. Bebeğin alyuvarları Rh_0-negatif ise bu hastalık oluşmaz. Eğer kadın daha önce düşük, ektopik gebelik ve benzeri durumları geçirmemişse, **ilk doğumunda** bebekte eritroblastozis fötalis **olmaz.**

Rh-negatif anneye ilk doğumdan (veya düşükten ya da ektopik fötusun çıkartılmasından) sonra **72 saat içinde** yani fötal alyuvar antijenleri ile annede izoimmünizasyon oluşmadan önce, **i.m. yoldan 250 μg anti-Rh_0 immünoglobülin injekte edilirse** dışardan verilen bu antikorlar kadında Rh antijenine karşı antikor oluşumunu önlerler. Bu ilacın kullanılması ile ilgili diğer açıklamalar Kitabın 7. baskı 1. Cildinde bulunabilir (bak. s. 1091).

İnsan normal immün globülini: İntravenöz yoldan verilen İgG preparatı (İVİG), patojenik otoantikorlar veya immün kompleksler aracılığı ile oluşan otoimmün hastalıkların (Guillain-Barre 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.

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 atların serum immünoglobulinleri ile hazırlanan bir poliklonal antikor preparatıdır. Graft reddinden kısmen sorumlu olan timusa-bağımlı T hücrelerinin 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.

Basiliksimab: T lenfositleri ve diğer immün sistem hücrelerinin İL-2 reseptörlerinin α-altbirimlerine bağlanan bir monoklonal antikordur. Böylece İL-2'nin kendi reseptörlerine bağlanmasını engellemek ve bu hücrelerin red reaksiyonu sırasında aktive edilmelerini ve çoğalmalarını önler. Allojeneik böbrek transplantasyonu sırasında siklosporin ve kortikosteroidler yanında red reaksiyonunu önlemek için kullanılır. Benzeri bir yeni ilaç daklizumabdır. Yarılan ömürleri uzundur (10-20 gün). Belirgin bir yan tesir yapmazlar.

Muromonab CD_3 (Orthoclone OKT_3): Olgun T lenfositlerinin yüzeyinde bulunan ve antijenlerin tanınmasını sağlayan CD_3 (veya OKT_3) reseptörlerine bağlanıp onları kapatan, bu reseptörlere özgü bir monoklonal antikordur (immünoantagonist).

Alerjik immünoterapi (desensitizasyonu): Tip I alerjiye dayanan alerjik hastalıkların tedavisi için hastaya ufak dozda spesifik antijen (alerjen) uygulamak suretiyle yapılır. İmmünotolerans oluşturduğu için immün alerjik cevabı suprese eder. 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 (veya 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) ve özel hiperimmün globülin preparatlarıdır (bak. 34. Konu).

İmmün yetmezlik hastalıkları: Bunların **doğal şekilleri** lenfoid sistemin veya hematopoietik (myeloid) sistemin herediter kaynaklı spesifik bir eksikliğine bağlı olan hastalıklardır. Bunlar arasında X-kromozomuna bağlı agamaglobülinemi (B lenfositi yetmezliği), timik hipoplazi (T lenfositi yetmezliği), ağır kombine immün yetmezlik (B ve T lenfositlerinin yetmezliği) ve hematopoietik hipoplazi (kemik iliği yetmezliği yani myeloid yetmezlik) bulunur. Sayılan doğal yetmezliklerin tedavisi için esas olarak eksik olan hücrenin 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 sekonder şekillerinin bir bölümü, protein kalorisi malnütrisyonu, kronik ağır infeksiyon hastalıkları ve neoplastik hastalıklar gibi katabolizmayı artıran hastalıklar sırasında gelişebilir. Bu durumlarda spesifik tedavi yanında hiperalimantasyon ile protein dengesinin düzeltilmesi lenfoid sistemin etkinliği üzerinde olumlu tesir yapar. **İmmün yetmezliğin sekonder şekillerinin diğer bir bölümü,** neoplastik hastalıklarda 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) olan **kazanılmış immün yetmezlik sendromu** (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) immün yetmezliğin nisbeten yeni bulunan 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; bunun nedeni T lenfositlerini, B lenfositlerine göre daha fazla stimüle etmesidir. Ancak bazen baskılayıcı T lenfositlerini diğer T lenfositi alt-tiplerine göre daha fazla stimüle edip paradoksik olarak immünosüpresyon yapabilir. İmmünostimülan etkinliğinin belirgin olması için, antijen gibi primer bir stimulus eşliğinde verilmesi gerekir; bu nedenle immünostimülan olmaktan ziyade **immünopotansiyatördür.** Genelde zayıf olan stimülan etkisi, immün sistemin ileri derecede yetersiz olduğu durumlarda daha da zayıftır. Bu nedenle immün yetmezlik sendromlarından ziyade, kanser, rekurrent viral hastalıklar (örneğin herpes infeksiyonları), bazı kronik bakteriyel hastalıklar (örneğin lepra ve aftöz stomatit) gibi **immün sistemin fazla deprese edilmediği** ve vücutta bir antijen kaynağının bulunduğu durumlarda kullanılır. Bazı olgularda kısıtlı ölçüde yararının olduğu, bazı olgularda ise etkisiz olduğu saptanmıştır.

Adjuvantlar:* Kendileri ile birlikte uygulanan veya vücutta oluşan antijenlerin immünojenisitesini artıran doğal veya sentetik maddelerdir. İlk bulunduklarında difteri ve tetanus toksoid aşılarının antikor oluşturma kapasitesini artırmak için kullanılmışlardır. Daha sonra tüberkülozlu kobaylarda antijenlerin, normal kobaylarda olduğundan daha fazla antikor oluşturdukları gözlenmiştir; bu gözlem sayesinde mikobakterilerin adjuvant rolü oynadıkları farkedilmiştir. Yukarıda belirtilen temel etkilerine göre adjuvantlar esas olarak **immünopotansiyalizasyon** yapan maddelerdir. Bazen, supresör T lenfositlerinin etkinliğini diğer alt-tiplere göre daha fazla artırırlar ve immünostimülasyon yerine, paradoksik olarak immünosüpresyon yapabilirler.

Halen kullanılan veya denenen adjuvantların **başlıcaları, BCG 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 klinik kullanıma girememişlerdir.

Adjuvantların **etki mekanizmaları** oldukça karmaşıktır; bu konuda Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde bilgi verilmiştir (bak. s. 1094-95).

İnsan interferonları (İFN): Rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen ve immünostimülan olarak kullanılan interferonlar **interferon alfa ve beta**'dır. İnterferon beta multipl skleroz tedavisinde kullanılır. Bunlardan en fazla denenen İNF alfa-2 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, geçikmiş tipteki hipersenşitiviteyi ve **graft-versus-host hastalığı**nı inhibe ederler; öte yandan, sitolitik T lenfositleri ile doğal öldürücü (NK) hücrelerin etkinliğini, lenfositlerdeki ve kanser hücrelerindeki HLA antijenlerinin (bak. 12. Konu, III. kısım) ekspresyonunu ve makrofajların tümorisidal ve fagositik etkinliğini artırırlar.

Hematopoletik 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 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 (bak. 92. Konu).

rG-CSF (glikozillenmemiş şekline **filgrastim** ve glikozillenmiş şekline **lenograstim** adı verilir; etkinlikleri aynıdır) ve **rGM-CSF (molgramostim)**'in önemli bir kullanılış yeri myelotoksik kanser 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")** mümkün olur. Böylece **yoğun kemoterapi** yapılarak ilacın terapötik etkinliği artılır ve rezistan tümörlerin rezistansı kırılabilir. Kemoterapi rejimi tamamlandıktan sonraki 1. günden 14. güne kadar günde bir kez uygulanırlar. Nötropeninin hem şiddetini ve hem de devam süresini azaltırlar. Trombositopeniyi de düzeltirler. Bu iki faktör **kemik iliği transplantasyonunda da yardımcı ilaç** olarak kullanılır; bu indikasyonda transplantasyondan hemen önce yapılan **myeloablatif tedavi**den (sitotoksik ilaçlarla alıcının kemik iliğinin yok edilmesinden) sonra uygulanırlar, ayrıca vericide kök hücrelerin periferik kana mobilizasyonu için filgrastim kullanılır.

Filgrastim'in mutad dozu günde bir kez s.k. 230 mg/m^2'dir; Molgramostim i.v. infüzyonla 5 mg/kg dozunda uygulanır. **Filgrastim'in en sık görülen yan tesiri** (% 20), içinde kemik iliği bulunan kemiklerde olan **kemik ağrısı**dır. **Molgramostim,** ateş, döküntü, başağrısı ve artralji yapar. Sıvı retansiyonu, endotelin bozulmasına bağlı **kapiller sızma** (capillary leak) **sendromu** ve yüksek dozda, aktive ettiği nötrofillerin agregasyonuna bağlı **trombos** yapabilir. Sayılan yan tesirlerden bazıları bu faktörün İL-2 ve TNF-alfa salıverilmesini artırmasına bağlıdır.

Aldeslökin (İL-2): Aktive edilmiş indükleyici/yardım edici (CD4+) lenfositlerin salgıladığı bir lenfokindir (bak. s. 363). T lenfositlerinin 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 (bak. s. 409). Üremiye bağlı immün yetmezliği düzelttiği ve hepatit B aşısına cevap vermeyen hastalarda 250.000 ünite doğal insan İL-2'sinin aşıya eklenmesinin HBsAg'ye karşı sistemik

* Acuvan diye okunur.

immün cevabın gelişmesini sağladığı görülmüştür. Yan tesirlerine s. 409'da 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 Kitabın 5. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1051).

Diyalizabl transfer faktörü (TFd): İnsan lökositlerinin münavebe 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 **polliribonukleotid-peptid kompleksi**dir. Halen klinikte bazı mantar infeksiyonlarında, hastanın mantara karşı hücresel immünitesinin pekiştirilmesi için kullanılır; ancak terapötik değeri tam olarak değerlendirilmemiştir.

Hiperimmün (yüksek titreli) globülinler ve aşılar: İnsan plazmasından elde edilen, antikordan zengin normal insan immün globülini **(gama-globülin)** fraksiyonu preparatları ve belirli bir antikordan zengin **özgül hiperimmün globülinler** bakteriyel ve virutik 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 kullanılan bakteriyel veya viral aşılar konumuzun dışında tutulmuşlardır. Aslında bunlar da özel immünostimülanlar sayılır.

Ubenimeks (bestatin): Bir mikroorganizma türünden elde edilen bir dipeptiddir. Farmakolojik özelliklerine Kitabın 5. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1052).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

İMMÜNOSÜPRESİF İLAÇLAR

1. GLUKOKORTİKOİD MÜSTAHZARLARI:

– Bak.: 78. Konu.

2. SİTOTOKSİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

a) Azatioprin müstahzarları:

– İmuran Tablet (GlaxoSmithKline): 25 mg'lık ve 50 mg'lık tabletler. 50 Tablet/kutu.

– İmuran Flakon (Glaxo Wellcome) 50 mg/kuru toz ilaç içeren viyal. 1 Viyal/kutu.

b) Metotreksat müstahzarları:

– Bak.: s. 410.

c) Siklofosfamid müstahzarları:

– Bak.: s. 409.

d) Klorambusil müstahzarları:

– Bak. s. 409.

e) Siklosporin müstahzarları:

– Sandimmune Neoral Oral Solüsyon (Novartis): 100 mg/ml'lik solüsyon. 100 ml/şişe.

– Sandimmune Neoral Y.J.K (Novartis): 25 mg'lık ve 100 mg'lık yumuşak jel kapsüller. 50 Kapsül/kutu (ikisi de).

– Sandimmune I.V. (Novartis): 50 mg/1 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu (i.v. injeksiyon için).

3. ANTİ-D İMMÜNOGLOBÜLİN MÜSTAHZARLARI:

– Rhogam (Hemat): 300 µg/1 ml'lik viyal. 1 Viyal/kutu.

Diğer bazıları: Rhesogamma-P (Farma-Tek), BayRho-D (Biem) ve Rhesuman (Berna).

4. ANTİLENFOSİTİK SERUM ve GLOBÜLİN MÜSTAHZARLARI:

– Pressimmun (Behringwerke, Almanya): 50 mg/ml antilenfositik globulin içeren 5 ml'lik ve 10 ml'lik viyal. 10 Viyal/kutu (ikisi de).

İMMÜNOSTİMÜLAN İLAÇLAR

1. LEVAMİZOL MÜSTAHZARLARI:

– Bak.: 32. Konunun sonu.

2. KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖRLER

a) Filgrastim (glikozillenmemiş granülosit-koloni stimüle edici faktör) müstahzarları:

– Neupogen (Roche): 30 milyon ve 48 milyon ünitelik viyaller. 5 Viyal/kutu (ikisi de).

b) Molgramostim (granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör) müstahzarları:

– Leucomax (Novartis): 150 µg'lık, 300 µg'lık ve 400 µg'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (üçü de).

III. BÖLÜM

KALP - DAMAR SİSTEMİ İLAÇLARI

38. KONU ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR, 429

39. KONU PERİFERİK VAZODİLATÖRLER, 465

40. KONU ANTİANGİNAL İLAÇLAR, 473

41. KONU ANTİARİTMİK İLAÇLAR, 497

42. KONU KALP GLİKOZİDLERİ ve KALP YETMEZLİĞİNE KARŞI KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR, 521

I. KALP GLİKOZİDLERİ (DİJİTALLER), 526

II. DİÜRETİKLER, 540

III. ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ VE RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 541

IV. KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNİN VAZODİLATÖRLERLE TEDAVİSİ, 541

V. DİJİTAL-DIŞI İNOTROPİK İLAÇLAR, 545

VI. BETA-RESEPTÖR BLOKÖRLER, 545

43. KONU BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 547

44. KONU HİPOLİPİDEMİK İLAÇLAR, 563

45. KONU ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR, 583

I. ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR, 586

II. ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLAR, 600

III. TROMBOLİTİK (FİBRİNOLİTİK) İLAÇLAR, 608

46. KONU HEMOSTATİK İLAÇLAR VE REPLASMAN İÇİN KULLANILAN HEMOSTATİK KAN ÜRÜNLERİ, 615

47. KONU PLAZMA HACMİNİ GENİŞLETEN SOLÜSYONLAR, KAN VE PLAZMA ÜRÜNLERİ, 626

38. Konu
ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

Giriş • Hipertansiyon Hakkında Genel Bilgiler • Antihipertansif İlaçların Sınıflandırılması • 1. Diüretikler • 2. Adrenerjik Reseptör Blokörleri • A. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokörleri • B. Alfa-Adrenerjik Reseptör Blokörleri • 3. Adrenerjik Nöron Blokörleri • 4. Santral Etkili Sempatolitik İlaçlar (Santral Alfa-Agonistleri) • 5. Diğer Sempatolitik İlaçlar • 5. Kalsiyum Kanal Blokörleri • Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Resepör Blokörleri • 7. Direkt Etkili Vazodilatörler ve Potasyum Kanal Açıcı İlaçlar • 8. Sadece Hipertansif Kriz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar • Antihipertansilf İlaçların Klinik Farmakolojisi • Hipertansiyon ile İlgili Sınırlar ve Sınıflandırmalar • Antihipertansif Tedavinin Etkinliğini Değerlendiren Epidemiyolojik İncelemeler • Esansiyel Hipertansiyonda İlaçla Tedavinin Niteliği ve Amacı • Antihipertansif İlaç Seçiminde İkili Yarar Kavramı • Esansiyel Hipertansiyonunn Özel Tipleri • Müstahzar Örnekleri •

Hipertansiyon, sistemik arteriyel kan basıncının devamlı yükselmesi ile kendini gösteren bir kalp-damar hastalığıdır. Hipertansiyon, zamanla kalpte ve arterlerde irreversibl değişiklikler yaparak ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açması (akut myokard infarktusu, diğer koroner hastalıklar, 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 yükselmesine bağlıdır; ancak az sayıdaki bazı olgularda kalp debisi veya dolaşan kan hacmi de yükselmiş olabilir. Esansiyel hipertansiyonun patojenezinde, **heredite;** olgularının yarıya yakın bir bölümünde rol oynar. Esansiyel hipertansiyon **uzun yıllar semptomsuz veya komplikasyonsuz** olarak seyreder; bu sırada hastalığın tek göstergesi diyastolik ve/veya sistolik kan basıncının yükselmiş olmasıdır. Daha sonra, uzun süren kan basıncı yüksekliğinin uç-organların arterleri, diğer yapıları ve myokard üzerindeki zararlı etkisine bağlı olarak yukarıda sayılan ciddi komplikasyonlar ortaya çıkarmaya 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 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 4034 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 dolayında olduğu kestirilebilir. 2000'li yılların başındaki verilere göre A.B.D.'de nüfusun yaklaşık % 20'sini teşkil eden 50 milyona yakın 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 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.

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 patojenezine, kan basıncını etkileyen faktörler ve düzenlenmesi ile ilgili mekanizmalara Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1116-25).

ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Antihipertansif ilaçlar, vazodilatör etkilerini oluşturma mekanizmalarını ve primer etki yerlerini dikkate alarak aşağıda belirtilen **8 gruba ayrılırlar:** 1.Diüretikler, 2. Adrenerjik reseptör blokörleri, 3. Adrenerjik nöron blokörleri, 4. Santral etkili sempatolitik ilaçlar ve diğer sempatolitikler, 5. Kalsiyum kanal blokörleri, 6. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve reseptör blokörleri, 7. Direkt etkili vazodilatörler ve potasyum kanalı açıcı ilaçlar, 8. Sadece hipertansif kriz tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Yukarıdaki sınıflandırmada 2., 3. ve 4. gruplardaki ilaçlar sempatolitik ilaçlardır; temel etki yerleri ve kalp-damar sistemi üzerindeki sempatik sinir sistemi tonusunu düşürme mekanizmaları farklıdır. 5., 6., ve 7. gruplardaki ilaçlar sempatik tonusu primer olarak etkilememeleri ve damar düz kaslarını doğrudan etkileyerek başka mekanizmalarla gevşetmeleri yönünden birbirine benzerler.Birinci gruptaki diüretik ilaçlar, özellikle diğer ilaçlarla birlikte en yaygın olarak kullanılan antihipertansif ilaçlardır. Dokuzuncu gruptaki ilaçlar hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanılmazlar.

1.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 ve 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.

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. Yeterli yanıt veren olgularda diüretiklerin antihipertansif etkililiği beta-blokörlerinkine yaklaşık olarak eşit ve kalsiyum kanal blokörlerininkinden biraz daha azdır. Diüretikler orta ve ağır hipertansiyon olgularında, diğer bir gruptan bir antihipertansif ilaçla birlikte (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.

Diüretikler, özellikle tiazid grubundan olanlar, hipertansiyon tedavisinde **yaygın olarak kullanılırlar.** Bunun **başlıca nedenleri** şunlardır: (i) Antihipertansif etkinlikleri 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 nisbeten fazla olan konjestif kalp yetmezliğinde ve ayrıca osteoporozda yararlıdırlar. (vi) Diğer tür antihipertansif ilaçların (sempatolitik ilaçların çoğu gibi) yaptığı su ve tuz retansiyonunu önleyerek onların etkilerine karşı tolerans (psödotolerans) gelişmesini önlediklerinden ve onlarla antihipertansif etkililik bakımından aditif etkileşme gösterdiklerinden dolayı onlarla birlikte kullanılırlar.

Tiazidlerin, yan tesirler bölümünde belirtildiği gibi, uzun süreli kullanılışta, hiperlipidemi yapmaları, bu durumun aterosklerozu hızlandıran bir risk faktörü olması ve orta yaşlı hastalarda yapılan kontrollu epidemiyolojik incelemelerde koroner arter hastalığı, ani kalp ölümü ve sol ventrikül hipertrofisi gelişmesine karşı, inme ve diğer kardiyovasküler komplikasyonlara karşı olduğundan daha az (yaklaşık %40'a karşılık %10) koruma sağladıklarının saptanması nedeniyle uzun süreli diüretik tedavisinin yararının kısıtlı bir derecede olabileceği son zamanlarda üzerinde tartışma yapılan bir konu olmuştur. Koroner hastalığa karşı ancak düşük oranda bir koruma yapmaları; uzun süreli kullanılışları sonucu aterojenik bir zemin oluşturma olasılıkları yanında, hipokalemiye yol açmaları nedeniyle, kalpte önceden repolarizasyon bozukluğu bulunanlarda, ölümcül olabilen tehlikeli ventrikül aritmileri yapabilmeleri ile açıklanmaktadır. Ancak düşük doz tiazid kullanan yaşlı hastalarda veya tiazid yanında bir potasyum tutucu diüretik kullanan hastalarda yapılan çok sayıda denemede tiazidlerin koroner kalp hastalığına bağlı ölümleri, serebrovasküler nedenlere bağlı komplikasyonlar gibi yarıya yakın oranda azalttıkları bulunmuştur.

Antihipertansif etki mekanizması: Diüretiklerin anti-

hipertansif etki yapmalarında esas olarak hemen gelişen **hacim deplesyonu** ve uzun süreli uygulama sonucu gelişen **vazodilatasyon** rol oynar. Diüretiklerin yaptığı su ve tuz kaybı, hipovolemi ve ekstrasellüler sıvı hacmi azalmasına (hacim deplesyonuna) neden olur. 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 düşürür.

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 geldiği halde bu ilaçların yaptığı hipotansif etki, yavaş olarak gelişen vazodilatasyon nedeniyle devam eder. Vazodilatasyonun 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 (bak. 42. Konu) aracılığı ile intraselüler Ca^{2+} düzeyini düşürür. Buna bağlı olarak damar düz kaslarının vazokonstriktör uyaranlara (noradrenalin,adrenalin ve anjiotensin gibi) karşı duyarlığının azaldığı ve bu şekilde vazodilatasyon oluştuğu sanılmaktadır. Tiazidlerin, adı geçen maddelerin damar düz düz kasındaki reseptörlerine bağlanmasını azaltabilecekleri de ileri sürülmüştür.

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 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 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. 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 kullanılabilir.

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 (bak. 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 üçlü ilaç kombinasyonuna 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 53. Konuda değinilmiştir.Tiazidlerin ve tiazid-benzeri ilaçların antihipertansif tedavide olduğu gibi **kronik olarak verilmeleri halinde belirginleşen yan tesirlerine** aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

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 (Hygroton)	12.5-25
İndapamid (Fludex)	2.5

1. 2.5 mg amilorid ile kombine şekli de kullanılabilir.

(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 kullanan hipertansif hastaların % 10-36' sında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu durum, adıgeçen diüretiklerin direkt ve indirekt ("postdiüretik") etkilerine bağlıdır. Direkt kaliüretik 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 K^+ salgılanmasının fazlalaşması ile ilişkilidir. İndirekt etkileri, Na^+ ve su kaybının neden olduğu hacim büzülmesi (hipovolemi) sonucu renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonu ile aldosteron salgılanmasının stimüle edilmesine bağlıdır. Hacim büzülmesinin direkt ve indirekt sonucu olarak gelişen alkaloz da 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. Dijitalle, 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. Bundan dolayı böyle hastalarda tek başına tiazid yerine tiazid+potasyum tutucu diüretik (amilorid, triamteren veya 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. Kalpte iskemik durum oluşmasının da hipokaleminin tehlikeli aritmi yapmasına zemin hazırladığı unutulmamalıdır.

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 bulunmayabilirler; fakat hasta eksersiz yaptığında ortaya çıkabilirler. 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 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 gerekmez ve sakıncalı olabilir; çünkü bu durum da aldosteron salgılanmasını artırarak hipokalemiyi artırabilir. En az üç ay süre ile günde 40 mg furosemid veya 50 mg hidroklorotiazid verilen hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir incelemede 3.5 mEq/L' nin altındaki hipokalemi insidensi, furosemid alan grupta (% 3.8), hidroklorotiazid alanlardakine (% 11.0) göre hayli az olmuştur (Licht ve diğ., 1983); günde 25 mg hidroklorotiazid alanların ise ancak % 2.2'sinde hipokalemi gelişmiştir. Fakat 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 iki elektrolit ile ilgili etkilerin aksine renal kalsiyum itrahını azaltırlar. Bu şekilde **kalsiyum kaybını azaltmaları**nın 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 intolerans, hipokalemiye göre daha seyrek (bir çalışmada 45 ayda yaklaşık %3) görülen bir yan tesirdir. Kanda glikozillenmiş hemoglobin düzeyini yükseltirler. 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 süredeki bir göstergesi olan **glikozillenmiş hemoglobin düzeyi**ni artırdıkları bulunmuştur. Bu gözleme göre, tiazidlerin bazı kimselerde açlıktaki (postabsorptif) glisemiye pek dokunmadan postprandiyal (absorptif) glisemiyi yükseltmeleri mümkündür. Hiperglisemi ve glukoza toleranssızlık reversibl 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/YDL kolesterolu oranını yükseltir. Total kolesterol düzeyi yükselir. 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 premenapozal kadınlarda belirgin olmaz. Düşük lipid diyeti hiperlipidemi oluşmasını önleyebilir. Potasyum tutucu diüretikler hiperlipidemi riski bakımından yeterince incelenmemişlerdir; az sayıdaki inceleme bunların hiperlipidemi yapmadıklarını ve birlikte verilen tiazidlerin bu yan tesirini azalttıklarını göstermiştir.

Sözü edilen diüretiklerin hiperlipidemik etkinliğinin mekanizması tam olarak belli değildir. İnsülin salgılanmasının azalmasının, insüline dokularda resistans gelişmesinin ve yüksek dozlarda sekonder olarak sempatik sinir sistemi aktivitesinde hafif de olsa artma yapmalarının ve plazma noradrenalin düzeyini artırmalarının katkısı olduğu ileri sürülmüştür.

Hiperlipideminin aterojenezi hızlandırması beklendiğinden, diüretik ilaçlarla hipertansiyon tedavisi; koroner damar hastalığının bir risk faktörünü (yüksek kan basıncı) düzeltirken başka bir risk faktörü (hiperlipidemi) yaratabilir. 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 azalması ve STOP incelemesinde (1991) benzer sonuçlar alınması bu görüşü doğrulamaz. Hiperlipidemi bu ilaçlarla tedavi kesildikten bir süre sonra ortadan kalkar; irreversibl nitelikte değildir.

(iv) Hiperürisemi : Akut etki olarak, tiazidlerin böbrek tubuluslarında ürik asidi taşıyan taşıyıcı **(anyonik taşıyıcı)** aracılığı ile salgılanmalarına ve bu nedenle ürik asid itrahını kompetisyonla azaltmalarına bağlıdır. Uzun süre kullanılmaları halinde ise gelişen hipovolemi proksimal tübüllerden Na+ rearbsorpsiyonunu artırır; böylece **Na+-ürik asid ko-transportu**nun hızlanması nedeniyle bu durum ürik asid reabsorpsiyonunu artırır. 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, umulan yarar yeterince 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 ilaçın dozunun yeterliği bakımından daha sık kontrol edilmeli ve gerekirse doz artırılmalıdır. Lityumun böbrekten itrahını azaltıp toksisitesini artırırlar.

Diüretikler dolaylı olarak plazma renin düzeyini yükselttiklerinden ve hipovolemi yaptıklarından kan basıncının ldamesini **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.

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. Yüksek dozda belirgin diüretik etki yapar ve bunun mekanizması tiazidlerinkine benzer. Dozunun artırılması tiazidlerinkine benzeyen metabolik yan tesirlerini 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 2.5-5 mg dozunda ağızdan 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 kontrendikedir.

2. 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. Bu ilaçların kalbin kontraktilitesini azaltmaları, akut tedavi sırasında periferik damar rezistansını arttırmaları ve hipertansiyonlularda (özellikle ağır derecede olanlarda) kalp yetmezliğine eğilim bulunması gibi olumsuz gözlemler, bunların antihipertansif olarak kulanılmalarına karşı başlangıçta tıp çevrelerinde çekingenlik yaratmış ve tartışmalara yol açmıştır.

Çok sayıda hasta üzerinde propranolol ve diğer ilaçlarla yapılan kontrollu incelemeler beta-reseptör blokörlerinin antihipertansif ilaç olarak değerlerini ortaya koymuştur. Başlangıçta, hiperdinamik dolaşım durumu diye adlandırılan hipertansiyon şekli ile PRE yüksekliğinin eşlik ettiği esansiyel hipertansiyon gibi belirli bazı hipertansiyon şekillerinde etkili oldukları görülmüştür; fakat daha sonraki incelemelerde hastada belirli kontrindikasyonlar bulunmadığı taktirde esansiyel hipertansiyonun bütün şekillerinde yararlı olabildikleri saptanmıştır. Bu ilaçlar 60 yaşın altındaki hafif hipertansiyonlu hastalarda genellikle ilk ve tek ilaç (monoterapi) olarak kullanılabilirler. Olguların çoğunda kan basıncını yeterli derecede düşürebilirler; gereken durumlarda tiazid türevi diüretik ilaçla birlikte kullanılırlar. Orta derecedeki hipertansiyonlularda tek başına gösterdikleri etki genellikle yetersiz kalır; diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılmaları gerekir. Antihipertansif etkilerinin derecesi diüretik ilaçlarınkine yaklaşık olarak eşittir.

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 blokörler**dir; şöyle ki hem kalp hücrelerinde bulunan ve sempatik etkinliğin kalbe ulaşmasından sorumlu olan ß1 tipi reseptörleri ve hem de damar, bronş ve diğer bazı yerlerde bulunan ve düz kasların gevşemesinde rol oynayan ß2 tipi adrenerjik reseptörleri kolaylıkla bloke ederler (propranolol, oksprenolol, pindolol ve diğer birçokları gibi). Diğer bazıları ise kalpte ß1-reseptörleri nisbeten selektif bir şekilde bloke ederler (metoprolol, asebutolol ve atenolol gibi). Selektif-olmayanlarla **selektif etkili olanlar** arasında antihipertansif etkinlik yönünden belirgin bir fark yoktur. İster ß1'e selektif olsun, isterse olmasın, beta-blokörlerin antihipertansif etkinliğinin ß1-reseptörlerin bloke edilmesi ile ilgili olduğu kabul edilmektedir. Çeşitli beta-blokörlerin antihipertansif etkilerinin gücü, onların ß1-reseptörleri bloke etme gücü ile paralellik gösterir; başka

bir deyişle, ß1 -reseptörleri eşit derecede bloke eden dozlarda verildiklerinde, antihipertansif etkileri eşit derecededir. **Kardiyoselektif** olan metoprolol ve asebutolol; propranolol-benzeri selektif-olmayan ilaçlar kadar antihipertansif etkililik gösterirler. Beta-blokörlerden birine karşı dirençli olan bir hastada onun yerine diğerinin denenmesi, sonucu değiştirmez; fakat beta-blokajla ilgili olmayan ve özellikle ß1-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 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'denin düşmüş olduğu 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'nu düşürmelerini** açıklamak için ileri sürülen **etki mekanizmaları** aşağıda belirtilmiştir.

(i) Renin salgılanmasının inhibisyonu: Sempatik sinir sistemi böbrekten renin salgılanmasını kontrol eder ve bu sistemin jükstaglomerüler hücrelerinin 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 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 Kitabın 7. Baskısının 2. Cildinde 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 daha fazla inhibe etmesine yol açar.

(iii) Sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesinin azalması: Uzun süre beta-blokör ilaç uygulanan sıçanlardan hazırlanan izole portal ven şeritlerinde, adrenerjik sinir uçlarının elektriksel stimülasyonu ile oluşturulan kasılmaların azaldığı; fakat dışardan noradrenalin katılması sonucu oluşan kasılmaların azalmadığı saptanmıştır. Bu ve benzeri bulgular; kronik beta-blokör tedavisinin, periferde adrenerjik sinir uçlarından salıverilen noradrenalin miktarını azaltarak damarlarda vazodilatasyon yapabileceğini telkin etmektedir. Bu azalma ne şekilde olabilir? Adrenerjik sinir uçlarında nörotransmiter salıverilmesinin frenleyen α_2-reseptörler yanında, salıverilmeyi artıran (fasilitatör) $ß_2$-adrenerjik reseptörlerin bulunduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Adrenal medulladan kana salıverilen adrenalin, nörotransmitter noradrenaline göre daha güçlü bir şekilde bu fasilitatör mekanizmayı aktive etmektedir. Beta-blokörler, kanda dolaşan hormon adrenalin'in adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesi üzerindeki artırıcı etkisini bloke ederek damarların adrenerjik nöroefektör kavşaklarında noradrenalin salıverilmesini azaltabilirler.

(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. (-) izomerlerine özgü olan bu etkinin beyin sapında vazomotor merkez bölgesindeki noradrenerjik uçlardan noradrenalin salıverilmesine ve onun da o bölgedeki santral sempatik nöronların α_2-reseptörlerini aktive ederek kardiyovasküler sempatik tonusu düşürmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. Bu duruma göre, beta-blokörlerin santral hipotansif etkisi klonidin-benzeri bir etkinin sonucudur.

Sonuç olarak beta-blokörlerin antihipertansif etkinliğine katkıda bulunan çeşitli mekanizmaların varlığına dayanarak, onların **kan basıncını karmaşık bir şekilde düştürdüğü** söylenebilir.

Antihipertansif etkinin özelliği: Propranolol ve benzeri ilaçlar rezerpin, metildopa, klonidin ve diüretiklerinkine yaklaşık olarak eşit derecede antihipertansif etki gösterirler. Sistolik kan basıncını, diyastolik kan basıncından daha fazla düşürürler. Fiziksel ekzersiz esnasında kan basıncında fizyolojik olarak meydana gelen artmayı azaltırlar. Sempatolitik ilaçlar ile tedavide sorun oluşturan ortostatik nitelikteki hipotansiyon, seksüel fonksiyonlardaki bozukluklar ve belirgin bir mental yavaşlama bu ilaçlarla tedavi esnasında 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 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 (bak. s. 462) 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) 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 bir alfa-blokör ilaç ile kombine kullanılabilirler.

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 bireysel fark 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.

İlaçların eliminasyon yarılanma ömürlerinin uzunluğuna göre, günlük ilaç **veriliş sıklığı** değişir. Çoğu antihipertansif olarak günde bir kez verilir. Günde tek doz halinde verilen ilaçlar sabahleyin verilirler. Sık kullanılan beta-blokörlerin günlük antihipertansif dozları Tablo 38.2'de 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). Pindolol intrinsik (betamimetik) etkinliği en fazla olan,parsiyel agonist tipte bir beta-blokördür;bu ilacın dozu günde 30 mg'ın üstüne çıktığında bazı hastalarda paradoksik olarak kan basıncında artma yaptığı bildirilmiştir.

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 angina'lı hastalarda bu ilaçların

birden kesilmesi sonucu bazı olgularda oluşan tehlikeli duruma 45. Konuda değinilmiştir.Uzun süre beta-blokör ilaçlarla tedavi edilen hipertansiyonlu hastalarda da ilacın birden kesilmesi bazı hastalarda, birkaç gün süren kesilme sendromuna neden olur,bunun belirtileri bir organ bozukluğu olmayan hipertansiyonlularda kan basıncı yükselmesi, taşikardi, palpitasyon, tremor, terleme, başağrısı ve genel kırıklık (malez)dir. Anginalı hastalarda ise ilacın kesilmesinin bazı hastalarda anginal nöbetlerin sıklaşmasına, tehlikeli ventriküler aritmilere, myokard infarktusuna ve hatta ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenlerle, uzun süren beta-blokör tedavisine son verilmek isteniyorsa, ilacın dozu 8-10 gün içinde giderek 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 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. Beta-blokör etkinlik 4 izomerinden esas itibariyle R,R izomerinde (dilevalol'da), alfa-blokör etkinlik ise esas itibariyle S,R izomerinde bulunur. Hem ß1 ve hem de ß2-reseptörleri ve aynı derecede bloke eder; oysaki alfa-blokör etkisi $\alpha 1$' lere selektiftir. Alfa-blokör etkinliği nedeniyle vazodilatör (hipotansif) etkisi klasik beta-blokörlerinkinden farklı olarak hemen belirginleşir; bu nedenle acil durumlarda i.v. injeksiyon suretiyle kullanılabilir. Beta-blokör etkinliği yönünden, alfa-blokör etkinliğine göre 4-8 kez daha güçlüdür. Kronik kullanılışta alfa-blokör etkinliğin giderek azaldığı bildirilmiştir. Bazen kan basıncında düşme yerine paradoksik olarak yükselme yapabilir. Hafif ve orta derecedeki hipertansiyon olgularında kan basıncını güçlü bir şekilde düşürdüğü saptanmıştır. Beta-blokör etkinliğinin egemen olması nedeniyle feokromostomaya bağlı hipertansiyonda kullanılmaz.

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 artırılır. 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 hipertansiyonlularda bu sınır iki katına kadar yükseltilebilir. 20 ml'de 100 mg ilaç içeren ampul şekli, ağır hipertansiyon ve hipertansif krizin acil tedavisi için i.v. injeksiyon veya infüzyonla verilir. **Hipertansif kriz** tedavisinde kullanılışına ileride değinilmiştir. Gebelikteki hipertansiyonun acil tedavisinde saatte 20 mg hızında i.v. infüzyonla verilir, 30 dakikalık aralarla hız 160 mg/saat'e kadar çıkarılabilir. Akut mykard infarktusu sırasında hipertansiyon da varsa saatte 15 mg hızında infüze edilir, hız giderek 120 mg/saate çıkarılabilir.

TABLO 38.2

Bazı beta-blokörlerin günlük olağan antihipertansif dozları

İlaç	Günlük doz (mg)	Kaç kezde verileceği
Propranolol	160-320	2
Atenolol	50	1
Betaksolol	20-40	1
Bisoprolol	5-10	1
Metoprolol	100-200	1-2
Asebutolol	400-800	1 veya 2
Karvedilol	12.5-25	1
Labetolol	50-100	2
Oksprenolol	80-320	2-3
Pindolol	10-30	2
Nadolol	80-320	1
Nebiyolol	2.5-5	1
Seliprolol	200-400	1
Tertatolol	5-10	1-2
Timolol	10-60	1-2
Labetolol	200-800	2

Labetololün yan tesirleri beta-blokör ilaçlarınkine benzer. Alfa-blokör etkisi nedeniyle ortostatik hipotansiyon, ejakülasyon bozukluğu ve impotens oluşturabilir. Ayrıca, otoimmün reaksiyona neden olduğundan antinükleer antikor ve antimitokondriyel antikor oluşturabilir; nadiren sistemik lupus eritematosus yaptığı bildirilmiştir. Gözün koroid tabakası gibi yüksek melanin içeren organlarda toplandığından, labetolol tedavisi sırasında periyodik göz muayenesi yaptırılması tavsiye edilir. Beta-blokör ilaçların kalp ve akciğerlerle ilgili kontrindikasyonları bu ilaç için de geçerlidir.

B. ALFA- ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Fenoksibenzamin ve fentolamin gibi **selektif-olmayan alfa-adrenerjik reseptör blokörleri** ortostatik tipte belirgin bir hipotansiyon oluştururlarsa da bulantı, kusma, başağrısı, taşikardi ve palpitasyon gibi yan tesirleri sık olarak meydana getirdikleri ve uzun süre kullanıldıklarında hipotansif etkilerine karşı tolerans geliştiği için esansiyel hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanılmazlar. Taşikardi yapmaları hem hipotansiyonun yaptığı refleks sempatik hiperaktivasyona ve hem de kalpteki adrenerjik sinir uçlarında α_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.

Prazosin

Yukarıda sayılan klasik alfa-adrenerjik reseptör blokörlerinden farklı olarak kavşak sonrası (postsinaptik) **α_1-reseptörleri selektif olarak bloke eder**, α_2-reseptörleri pek etkilemez. Kinazolin türevidir.

Prazosin hem arteriyolleri ve hem de venülleri genişletir. Bu bakımdan sodyum nitroprussiyata benzer. Periferik damar rezistansını azaltır. Ortostatik nitelikte hipotansiyon oluşturur. Kalbin hem preşarjını ve hem de postşarjını azaltır. Bu nedenle hipertansiyondan başka konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde de kullanılır. Presinaptik α_2-reseptörleri bloke etmediği için kalp atış hızını tek doz verildiğinde çok az (yaklaşık % 5) artırır; uzun süre verildiğinde ufak bir azalma yapabilir.Kan basıncını düşürmesine karşın belirgin bir refleks taşikardi yapmaması, beyin sapındaki nöronların α_1-reseptörlerini bloke ederek baroreseptör refleks yolağını (yayını) 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. Prazosin'in astmalılarda, konjestif kalp yetmezliğine (KKY) eğilimi olanlarda veya periferik damar hastahğı olanlarda, beta-blokörlerden farklı olarak, kullanılması sakıncalı değildir. Aksine, hafif antiastmatik etkisi vardır, **KKY'nin tedavisinde** vazodilatör ilaç olarak kullanılabilir ve periferik damar hastalıklarından **Raynaud sendromunu düzeltebilir.** Diğer bir üstünlüğü hastanın serum lipid profilini bozmaması, aksine iyileştirebilmesidir.

Gastrointestinal kanaldan çabuk, fakat kısmen absorbe edilir. Biyoyararlanım oranı sağlıklı deneklerde % 44-70 (ortalama % 57'dir). Karaciğerden ilk geçişte önemli derecede metabolize edilir. Tek dozda verildiğinde doruk plazma konsantrasyonu 1-3 saat sonra oluşur. Plazma proteinlerine yüksek oranda (%93) bağlanır. Karaciğerde metabolize edilmesi sonucu oluşan metabolitleri daha çok safra içine itrah 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 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 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. İlk doz senkobunu önlemek için prazosinin, yukarıda belirtildiği gibi, başlangıçta küçük dozda uygulanması ve günlük tek dozun veya ikinci dozun gece yatarken alınması tavsiye edilir. Vazodilatör etkiye karşı birkaç günlük kullanılıştan sonra kısmi bir tolerans oluşur ve dozu yükseltmek mümkün olur.

Uyuşukluk, başağrısı, güçsüzlük, palpitasyon ve taşikardi, burun tıkanıklığı, başdönmesi ve ödem oluşturabilir. Erkeklerde seksüel fonksiyonu bozması seyrek görülen bir yan tesirdir. Klasik alfa-blokörlere göre üstünlüğü, belirtilen selektif etkisinden ileri gelir. Kalp atış hızında ve böbreklerden renin salgılanmasında selektif olmayan alfa-blokörlerinki kadar belirgin artma yapmaz. Nadiren bradikardi yapar. Prazosin anefrik hastalarda birikebilir ve konfüzyon, vizüel halüsinasyonlar ve paranoid düşünce gibi mental bozukluklara neden olabilir.

Prazosin, klonidinin antihipertansif etkisini antagonize edebilir; bu iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır.

Prazosin'in **hipertansiyon-dışı bir kullanılış yeri,** erkeklerde selim prostat hipertrofisinin semptomatik tedavisidir. Prazosin ve benzeri selektif α_1-blökörleri (doksazosin, terazosin ve alfuzosin), hafif ve orta derecede semptomlar gösteren **komplikasyonsuz selim prostat hipertrofisi** olgularında miksiyonla ilgili şikayetleri azaltırlar. Semptomlar kontrol altına alınabilirse prostatektominin geciktirilmesini sağlayabilirler. Prostatın hipertrofik düz kas dokusunun α_1-reseptörlerinin blokajı, bu dokuyu gevşetir, üretra üzerindeki baskıyı azaltır ve idrar akışını kolaylaştırır; bu ilaçlar ayrıca üretra düz kaslarını da gevşetirler. Bu amaçla prazosin ilk 3-7 gün, günde 2 kez (biri gece yatarken) 0.5 mg dozunda verilir; günlük doz günde 2 kez 2 mg'a kadar giderek artırılabilir. Böyle bir uygulamadan önce, idrar retansiyonunun mesane taşı veya mesane ya da prostat kanserine bağlı olması olasılığı ortadan kaldırılmalıdır. Prazosin ve benzeri α_1-reseptör blokörleri vazodilatör etkinlikleri nedeniyle **konjestif kalp yetmezliğinin** (bak. 42. Konu) **ve Raynaud sendromunun** (bak. 39. Konu) **tedavisi**nde de yararlı olurlar.

Doksazosin mesilat: 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 ve günde tek doz halinde verilebilmesidir. Tek dozdan sonra hipotansif etkisi, prazosininkine göre daha yavaş ve geç gelişir; bu durum kronik tedavide bir sakınca teşkil etmez. 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 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. Selim prostat hipertrofisinin tedavisinde de kullanılabilir.

2001 yılı itibariyle devam etmekte olan Antihypertensive Lipid Lowering Heart Attack Trial (ALLHAT) adlı çalışmada başlangıç tedavisi için doksazosin alan altgrupta konjestif kalp yetmezliği ve inme gelişmesi, diüretikle tedavi edilen alt-gruptaki hastalardakinden fazla görüldüğü için ilk alt-grupta denemeye son verilmiştir. Bu gözlem başkalarınca da teyit edilirse, α_1-reseptöre selektif etkili antihipertansif ilaçlara ilgiyi azaltır.

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 cevap 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.

Alfuzosin: Benzeri ilaçlar gibi hipotansif etkisi vardır. Ancak, selim prostat hipertrofisinin tedavisi için çıkarılmıştır. Günlük dozu ağızdan 5-10 mg'dır.

Ketanserin ve urapidil: Prazosin-benzeri α_1-adrenerjik reseptör bloke edici etkileri yanında, olasılıkla serotonin antagonisti etkileriyle kan basıncını düşürürler. Hipertansiyon tedavisi için bazı ülkelerde pazarlanmışlardır.

3. 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 irreversibl biçimde bloke eder.** Böylece depo vezikülleri içindeki noradrenalini boşaltır ve adrenerjik sinir ucunda tutulan noradrenalin miktarını azaltır. Tek doz verilen rezerpinden sonra sinir ucundaki noradrenalin azalması aksonal akımla nöron somasından yeni veziküller gelip rezerpinle bozulmuş olanların yerini almalarına kadar uzun süre devam eder.

Noradrenalin gibi bir katekolamin olan dopamin' in nöromediyatör rol oynadığı ve depolandığı santral sinir sistemi(SSS)'nin dopaminerjik sinir uçları da rezerpin tarafından etkilenir.Rezerpin anılan sinir uçlarından dopamini boşaltır. Serotonin depolarını da boşaltır.

Rezerpin hafif ve orta derecede hipertansiyon olgularında tiazid grubu diüretiklerle birlikte kullanılır.Günde bir veya daha seyrek (gün aşırı gibi) 0.1-0.25 mg'lık tez dozlar halinde ağızdan verilir.Günlük doz 0.05 mg'a indirilebilir.Bu dozlarda etkisinin başlaması için genellikle 3-6 gün geçmesi gerekir.

Rezerpin'in **yan tesirleri** günlük doz 0.25 mg veya daha düşükse nisbeten hafif ve seyrektir; ancak 0.5 mg ve daha yukarı dozlarda sıklaşır. Yan tesirlerin çoğu temel etkiler olan sempatolitik ve sedatif etkilere bağlıdır; bir kısmı da parasempatik sinir sisteminin, zıt yöndeki sempatik etkinliğin azalması sonucu, bazı organlarda üstünlük kazanmasına bağlıdır.

Rezerpin ve diğer adrenerjik nöron blokörlerinin görece sık görülen bir yan tesiri ortostatik hipotansiyondur. Reserpin alanlarda sempatolitik etki nedeniyle, ortostatik hipotansiyondan başka **bradikardi, burun tıkanıklığı (vasodilatasyon nedeniyle burun mukozasının şişmesine bağlı), yüzde ve boyunda kızarma olur; üşüme ve titreme** görülebilir. Reserpin mide-barsak kanalının motilitesinde ve midenin gastrin ve asid salgısında artma yapar; diyareye ve mide ve duodenumda peptik ülser oluşumuna neden olabilir. Santral etkisiyle, özellikle yüksek dozda, depresyon ve intihar eğilimi oluşturabilir. Ejakülasyon sempatik sinir sistemi tarafından yapılan bir fonksiyon olduğundan rezerpin alan erkek hastalarda ejakülasyon ortadan kalkabilir; ereksiyon üzerine direkt bir bozucu etkisi yoktur. Ancak, ejakülasyonun bozulması zamanla ikincil olarak ereksiyonu bozar ve impotense neden olabilir. Böbrek kan akımının azaltılması nedeniyle, su ve tuz retansiyonu yapar; diüretiklerle kombinasyonu, bu yan tesirin oluşumunu önler.

Rezerpin konvulsiyon eşiğini düşürdüğünden epilepsili hastalarda nöbetleri sıklaştırabilir. Beyin dopamin düzeyini azaltması nedeniyle, yüksek dozlarda hiperprolaktinemiye, diğer endokrin bozukluklara ve ektrapiramidal belirtilere neden olabilir.

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).

4.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, kardiyak vagal tonusu artırırlar. Daha alt düzeyde, omurilikteki intermedyolateral kolondaki sempatik nöronlar düzeyinde inhibisyon yapmaları da muhtemeldir. Bu bölümün sonunda diğer sempatolitik ilaçlara kısaca değinilmiştir.

KLONİDİN

İmidazolin türevi bir antihipertansif ilaçtır. Yüksek konsantrasyonda α_2-adrenerjik reseptörleri stimüle ederek damar büzücü etki yaptığı için, başlangıçta, burun damlası şeklinde lokal uygulama ile burun mukozası damarlarını büzmek için çıkartılmıştır. Sistemik etkisiyle hipotansiyon yaptığı burun damlası preparatını içenlerde yaptığı etkilerin gözlemlenmesiyle tesadüfen bulunmuş ve daha sonra antihipertansif ilaç olarak tedaviye girmiştir. Görece sık yan tesir oluşturması ve aşağıda açıklanan "rebound" olayı nedeniyle fazla kullanılan bir antihipertansif ilaç değildir. Fakat antihipertansif etkisinin mekanizmasının özelliği ve farmakodinamik etki yelpazesinin ilginçliği nedeniyle burada klonidinin üzerinde fazlaca durulmuşur.

Klonidin yüksek dozda verildiği zaman, periferde adrenerjik sinir uçları üzerinde bulunan ve sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salıverilmesini frenliyen α_2-tipi alfa-adrenerjik reseptörleri selektif olarak uyarır. Sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salıverilmesini azaltır. Böylece periferik adrenerjik sinaps veya kavşakta adrenerjik aşırımı inhibe eder. Deney hayvanlarında cisterna magna içine injeksiyonla veya beyin sapını

kanlandıran vertebral arterler içine infüzyonla ufak dozda uygulandığı zaman, kan basıncında yükselme yapmaksızın sadece hipotansiyon oluşturur. Splanknik (pregangliyonik) sinirlerden veya kalbin postgangliyonik sempatik sinirlerinden kaydedilen spontan sempatik deşarjların frekansını düşürdüğü gözlenmiştir. 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, n. 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, periferdeki durumun aksine, presinaptik tarafta değil, fakat **postsinaptik tarafta** olduğu deney hayvanlarında kanıtlanmıştır (bak. 9. Baskı 1. Cilt, s.493). Klonidin'in sözü edilen etkisine RVLMO'daki nöronların imidazolin I_1 reseptörlerinin katkısı düşüktür.

Omurilikte intermedyolateral boynuz ve arka boynuzda da α_2-adrenerjik reseptörlerin yoğun olduğu bulunmuştur; intermedyolateral boynuzdaki reseptörlerin aktivasyonu sonucu sempatik nöronların inhibisyonu 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 epidural 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 **rilmenidin** ve **moksonidin** ise α_2-adrenerjik reseptörlerden çok **imidazolin I_1 reseptörleri**ne afinite gösterirler. Bu reseptörler, **RVLMO'daki** nöronlarla sinap yapan 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. Monoksonidin aslında karma agonisttir, α_2-reseptörleri de I_1-reseptörler kadar güçlü olmasa bile aktive edebilir. 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. Moksonidin karbonhidrat ve lipid metabolizmasını bozmaz.

İmidazolin reseptörlerinin beyindeki endojen ligandının dekarboksillenmiş arginin olan **agmatin** veya bir beta-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 sistemi**ni etkilemesi katkıda bulunabilir. İnsanlarda opioid antagonisti nalokson, klonidin zehirlenmesinde antidotal etkinlik gösterir.

Klonidin insanda, tedavi için kullanılan dozlarda kan basıncını sadece düşürür. Böbrek kan akımını azaltmaz; renin salgılanmasını inhibe eder. Buna karşın su ve tuz retansiyonu yapabildiğinden bazen bir diüretikle birlikte kullanılması gerekebilir.

Klonidin'in klorpromazininkine benzer **psikomotor sedatif etkisi** vardır. Sedatif etkisinin ön-beyindeki α_2-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır; bunların önbeyindeki noradrenerjik sinirler ucundaki presinaptik α_2-reseptörler olması olasıdır. Klonidin, ön hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını hipotalamik etkisi ile artırır ve test ilacı olarak kullanılır; **CRH salıverilmesini azaltır** ve kanda kortizol düzeyini düşürür. Bu endokrin etkilerde olasılıkla yukarıda belirtilen temel mekanizma rol oynar.

Klonidin mide-barsak kanalından ortalama % 70 oranında absorbe edilir, kalanı feçeste atılır. Absorbe edilen ilacın büyük kısmı metabolize edilmeden böbreklerden itrah suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma-ömrü ortalama 8.5 saat kadardır.

Klonidin ile tedaviye ağızdan günde 3 kez 75 mikrogram dozunda ilaç verilerek başlanır; doz giderek günde 1.5 mg'a kadar artırılır. Günlük doz iki kezde verilebilir. Metildopa için belirtildiği şekilde klonidin'e karşı da bireysel cevaplar arasında fazla değişkenlik vardır. Onun için doz dikkatli bir şekilde ayarlanmalı ve bireyselleştirilmelidir. Diyabetli hastalarda diüretiklerin ve beta-blokörlerin gösterdiği sakıncaları göstermez. Orantısız sistolik hipertansiyon olgularında etkilidir.

Klonidin, hastaların yaklaşık yarısında belirgin **sedatif etki** oluşturur. Sık görülen **diğer yan tesirleri** ağız kuruluğu, bradikardi ve konstipasyondur. Ağız kuruluğu ve konstipasyon klonidin'in parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini azaltmasına bağlıdır.Diğer bazı sempatolitik ilaçlardan farklı olarak, ortostatik hipotansiyon klonidin tedavisi sırasında nadir görülür. Diğer sempatolitik ilaçlar gibi burun tıkanıklığı ve erkeklerde seksüel işlev bozukluk yapabilir. Bir incelemede % 0.5 oranında jinekomasti yaptığı saptanmıştır. Klonidin'in opioid ilaç bağımlıları tarafından, seyrek de olsa, sekonder ilaç olarak suistimal edildiği bildirilmiştir.

Klonidin'in önlenebilir fakat önemli bir sakıncası bir süre kullanıldıktan sonra ilaç birden kesildiğinde veya birkaç doz atlandığında bazı kimselerde (fakat bütün olgularda değil) **"rebound" hipertansiyon veya hipertansif kriz** şeklinde ciddi bir reaksiyon oluşmasıdır (bak. 5. Baskı 2. Cilt, s. 1102).

Diğer kullanılış yerleri: Klonidin son zamanlarda hipertansiyondan başka indikasyonlarda da kullanılmaya başlanmış ve başarılı bulunmuştur. Bunlardan biri opioidlere bağımlı kimselerin detoksifikasyonudur. 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. Klonidin verilmesi, beyinde (özellikle locus coeruleus'ta), yoksunluk sırasında hiperaktif olan nöronların α_2-adrenerjik reseptörlerini uyararak noradrenerjik hiperaktiviteyi normale döndürebilir. Özellikle otonom sinir sisteminin hiperaktivitesine bağlı belirtileri yatıştırır; subjektif belirtiler üzerine etkisi zayıftır. Opioid yoksunluğunun tedavisi için klonidin günde 3 kez 6 µg/kg dozunda verilir. Bu tür kullanılışta en önemli yan tesiri hipotansiyondur. Bu indikasyonda, daha az hipotansiyon yapan **lofeksidin** adlı klonidin-benzeri ilaç klonidine tercih edilir. Lofeksidin ağızdan günde iki kez 0.2-1.2 mg verilir; 7-10 günlük uygulama genellikle yeterlidir.

Klonidin hipotalamustan büyüme hormonu salıveren hormonun (GHRH'nin) salıverilmesini artırmak suretiyle, **ön hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını güçlü bir şekilde artırır.** Bu etki akut verilişte görülür; kronik verilişte kaybolur. Söz konusu etki nedeniyle klonidin ağızdan tek doz halinde verildikten 60 dakika sonra alınan kan numunesinde büyüme hormonu düzeyi ölçmek suretiyle GHRH salgılanmasını incelemek için test ilacı olarak kullanılır. Klonidin **postmenapozal flushing**'in ve göze lokal uygulanmak suretiyle **glokomun** tedavisi için kullanılabilir.

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. Ağızdan günde 0.2 mg bir veya iki kezde verilir; 3 hafta sonra günde 0.4 mg'a çıkılır.

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 dönüştürürler. Bu madde bir **yalancı nörotransmiter**dir 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 edilen ek kullanılır. Ağız yolundan günde 1.5-2 g dozunda verilir. Hipotansif etkisi, rezerpinle olduğu gibi birkaç günlük tedaviden sonra başlar. Günlük dozun günde 3 kez yerine gece yatarken bir kezde alınması ile de gün boyu devam eden bir hipotansif etki oluşturduğu saptanmıştır. Etil esterinden hazırlanan injeksiyonluk müstahzarları 250-1000 mg i.v. dozunda verildiğinde kan basıncında 4 saat sonra başlayan ve 10 saat kadar süren bir düşme yapar. Metildopa ağır hipertansiyon olgularında etkisizdir, kullanılmaz.

Güvenliliğinin ve etkililiğinin yeterli derecede olması nedeniyle gebelikteki hipertansiyonda kullanılır. İskemik kalp hastalığı veya sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan hipertansiyonlu hastalarda da yararlıdır.

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. Kişinin otomobil ve kullanması dikkat isteyen makineleri kullanma yeteneğini bozabilir.

Metildopanın yukarıda sayılan santral ve sempatolitik yan tesirlerinden başka hepatotoksik ve hematolojik yan tesirleri de vardır. Bunlara kitabın 4. Baskısının 2. Cildinde ayrıntılı olarak değinilmiştir (bak. s. 1089).

Klonidin-Benzeri Guanidin Türevi İlaçlar: Guanidin türevi olan ve klonidin gibi beyin sapındaki α_2-adrenerjik reseptörleri aktive etmek suretiyle kan basıncını düşüren iki ilaç bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Bunlar **guanabenz asetat** ve **guanfasin**'dir. İkisi de farmakolojik özellikleri, yan tesirleri ve daha seyrek de olsa kesilme sendromu oluşturabilmeleri bakımından da klonidine kalitatif olarak benzer (Bak. 7. Baskı 2. Cilt, s. 1147).

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 (Bezold-Jarisch fenomeni). Veratrum alkaloidlerinin farmakolojisine Kitabın 3. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1045-46). **Gangliyon blokörleri** sempatik gangliyonlardaki aşırımı inhibe ederek kan basıncını düşürürler; bu ilaçlara 75. Konuda değinilmiştir.

5. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Eksitabl hücrelerin depolarizasyonu sırasında ekstrasellüler kalsiyum iyonları, voltaja bağımlı (voltajla çalıştırılan) yavaş kalsiyum kanallarının açılması sonucu hücre içine girer ve depolarizasyonun yavaş fazına kat-

kıda bulunur. Kalsiyumun eksitasyon-depolarizasyon kenetine katkısı düz kas hücrelerinde ve kalbin nodal hücrelerinde, diğer eksitabl hücrelerde olduğundan daha fazladır. Ayrıca, kalsiyum iyonları gerek kalp kası (myokard) ve gerekse damar düz kas hücrelerinde eksitasyon-kontraksiyon kenetini oluştururlar. Çizgili kaslarda eksitasyona bağlı intrasellüler Ca^{2+} düzeyi artması kas hücresi membranındaki kanallardan giren kalsiyuma değil, 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 45. 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. Myokardı ve diğer kalp hücrelerini deprese edebilirler.

Kalsiyum kanal blokörlerinin halen kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılanları, **yapıca farklı üç gruba ayrılırlar: (i) 1,4 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 tipi**ne yüksek afinite gösterirler ve L tipi kanalın, kanalı içeren ana alt-biriminde (alfa-1 alt-birimi), yapıca farklı **üç grup ilaç için ayrı bağlanma yerleri** bulunur ve bu bağlanma yerleri kendi aralarında ve kendileri ile kalsiyum kanalı arasında allosterik etkileşme gösterirler. Kısa bir süre klinik kullanıma girip kaldırılmış bir ilaç olan mibefradil T-tipi kalsiyum kanallarına yüksek afinite, L-tipine zayıf afinite gösterir. Bu ilaçların **damar-dışı düz kas hücreleri**nin kalsiyum kanallarına afiniteleri ve bunlar üzerindeki etkinliği düşüktür. Verapamil hariç diğerleri, hormon ve nörotransmiter reseptörleri (alfa-adrenerjik, muskarinik ve serotonerjik reseptörler vb.) üzerinde belirgin bir blokör etkinlik göstermezler.

DHP türevi blokörlerle yukarıda belirtilen diğer iki grup ilaç arasında, farmakolojik etki profili bakımından fark vardır. Bu farklılık damar düz kaslarındaki ve kalp kasındakl 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, portal ven ve kalp kapiller kası preparatlarıdır. Bir ilacın bu iki preparatta K+ ile veya elektriksel alan stimülasyonu ile oluşturulan kasılmaları gevşetici etkisine ait medyan 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 ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma yapmazlar. GFH'de yaptıkları belirgin artmanın **aferent arteriyolü** eferent arteriyole göre daha fazla genişletmelerine bağlı olması olasıdır. Vazodilator etkilerinde kısmen damar endotelinden nitrik oksid salıvermeleri rol oynayabilir. Nifedipin ve diğer bazı dihidropiridin türevleri **zayıf natriüretik** ve **diüretik etki** gösterirler. Bu etkileri esas olarak böbrek tubülleri üzerindeki etkinlikleri ile sodyum reabsorpsiyonunu azaltmalarına ve kısmen de renal kan akımını artırmalarına bağlıdır. Bu özellikleri nedeniyle, uzunca bir süre tek başına kullanıldıklarında, su ve tuz retansiyonu ve buna bağlı kilo artması pek yapmazlar.

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 durumu olmayan komplikasyonsuz olgularda; vazoselektif olmaları nedeniyle DHP türevi ilaçlar, diğer iki gruptakilere tercih edilir. Angina ve/ya belirli taşiaritmileri (kronik atriyum fibrilasyonu veya paroksimal supraventriküler taşikardi nöbetleri gibi) olan hipertansiyonlularda verapamil ve diltiazem tercih edilir. DHP türevlerinin antianginal etkinliği yeterli 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 kullanılırlar. Trombosit agregasyonunu hafif derecede de olsa inhibe ederler; ancak **antiagregant ilaç olarak** kullanılmazlar.

Kombine kullanılmaları: Kalsiyum kanal blokörlerinin hepsi hipertansiyon tedavisinde, diüretikler veya ADE inhibitörleri 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. Aralarında aditif etkileşme vardır; kombinasyon, bileşenlerin tek başına yapacakları antihipertansif etkiden daha fazlasını yapar. Ancak bu fazlalık diüretik ilaçla olan kombinasyonda diğerlerindeki kadar büyük olmaz.

Diğer antihipertansif ilaçlarla kıyaslama: Kalsiyum kanal blokörlerinin antihipertansif olarak klinik etkililiği diüretiklerinkine ve beta-blokörlerinkine 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. Uzun-süreli kontrollü denemelerde kardiyovasküler komplikasyonlara karşı (myokard infarktusu dahil) koruma sağladıkları bulunmuştur (Gibson ve diğ., 1986). Uzun etkili dihidropiridinler, verapamil ve diltizem diyabetik nefropatililerde, proteinüriyi azaltıcı etki gösterirler; ancak bu bakımdan klinik etkililikleri ADE inhibitörlerininki kadar fazla değildir. Hipertansiyona bağlı olarak sol ventrikülde hipertrofi ve diyastolik disfonksiyon gelişmesini ADE inhibitörleri kadar olmasa bile azaltırlar.

Yukarıda belirtildiği gibi, farmakolojik etki ve yan tesir profili bakımından diğer bazı antihipertansif ilaç gruplarına göre üstünlükleri vardır. Ancak, beta-blokörler ve diüretikler gibi klasik antihipertansif ilaçların uzun süre kullanılışları halinde hipertansiyona bağlı morbiditeyi ve mortaliteyi azalttığı birçok epidemiyolojik incelemelerde gösterildiği halde, kalsiyum antagonistleri ile yapılmış bu amaca yönelik uzun süreli klinik denemeler, diltiazem dışında yoktur. Çok merkezli infarktus-sonrası Diltiazem Denemesi (1988)'de öznelerin sistolik ventrikül 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. Bazı hastalarda gözlenen ve ayrıca deneysel olarak gösterilen vasküler reaktivite artmasının, kronik kalsiyum kanal blokörü uygulan-

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.

ması sonucu damar düz kaslarında Ca^{2+} kanalı dansitesinin çoğalmasına ve ayrıca damarlarda α_2-adrenerjik reseptörlerin katekolaminlere karşı afinitesinin artmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu reaksiyon hastaların ancak bir kısmında gözlenmiş olmasına karşın, kronik tedaviden sonra ilaç kesmek gerekirse, özellikle anginalı hastalarda dozu giderek azaltmak suretiyle kesme uygun olur.

A. DİHİDROPİRİDİN (DHP) TÜREVİ VAZOSELEKTİF İLAÇLAR

Bu grup ilaçların klinik kullanıma ilk gireni ve en fazla denenmiş olanı nifedipindir. DHP türevi ilaçların prototipi olarak kabul edilir. Daha sonra çıkan ve ikinci kuşak kalsiyum antagonistleri de denilen amlodipin, felodipin, lasidipin, nikardipin, isradipin ve larkanidipin, nifedipine oranla daha fazla vazoselektiftir. Amlodipin, felodipin, lasidipin ve lerkanidipin'in eliminasyon yarılanma ömrünün ve etki süresinin diğerlerine göre uzun olması nedeniyle günde tek doz kullanılma üstünlükleri vardır.

NİFEDİPİN: 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 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 durumun kan basıncında sık olarak meydana gelen flüktüasyonlara ve buna eşlik eden refleks sempatoadrenal stimülasyona bağlı olduğu sanılmaktadır. Modifiye (yavaş) salan nifedipin tabletleri veya uzun etki süreli amlodipin ve benzeri ilaçlarla böyle bir olumsuzluk olasılığının düşük olduğu sanılmaktadır. Bunlar verildiğinde kan basıncı yavaş düştüğü için refleks sempatoadrenal stimülasyon azalır. Belirtilen durum nedeniyle nifedipin ve diğer kısa etkili dihidropiridin türevi ilaçların (modifiye-salan şekilleri hariç) hipertansiyon tedavisinde önemi ve kullanılışı azalmıştır. Bunlar yerine eliminasyon yarılanma ömrü ve antihipertansif etkisi intrinsik olarak uzun olan ve etkileri yavaş başlayan amlodipin ve benzeri ikinci kuşak ilaçlar tercih edilir.

Nifedipinin tek dozda verilmesinden sonra yaptığı **refleks kalp stimülasyonu** yaşlı hastalarda, gençlerdekine göre daha da hafif olur; bunun nedeni olasılıkla yaşlanma ile baroreseptörlerin duyarlığının azalmasıdır. Refleks kalp stimülasyonunun diğer bir özelliği kısa sürmesi ve kan basıncı düşüklüğünün devam etmesine karşın erken ortadan kalkmasıdır.

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, verapamilin aksine, fazla olmaz ve sistemik biyoyararlanım yaklaşık % 65'tir. Esas olarak, karaciğerde polar metabolitlere dönüştürülmek suretiyle inaktive edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir.

TABLO 38.4

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]	
Nitedipin (modifiye salan)	20 mg qd veya 10 mg bid
İsradipin	2,5–5 mg qd veya 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

Yukarıda açıklanan nedenlerle nifedipin'in hemen-salan tablet veya kapsülü hipertansiyon tedavisinde tavsiye edilmez. Modifiye-salan tablet şeklindeki nifedipin 20 mg günde bir kez veya preparatına göre 10 mg günde 2 kez verilir. Gerekirse günlük doz 40 mg kadar artırılabilir. Kan basıncının aşırı yükseldiği acil durumlarda kan basıncını hızlı düşürmek için nifedipin'in hemen salan 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 ve yüz kızarması ve ayak bileği ödemidir. 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 şekil-

leri 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 edilen hipertansiyonlularda kan basıncını bazen paradoksik olarak artırabildiği bildirilmiştir.

Ayak bileği ödemi, uzun süre ayakta kalındığında doğal olarak gelişen yerçekimi ("gravitational") ödemine benzer. 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, 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 38.4'te gösterilmiştir. Dihidropiridin türevi ilaçların, koroner dilatörü olarak akut myokard infarktusunun tedavisinde yeri yoktur; bu durumda kullanılmaları sağkalımı artırmaz. Bu ilaçların antianginal ilaç olarak kullanılışlarına 40. Konuda ve nifedipin ile özel bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin periferik damar hastalıklarında kullanılışına 39. Konuda değinilmiştir.

NİKARDİPİN: 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.

Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir ve plazma doruk konsantrasyonuna, yutulmasından sonra 1 saat içinde erişir. 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.

NİTRENDİPİN: 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.

NİZOLDİPİN: 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 nitrendipininkine benzer. Nadir olarak serum transaminazlarında artma yapar ve uzun süre kullanıldığında reversibl gingiva hiperplazisi yapar.

AMLODİPİN BEZİLAT: Molekülünde aminoetoksimetil grubu gibi iyonize olabilen bir grup içermesi nedeniyle; çoğu (nikardipin hariç) iyonize olmayan nötral DHP türevlerinden farklılık gösterir. İyonize (bazik) olması nedeniyle kalsiyum kanalları içindeki DHP reseptörü ile etkileşmesi de nötral türevlerinkinden farklıdır. Di-

ğer DHP türevlerinin çoğundan farklı olarak nitro (NO_2) grubu içermez; ışığa duyarlı değildir. Nötral DHP türevleri sadece voltaja bağımlı blok yaptıkları halde, amlodipin hem voltaja ve hem de frekansa bağımlı blok yapar (deyim için bak. 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.

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 2.5–10 mg dozunda kullanılır. Başağrısı, yüzde kızarma, baş dönmesi, 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

DİLTİAZEM: Benzotiazepin türevi bir kalsiyum kanal antagonistidir. Verapamil'den daha zayıf kardiyak etkinlik gösterir; onun gibi negatif inotrop etkinliği vardır. Verapamil gibi A-V düğümün refrakter periyodunu uzatır ve A-V iletimi deprese eder. 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. Bu nedenle pülmoner konjestiyon bulunan infarktus geçirmiş hastalarda kullanılması kontrindikedir.

Hipertansiyon tedavisinde başlangıçta günde 3 kez 20 mg dozunda verilir, alınan yanıta göre günlük doz 360 mg'a kadar artırılabilir. Modifiye (yavaş)-salan 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.

VERAPAMİL: Nifedipinden yapısı ve farmakolojik profili bakımından ayrılır; fenilalkilamin türevidir. Nifedipinden farklı olarak belirgin kardiyak etkinlik gösterir (bak.41. Konu); **negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkileri** kan basıncı düşmesine bağlı refleks sempatik stimülasyonla tam olarak baskılanamaz. 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 (bak. 45. Konu).

Hipertansiyon tedavisinde ağızdan günde 2-3 kez 120–160 mg dozunda kullanılır. 240 mg ilaç içeren modifiye-salan (rötar) tablet şeklinde günde 1 veya 2 kez verilebilir. Yan tesirlerine 39. Konuda değinilmiştir.

6. ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ VE RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Renin-anjiotensin-aldosteron (RAA) sisteminin arteriyel kan basıncının fizyolojik homeostazındaki önemli katkısı nedeniyle anjiotensin'in kalp-damar sistemi üzerindeki tonik etkisini azaltarak kan basıncını düşürmek için aşağıdaki iki grup ilaç geliştirilmiştir.

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 yapılır. Bu enzimin inhibisyonu, plazma ve dokularda anjiotensin* (AII) düzeyini azaltarak hem arteriyollerde ve hem de venüllerde vazodilatasyona, total periferik damar rezistansının azalmasına ve böylece kan basıncında düşmeye neden olur. Öte yandan böbreklerden renin salgılanması anjiotensin'in yaptığı negatif feedback inhibisyondan kurtulduğu için renin

* Sadece anjiotensin yazılınca anjiotensin II anlaşılır.

salgılanması artar ve **hiperreninemi** oluşur. ADE, vazodilatör bir kinin peptid olan bradikinin ve kalidin'i yıkar; ADE inhibisyonu vazodilatör etkili kinin peptidlerinin düzeyini yükseltir. DRAS'ın özel bir bölümü beyindeki lokal RAS'dir; bu sistemin, sempatik sistem üzerinden kardiyovasküler sistemin ve hacım homeostazının santral kontroluna katkısı olduğuna inanılmaktadır. ADE inhibitörlerinin spontan hipertansif sıçanda, periferdeki RAS ile ilgili parametreleri değiştirmeyen ufak miktarlarda intraserebroventriküler (i.s.v.) injeksiyonu, kan basıncını düşürür ve baroreseptör fonksiyonunu daha düşük basınca ayarlar. Bu özel etki kinin peptidlerinden bağımsızdır; çünkü bradikinin santral etkisi ile kan basıncını düşürmez, aksine artırır.

Böbrek kan akımını artırırlar; bu nedenle ve aldosteron salgılanmasını azalttıkları için **diüretik ve natriüretik etki** yaparlar. Böbrek üzerindeki aldosteron etkinliğinin azalması hiperkalemi eğilimi yaratır. Glomerüler filtrasyon hızında genellikle belirgin bir artma yapmazlar. Bunun nedeni **eferent (postglomerüler) arteriyolu, aferent (preglomerüler) arteriyol**dan daha fazla genişletmeleridir. Normal durumda hafif bir azalma yaparlar. Renovasküler hipertansiyonda, glomerüler filtrasyon, anjiotensin'in eferent arteriyolde yaptığı aşırı büzülme ve artan intraglomerüler basınç sayesinde sağlandığından, renal arter stenozlu böbrekte ADE inhibitörleri filtrasyonu fazla azaltırlar ve durdurabilirler; bu nedenle iki taraflı renovasküler hipertansiyonlu hastalarda kontrindikedirler. Öte yandan, artmış olan intraglomerüler basıncın düşürülmesi diyabetik böbrek hastalığında (diyabetik nefropatide) yararlı olur. Bu ilaçlar adıgeçen hastalıkta 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 bütün hipertansiyon şekillerinde kan basıncını düşürürler; yüksek reninli **esansiyel hipertansiyonda** ve **renovasküler hipertansiyon**da düşme fazla belirgin olur.

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.

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. Beta-blokörlere ve diüretiklere yeterli cevap vermeyen veya onların kontrindike olduğu ya da onları tolere edemeyen hastalarda kullanılmaları uygundur. Nefropatisi olan tip 2 diyabetililerdeki hipertansiyonda tercihen 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 anjiyotensin düzeyi azalması yanında, ikincil olarak vazodilatör endojen bir madde (kinin) olan **bradikinin** düzeyinin artmasının katkısının olduğu ileri sürülmüştür. ADE diğer adıyla **kininaz II**'dir; kininlerin (bradikinin ve kalidin) yıkımını sağlayan bir enzimdir. 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. 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 ve prostasiklin (PGI_2) üretimini artırdıkları gösterilmiştir; bu olayın, düzeyi artan bradikinin'in NO ve PGI_2 sentezini stimüle etmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. PGI_2 sentezini katalize

eden siklooksijenazı inhibe eden indometasin ve benzeri NSAİİ'lerin ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisini ufak derecede de olsa azalttıkları bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak sözü edilen endojen maddelerin, ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğine ufak bir katkısının olduğu ileri sürülmüştür.

Diüretiklerle kombinasyon: Hafif hipertansiyon olgularında, monoterapi ile yeterli sonuç alınamazsa, ADE inhibitörü ilaç, yukarıda değinildiği gibi, tiazid veya kıvrım diüretiği bir ilaçla kombine edilir; hiperkalemiyi artırması nedeniyle potasyum-tutucu bir diüretikle kombine edilmemelidir. Diüretik almakta olan hastalarda kan basıncı anjiotensine yüksek dereceye 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.** Diüretik önceden kesilmemişse ilk dozdan sonra hasta yatmalı ve en az 2 saat göz altında tutulmalıdır. 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, 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 (efikasiteleri), yukarda sayılan ilaçlarınkinden fazla değildir.

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. Kan basıncının baroreseptör kontrol mekanizmasının 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. Ekzersiz ve ortostaz 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 hava yolları rezistansının artması 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+ reabsorpsiyonuna 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 gütta 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 koruyucu etkileri, yukarıda açıklandığı şekilde, glomerüler hipertansiyonu ve hipertrofiyi düzeltmeleri ile ilişkili olabilir. Bu bağlamda olmak üzere, hipertansiyonlulardaki glomerüler hiperfiltrasyonu, muhtemelen efferent arteriyol vazodilatasyonuna bağlı olarak azaltırlar. Diyabetik nefropatililerde ve deneysel diyabette gelişen proteinüriyi azaltırlar. Tedavi edilmeyen diyabetlide gelişen glomerüler filtrasyon azalmasının hızını yavaşlatırlar. Bulguları 2000 yılı başında yayımlanan HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) çalışmasında koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter öyküsü bulunan 55 yaş üstündeki 3500'den fazla diyabetli hastada 4.5 yıl uygulanan 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 beklenene göre daha fazla olmuştur. Bu ve benzeri çalışmalar incelenen, ADE inhibitörlerinin, özellikle **diyabetli hastalarda damar-koruyucu ve böbrek koruyucu etkinliği** olduğunu göstermektedir.

Deney hayvanlarmda 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. 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). ADE inhibitörlerinin hipertansiyonlu hayvanlarda, antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak kardiyoyasküler hipertrofiyi önledikleri gösterilmiştir. ADE inhibitörlerinin insanlarda da ateroskleroza ve kardiyovasküler hipertrofiye karşı koruyucu etkilerinin olduğu kanıtlanmaya başlanmıştır.

Diğer özellikleri: 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. **Gruba özel en sık görülen ortak yan tesirleri** 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. Bu olayın hiç olmazsa kısmen, dokuda kinin ve P maddesi 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; bu, dilde, glotiste veya larenkste olduğu takdirde s.k. 0.3-0.5 mg adrenalin injeksiyonu ile hemen düzeltilmelidir. ADE inhibitörlerinin, hiperkalemi yapıcı ilaç veya potasyum tuzu alanlarda ya da hiperkalemi eğilimi yaratan bir hastalığı bulunanlarda hiperkalemik etkileri belirginleşir.

Esansiyel hipertansiyon dışındaki hipertansiyonda kullanılışları: Kontrindikasyon bulunmayan renovasküler hipertansiyonda kullanılırlar; fakat, renin-anjiotensin sistemi etkinliğinin artmış olduğu başlangıç yıllarından sonraki dönemde etkililikleri azalır. Seyrek görülen bir durum olan sklerodermaya bağlı renal krizin progresif böbrek yetmezliğine dönüşmesini, tedaviye erken başlandığı takdirde önleyebilirler.

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, 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. Bu ilaçlardan sonra **imidapril** ve **moeksipril** kullanıma girmiştir. 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 bir veya iki doz kullanılırlar.

ADE inhibitörlerinin diğer kardiyovasküler indikasyonları: ADE inhibitörlerinin yerleşmiş bir indikasyonu **konjestif kalp yetmezliği tedavisi**dir. Buna 43. Konuda değinilmiştir. Dijital ve diüretiklerle yapılan klasik tedaviye cevap vermeyen yetmezlikli hastada vazodilatör tedavisi için kullanılırlar.

ADE inhibitörleri, **diyabetik nefropati** ve ona bağlı **proteinüri**nin tedavisinde hasta ister normotansif, ister se hipertansif olsun yararlıdırlar. Bu komplikasyon insüline-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 infarktüsü sırasında** hastada hipotansiyon yoksa mümkün olduğu ka-

dar **erken verilmesi** (ilk 24 saat içinde) ve 5-6 hafta sürdürülmesi, mortaliteyi ve sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği, sol venktrikülde global bir genişleme ve infarktuslu bölgede genişleme meydana gelmesi risklerini azaltır. Ayrıca, ADE sentezini kontrol eden genin bir polimorf (DD-delesyon-mutantı) şeklini taşıyan ve ADE sentezinin artmış olduğu kişilerde myokard infarktusuna yatkınlığın arttığının bulunması da sözkonusu bulguları indirekt olarak destekler. 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. **Sekonder profilaksi** sağlamak amacıyla ADE inhibitörlerine, bir yan tesir gelişmezse yaşam boyu devam edilmesi tavsiye edilmektedir.ADE inhibitörü uygulamasının özellikle geniş bir alanda infarktus olan ve kalp yetmezliği gelişen hastalarda kullanılması uygun görülmektedir.

İnfarktusun akut dönemini geçirenlerde, daha sonraki kardiyovasküler komplikasyona bağlı ölüm riski artmıştır. Bu riskin ağırlığı sol ventrikül disfonksiyonunun ağırlığı ile orantılı bir biçimde artar. Sözkonusu disfonksiyon hastanın yaşı, koroner arter hastalığının yaygınlığı,aritmilere yatkınlık ve hepsinden daha önemlisi post-myokardiyal sol ventrikül genişlemesi ile korrelasyon gösterir.

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 yaparlar; 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, düşük, fötal ölüm, ölü doğum, büyüme geriliği, neonatal ölüm sıklığının arttığını göstermiştir. Bu nedenle özellikle gebeliğin ilk yarısında kontrindikedirler.

Kaptopril: İlk bulunan oral ADE inhibitörüdür. Kimyaca peptid-benzeri sentetik bir maddedir (D-3-merkapto-metilpropanolil-l-prolin).

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.

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 veya furosemidle kombine edilir. Bu ilaçlar kaptopril'in antihipertansif etkisini potansiyalize ederler; kaptopril ise onların hipokalemik etkisini önler. 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 anjiödem 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 ve tarihsel bakımdan ondan sonra ikinci ilaç olarak kullanıma girmiş olan 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.

Enalapril, kitlesine göre, ADE' yi kaptoprilden daha güçlü bir şekilde inhibe eder; bu nedenle dozu miktar olarak daha ufaktır; ancak iki ilacın eşit-etkin dozlarının yaptığı kan basıncı düşmesi farklı değildir. Kaptoprile göre üstünlüğü, yan tesirlerinin daha seyrek olması nedeniyle daha iyi dayanç gösterilmesidir.

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. Karaciğer hastalarında aktif şekle dönüşümünün azalıp azalmadığı belli değildir.

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 veya furosemid 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. Kontrindikasyonları ve etkileşmeleri yönünden kaptoprile benzer.

Lisinopril: Diğer iki ilaca göre daha yeni bir ADE inhibitörüdür. Doğrudan etki yapar; ön-ilaç değildir. Eliminasyon yarılanma ömrü onlarınkinden uzundur (13 saat kadar); fakat **aşağıda yazılı ilaçlarınkine göre kısa**dır. 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: 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 dozları aşağıda gösterilmiştir :

İlaç	Günlük doz (mg)	İlaç	Günlük doz (mg)
Benazepril	10-20	Perindopril	2-8
Fosinopril	10-40	Ramipril	1.25-10
Imidapril	5-10	Silazapril	1-2.5
Kinapril	10-40	Trandolapril	1-4
Moeksipril	7.5-30		

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 blökerleri hipertansiyon tedavisine 1990'ların başında girmiştir. Halen 7 ilaç klinik kullanıma girmiş ve bunlardan beşi (irbesartan, kandesartan, losartan, telmisartan ve valsartan) Türkiye'de pazarlanmıştır. Bu enzime paralel olarak 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. Sistemi, özgül olarak 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 (bak. 88. 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 AII 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. Ancak in vitro deneylerde kullanılan yüksek konsantrasyonlarda yarışmalı-olmayan antagonist etki gösterirler. ADE inhibitörlerinin aksine, bradikinin ve diğer kinin peptidlerin düzeyinde veya etkilerinde belirgin bir artma yapmazlar.

Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde ADE inhibitörleri kadar etkilidirler. Böbrek kan akımını artırırlar ve ADE inhibitörleri gibi diyabetik nefropati ve kronik böbrek yetmezliğindeki proteinüriyi azaltırlar. Kliniğe görece yeni girmeleri nedeniyle hipertansiyon ve kalp yetmezliğinde uzun sürede mortalite ve morbidite

üzerindeki etkileri yeni incelenmeye başlanmıştır. Tedavi edilmeyen hipertansiyonlu hastalarda gelişen sol ventrikül hipertrofisinin gelişmesini önledikleri veya azalttıkları gösterilmiştir.

Terapötik etkililikleri ve farmakolojik etkileri bakımından ADE inhibitörleri ile AII 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 öksürük ve anjiyoödem gibi yan tesirleri, AII 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..

Kanda renin düzeyini ve ayrıca, ADE inhibitörlerinden farklı olarak anjiotensin düzeyini yükseltirler; bunun 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. AII 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 mg) ile kombine preparatı çıkarılmıştır.

AII 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 tedavisi**nde kullanılırlar. **Konjestif kalp yetmezliği** tedavisinde deneme dönemindedirler. ADE inhibitörü ilaçların öksürük yaptığı hastalarda onlar yerine 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 AII 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 alındığında azalmaz. Diğer AII 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 antagonistleri 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 ve eprosartan: Losartan benzeri daha yeni ilaçlardır. Farmakolojik özellikleri losartanınkilere benzer; onun gibi anjiotensin AT_1 reseptörlerini selektif olarak bloke ederler. Bazı özellikleri Tablo 38.5'te gösterilmiştir.

TABLO 38.5

Anjiyotensin 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	?	Hayır	Evet	B, K	3-11	4-16
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.

7. 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 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.

HİDRALAZİN

Direkt etkili vazodilatör ilaçlar içinde en uzun zamandan beri kullanılandır; yaklaşık elli yıldır antihipertansif ilaç olarak yerini korumaktadır. Ancak önemli bir yan tesiri olan lupus'un ilk zamanlar bildirilenin aksine, yüksek doz sınırının altında uzun süre ilaç alanlarda da oldukça sık görüldüğünün anlaşılması antihipertansif ilaç olarak değerini azaltmıştır.

Vazodilatör etkisinin hücresel mekanizması aydınlatılmamıştır. Bu etkisi kısmen endotele bağımlı olabilir. İn vitro olarak nitrik oksid (NO) salıverilmesini artırdığı gösterilmiştir. Nitrik oksid damar endotelinden salıverilen endojen bir vazodilatördür (bak. 89. Konu). Bu duruma göre kısmen, **endotelden endojen NO salıvermek** suretiyle de vazodilatatör etki yapar. Ayrıca damar düz kas hücresinde hiperpolarizasyon yapar; bunun **potasyum kanallarının açılması**na bağlı olup olmadığı halen bilinmemektedir. **İntraselüler depolardan Ca^{2+} salıverilmesini azaltması**nın 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. Koroner, renal, splanknik ve serebral damar yataklarında, cilt ve çizgili kasların damar yatağına oranla daha fazla genişleme yapar. İlk gruptaki 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. Ancak kalsiyum kanal blokörleri ve ADE inhibitörleri gibi böbrek kan akımı üzerinde olumlu yönde etki yapan daha güvenli ilaçların çıkması ile, hidralazin'in sözkonusu üstünlüğünün önemi azalmış ve tercih edilme nedeni ortadan kalkmıştır.

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 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.

Hidralazin'in kan basıncında yaptığı düşme, total periferik damar rezistansında yaptığı düşmeden beklenen derecede fazla olmaz ve vadilatör etkisine zamanla kısmi tolerans gelişir. Bunun nedeni kalp debisinin fazla artması ve su ve tuz tutulmasıdır. Tek başına kullanıldığında belirgin taşikardi ve palpitasyon oluşturur. Beta-blokör ilaçlarla kombine edildiğinde, kalbin refleks uyarılmasına bağlı debi artması ve ona bağlı yan tesirler önlenildiğinden hidralazin'in periferik damar rezistansında yaptığı belirgin azalmanın kan basıncına yansıması artar ve hipotansif etkisi potansiyalize edilir. Tolerans gelişmesi önlenir. **Hidralazin antihipertansif olarak tek başına kullanılmaz.** Mutlaka, kalp ve renin salgılanması

üzerindeki refleks etkisini antagonize eden sempatolitik nitelikte bir antihipertansif ilaçla (tercihen beta-blokörlerle) birlikte kullanılır. Bu kombinasyona diüretik bir ilaç da ilave edilmelidir.

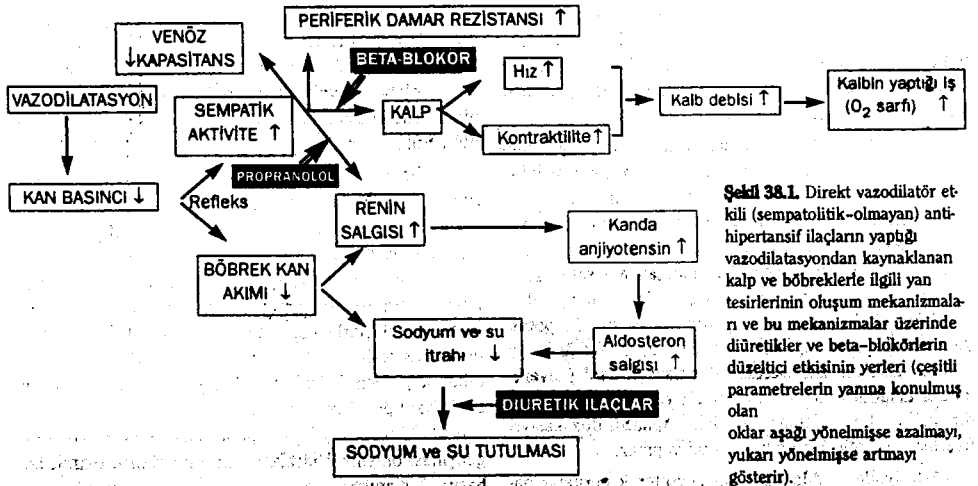
Hidralazin, mide-barsak kanalından çabuk bir biçimde ve tama yakın bir derecede absorbe edilir; fakat ince barsak mukozasında ve/veya karaciğerde N-asetillenmek suretiyle önemli ölçüde ilk geçiş- eliminasyonuna uğradığı için oral biyoyararlanımı hızlı asetilleyicilerde % 16 ve yavaş asetilleyicilerde % 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.

Hidralazin esansiyel hipertansiyon tedavisinde ilk ilaç olarak kullanılmaz. Orta veya ağır hipertansiyon olgularında genellikle diüretik ve bir beta-blokör ilaç kombinasyonuna yeterli derecede cevap vermeyen olgularda, onlara kombine edilmek suretiyle kullanılır. Başlangıçta günde ağızdan günde 2 kez 25 mg verilir. Alınan cevaba göre, doz giderek günde 100-200 mg'a kadar artırılabilir. Toksik etkilerinin sıklaşması nedeniyle günlük dozu yavaş asetilleyici olduğu bilinen kimselerde 100 mg'dır. Hastanın asetilleme durumu belli olmadığından bu sınır artık bütün hastalara uygulanmaktadır. Hastanın yavaş asetilleyici olmadığı saptanmışsa günde 200 mg'a çıkılabilir. Hipertansif krizde ve böbrek komplikasyonları olan hipertansiyonlularda 5-10 mg dozunda i.v. injeksiyon ve duruma göre i.v. infüzyonla uygulanır. Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılabilir. (bak. 42. Konu).

Gebelik sırasında gelişen pre-eklampsi veya eklampsi olgularında kan basıncını acil olarak düşürmek için hidralazin (5-10 mg) i.v. verilir; gerekirse tekrarlanır.

Hidralazin görece fazla **yan tesir** oluşturan bir ilaçtır. Tek başına kullanıldığında kalpte yaptığı aşırı uyarıya bağlı yan tesirleri yukarda belirtilmiştir. En sık görülen yan tesirleri bulantı, kusma, başağrısı, iştahsızlık, diyare, taşikardi ve palpitasyondur. Sempatik sistemi inhibe etmediğinden belirgin derecede postural hipotansiyon yapmaz. Myokard iskemisine bağlı olarak EKG'de S-T segmentinde depresyon yapabilir. Burun tıkanıklığı, uyuşukluk hali, tremorlar, ruhsal depresyon, polinörit ve buna bağlı paresteziler oluşturabilir. Polinörit, hidralazin'in antipiridoksin etki göstermesine bağlıdır ve nadir görülen bu yan tesir oluşmuşsa piridoksin ile tedavi edilebilir. İlaç ateşi, ciltte döküntüler, ürtiker, agranülositoz, purpura ve lenfadenopati gibi aşırı duyarlık reaksiyonlarına seyrek olarak neden olabilir.

Hidralazin'in uzun süre kullanılması, başlangıçta akut romatizmal artrite benzeyen belirtiler gösteren ve daha sonra sistemik lupus eritematosusu (SLE) taklit eden bir iyatrojenik **lupus sendromu** oluşturur. Lupus, **yavaş asetilleyicilerde** hızlı asetilleyicilerden daha sık görülür.



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).

POTASYUM KANAL AÇICI İLAÇLAR

Minoksidil: Hiperpolarizasyona yol açan membran potasyum kanallarını açıp damar düz kas hücrelerini hiperpolarize etmek suretiyle arteriyollerin düz kaslarını gevşetir, fakat venüller üzerinde belirgin bir genişletici etki yapmaz. İn vitro vazodilatör etki yapmaz; in vivo uygulandığında 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.

Diüretik ve diğer antihipertansif ilaçların kombinasyonlarına yeterli cevap vermeyen refrakter ağır hipertansiyon olguları ile malign hipertansiyon olgularının tedavisinde bunlara ilave olarak ağızdan günde 5-50 mg kullanılması tavsiye edilir. Ayrıca ilerlemiş böbrek hastalığına bağlı ikincil hipertansiyon olgularının tedavisinde kullanılır. Diğer özelliklerine ve kullanılışına Kitabın 6. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bak. s.1137).

8. SADECE HİPERTANSİF KRİZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Aşağıdaki üç ilaç (sodyum nitroprusiat, trimetafan kamsilat 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 organ zedelenmelerini önlemek veya kısıtlamaktır. 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. Semptomsuz olgularda acil tedavinin gereği tartışmalıdır. Yukarda sayılan ve parenteral verilen üç 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. Hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanılmaz; sadece, daha az toksik diğer ilaçlara cevap vermeyen **refrakter hipertansif kriz** olgularının tedavisinde kullanılır. 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. Kanda büyük kısmı alyuvarların içinde toplanır. Burada bir molekül nitroprusiat'tan 5 tane syanür radikali oluşur; bunlardan bir kısmı hemoglobin ile birleşir ve onu syanomethemoglobin'e çevirir. Diğerleri serbest kalır ve 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. 100 mg ilaç 1 litre % 5'lik glukoz solusyonu içinde çözülerek steril solusyonu hazırlanır. Hipertansif kriz tedavisi için infüzyon, başlangıçda 0.5 μg/kg/dak hızında (örneğin 70 kg ağırlığında bir hastaya dakikada 35 μg sodyum nitroprusiat verilecek şekilde) yapılır. Alınan yanıta göre hız, 10 dakikada bir giderek artırılmak suretiyle 10 μg/kg/dak düzeyine çıkarılabilir. Kan basıncındaki düşme infüzyona başlandıktan sonra hemen oluşur ve ilaç kesildikten sonra birkaç dakikada kaybolur. Bazı hastalarda nitroprusiat infüzyonunun kesilmesinden sonra kalp debisi ve kan basıncında 1-3 saat kadar süren "rebound" artma olduğu bildirilmiştir. Bu olayın vazodilatör tedavi sırasında refleks vazokonstriktör mekanizmaların uzun süren aktivasyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır.

Hipertansif kriz olgularının sodyum nitroprusiat infüzyonu ile tedavisi **yoğun bakım ünitelerinde** kan basıncı ve kan kimyası devamlı olarak izlenmek suretiyle yapılmalıdır. Uzun süren ve 10 μg/kg/dak sınırının üstünde bir hızla infüzyon yapılırsa syanür zehirlenmesi tehlikesi ortaya çıkar. Bunun için el altında **sodyum tiyosülfat solüsyonu** ve mümkünse i.v. infüzyon için hidroksokobalamin solüsyonu bulundurulmalıdır. Akut syanür zehirlenmesinde oksijen inhalasyonu da gerekli olabilir.

Sodyum nitroprusiat solüsyonu ışıkta bozulduğundan 3 saatten uzun bir süre kullanılmamalı, uygulama uzayacaksa yeni solüsyon hazırlanmalıdır. İnfüzyon sırasında şişesi ışık geçirmeyecek şekilde sarılmalıdır.

Sodyum nitroprusiat uygulanmasına, antihipertansif kriz tedavisi dışında **refrakter akut konjestif kalp yetmezliğ**inin tedavisi için, cerrahi girişimler sırasında **kontrollü hipotansiyon** yapmak için, **postoperatif kanamaların kontrol altına alınması** için, disekan aort anevrizmalarının kontrol altına alınması için ve ergot alkaloidleri gibi **vazokonstriktör ilaçlarla oluşan akut zehirlenmeler**in tedavisi için de başvurulabilir.

Sodyum nitroprusiatla tedavinin erken yan tesirleri bulantı, kusma ve ajitasyondur. İnfüzyon uzarsa çizgili kaslarda spastisite oluşabilir. Uzun süren ve tekrarlanan uygulamalarda vücut sıvılarında biriken tiyosyanatın tiroid üzerindeki inhibitör etkisi sonucu hipotiroidizm gelişebilir.

Trimetafan kamsilat: Kısa etki süreli bir ganglion blokörüdür. Hipertansif kriz tedavisinde i.v. infüzyon suretiyle kullanılır. İnfüzyona başladıktan sonra kan basıncını hemen düşürür. Farmakolojik özelliklerine ve kullanılışına Kitabın 6. Baskı 2.Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1138-39).

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. Damar düz kası üzerindeki gevşetici etkisinin, eksitasyon-kontraksiyon kenetinden sorumlu Ca^{2+} iyonunu antagonize etmesi ile ve hücre membranındaki K^+ kanallarını açması ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Diğer özelliklerine ve kullanılışına Kitabın 6. Baskı 2.Cildinde değinilmiştir.

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. **Nifedipin** 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 yavş i.v. injeksiyonla 50 mg 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. Feokromositomada daha da yüksek doza çıkmak gerekebilir. Ampul şekli yoksa ağızdan 200-400 mg alınır ve 4 saatte bir gerekirse toplam 1200 mg'a kadar tekrarlanabilir; etkisi yukardaki iki ilaca göre geç (2 saatte) başlar ve alınışından sonra 3-4 saatte doruk düzeye erişir. Son dozdan 6 saat sonra etkisi geçer. Klonidin de aynı amaçla kullanılabilir (Bak. 9. Baskı 1 Cilt, s.450).

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. 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 yaşa göre ayarlanmış aşağıdaki sınırlar esas alınabilir.

(a) Normotansiyon: i) 17-40 yaş arasında 140 / 90 değerlerinin altı. ii) 41-60 yaşlar arasında 150 / 90' ın altı ve iii) 60 yaşını geçenlerde 160 / 90' ın altı normal olarak kabul edilir. **(b) Hipertansiyon :** i)17-60 yaşlar arasında 160 / 90'ın üstü ve ii) 60 yaşını geçenlerde 175/95'in üstü hipertansiyon olarak kabul edilir. **(c) Sınırda hipertansiyon:** Yukarıda belirtilen hipertansiyon ve normotansiyon sınırları arasında ölçüm gösteren kişilerde sınırda hipertansiyon bulunduğu kabul edilir.

Ancak A.B.D'de Joint National Committee on Detection, Education and Treatment of High Blood Pressure'ın en son, 1997'de yayımlanan altıncı raporunda (JNC VI) yaş durumu dikkate alınmamaktadır; kişiler, kan basıncı durumuna göre 6 gruba ayrılmakta ve hipertansiyonun **hafif (evre 1), orta (evre 2)** ve **ağır (evre 3)** şekillerinin sınırı aşağıdaki şekilde belirtilmektedir:

Kategori	Diyastolik kan basıncı (mm Hg)	Sistolik kan basıncı (mm Hg)
Normal	85>	130>
Yüksek normal	85-90	130-139
Hipertansiyon		
Evre 1 (hafif)	90-99	140-159
Evre 2 (orta)	100-109	160-179
Evre 3 (ağır)	110 ≤	180 ≤

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: JNC VI raporuna göre yüksek normal kan basıncı olan kişilerde ve hipertansiyonlularda ilaçla tedavi gerekip gerekmediğinin belirlenmesi için **her bir kategori:** i) risk faktörleri sayısına ve ii) uç-organ hasarı ve klinik kardiyovasküler hastalık (UOH/KKH) bulunup bulunmamasına göre **3 gruba ayrılır.** Bu sınıflandırma ve tedavi ile ilgili tavsiyeler Tablo 38.5'te gösterilmiştir:

Sözü edilen raporda tedavi gereğinin belirlenmesinde kritik öneme sahip olan **ana risk faktörleri:** diyabet, hiperlipidemi, sigara içme, yaşın 60'ı geçmesi, kadınlar için postmenopozal dönemda olma, ailede erkeklerde 55 yaştan ve kadınlarda 65 yaştan önce başlamış kardiyovasküler hastalıktır. Tedavi gereğinin belirlenmesinde aynı derecede önemli olan **uç-organ hasarı ve klinik kardiyovasküler hastalık (UOH/KKH)** durumları ise şunlardır: i) Kalp hastalıkları (angina pektoris veya daha önce myokard infarktusu geçirmiş olma, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, daha önce koroner revaskülarizasyon girişimi yapılmış olması), ii) İnme veya geçici iskemik atak, iii) Nefropati, iv) Retinopati ve v) Periferik arter hastalığı.

Tablo 38.5'te görüldüğü üzere, bu çizelgede risk faktörü olarak diyabete, diğer risk faktörlerine göre özel bir önem verilmektedir. Vurgulanması gereken bir nokta, ilaçla tedavi sırasında da yaşambiçimini düzeltme uygulamasının sürdürülmesidir. Bu uygulamaya ileride non-farmakolojik tedavi başlığı altında değinilmiştir.

Komplikasyonsuz esansiyel hipertansiyon olgularında hasta uzun süre (örneğin 1 yıldan daha uzun) normotansif olmuşsa ve hastada ilacı kullanmayı gerektiren bir hastalık (örneğin koroner kalp hastalığı gibi) yoksa, hastanın kontrol altında tutulması koşuluyla, antihipertansif ilaç tedavisi bir süre kesilebilir veya ilacın dozu azaltılabilir.

Yukarıda gösterilen ve tedavi gereğini belirleyen sistolik ve diyastolik kan basıncı sınırları, aynı zamanda, **etkin bir tedavi ile kan basıncının, hangi sınırların altına düşürülmesi gerektiğini göstermesi yönünden de önemlidir.**

Antihipertansif Tedavinin Etkililiğini Değerlendiren Epidemiyolik İncelemeler

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) uç-noktasıdır (end-point). Başka bir deyişle, potansiyel yararın, antihipertansif tedavinin nihai amacının gerçekleşmesini (klinik uç-noktayı) yani **uç-organ hasarının ve klinik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi**ni ve bunlara bağlı **ölümün azaltılması**nı sağladığı kanıtlanmalıdır. Bu nedenle antihipertansif ilaç tedavisinin, hastalığın gelişmesine bağlı komplikasyonları yani morbiditeyi ve 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 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; ancak bu savlar tartışmalıdır.

Bu konuda büyük sayıda hasta üzerinde yapılan başlıca incelemeler ve sonuçları Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Daha yeni çıkan ilaçlar olan ADE inhibitörleri ve özellikle anjiyotensin reseptör blokörleri ile ilgili büyük çaplı denemelerin sayısı giderek artmaktadır.

Esansiyel Hipertansiyonda İlaçla 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 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 belirli 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 belirlenmelidir.

Hipertansiyonlu hastada, ilaçla tedavide ilke olarak kan basıncının **140/90 mm Hg'lik sınırın altındaki normotansiyon düzeyine** düşürülmesi öngörülür. Diyabetliler ve böbrek fonksiyon bozukluğu oluşmuş hastalar gibi yüksek risk grubunda kan basıncının **130/85 mmHg sınırının altına** düşürülmesi tavsiye edilmektedir.

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 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 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 (bak. 9. Baskı, 1. Cilt, s.453).

Hipertansiyonlu hastada damar çeperinin uzun süre yüksek basınca maruz kalması, **ateroskleroz gelişmesinde** bir risk faktörüdür. Kalbin önündeki yükün (post-şarjın) artması zamanla adaptif bir mekanizma ile **sol ventrikül hipertrofisine** 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 dolaşımının rezervini azaltır ve myokardın oksijen gereksinimini artırır. Ventriküler aritmi riskini yükseltir. Zamanla diyastolik ve daha sonra sistolik disfonksiyona bağlı konjestif kalp yetmezliği gelişir. Framingham Kalp İncelemesinde (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 ile tedavi edilenlerde olur; anjiotensin reseptör blokörleri bu bakımdan henüz yeterince incelenmemişlerdir. 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 arteriyal kan basıncı yükselmesi yanında, belki ondan da fazla, bazı humoral ve/veya sinirsel faktörlerin (renin-anjiyotensin sistemi ve sempatoadrenal stimülasyon gibi) rol oynayabildiğini gösterir.

Non-farmakolojik tedavi (yaşambiçimini düzeltme): 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 VI raporunda günlük tuz alımının, sodyum alımı 100 mmol geçmeyecek şekilde azaltılması tavsiye edilmektedir; bu sınır günde 2.4 g sodyuma veya 6 g sodyum klorüre eşdeğerdir. Bunun için hastanın tuzlu yiyeceklerden (zeytin, beyaz peynir, tuzlu balık ve et ürünleri gibi) kaçınması, yemek hazırlarken fazla tuz kullanılmaması ve sofrada tuz kullanılmaması yeterli olur. 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

TABLO 38.5

JNC VI (1997)'ye göre esansiyel hipertansiyonda tedavi türü ile ilgili tavsiyeler

Evreler	A Risk grubu (risk faktörü yok; UOH/KKH yok)	B Risk grubu (en az 1 risk faktörü var; UOH/KKH yok)	C risk grubu (UOH/KKH ve/veya diyabet var; diğer risk faktörleri olabilir veya olmayabilir.
Yüksek normal (130-139/85-89)	Yaşambiçimini düzeltme	Yaşambiçimini düzeltme	İlaçla tedavi[1]
Evre 1 (140-159/90-99)	Yaşambiçimini düzeltme (12 aya kadar)[3]	Yaşambiçimini düzeltme[2] (6 aya kadar)[3]	İlaçla tedavi
Evre 2 ve 3 (160≤ / 100≤)	İlaçla tedavi	İlaçla tedavi	İlaçla tedavi

1. Yüksek normal kan basınçlıların C grubunda sadece kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği veya diyabeti olanlarında ilaçla tedavi gerekir.
2. Evre 1 hipertansiyonluların B grubunda birden fazla risk faktörü varsa ilaçla tedaviye beklemeden başlanabilir.
3. Yaşambiçimini düzeltme için gösterilen sürelerin sonunda bu yaklaşımla kan basıncı normale düşürülememişse ilaçla tedaviye geçilir.

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 ters orantı gösteren bir çalışma da vardır (Alderman ve diğ., 1998). Bu nedenlerle aşırı sodyum kasıtlamasından kaçınmak ihtiyatlı bir yaklaşımdır.

Vücut ağırlığı veya 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) olaniarda bu 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 38.6'da gösterilmiştir.

Günlük potasyum ve kalsiyum alımı ile arteriyel kan basıncı arasında ters bir orantı olduğu epidemiyolojik incelemelerde bulunmuştur. Ancak potasyum suplementasyonu (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 alımı**nın, alınan miktar ve süre ile orantılı bir şekilde hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını artırdığını göstermiştir. Bu nedenle kronik olarak alkol alaniarda 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 VI raporunda tavsiye edilen günlük alkollu içki alımı sınırı saf alkol eşdeğeri 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 30-45 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. Behevyoral tedavi yöntemlerinin uzun süreli yararı tartışmalıdır.

İlaçla tedavi : Esansiyel hipertansiyonun ilaçla tedavisi, hastalığın ağırlığını, eskiliğini, alt-tipini ve ilaca verdiği yanıtı göz önünde tutarak belirli kalıplara göre yapılır.

Bu kalıpların yerleşmiş ve uzun süre denenmiş olan bir tanesi **basamaklı tedavi** (stepped care) uygulamasıdır. Bu tür uygulamanın Dünya Sağlık Örgütü'nce de desteklenen ve 1970'lerde şimdikinden daha fazla yandaş bulan orijinal şeklinde, hastalığın eskiliğine, ağırlığına ve ilaca verdiği yanıta göre, diüretiklerden veya beta-blokörlerden başlayarak bir, iki veya daha fazla sayıda ilaç, basamaklı bir şekilde kombine edilmek suretiyle kullanılırdı. Kombinasyondaki ilaçları yüksek dozda vermek genellikle gerekmediğinden, bazı yan tesirler artmaksızın, hatta bazen yan tesir azalmış olarak güçlü bir antihipertansif etki sağlanır. Bazı hafif hipertansiyonlu hastalarda (60 yaşını geçmemiş veya hipokalemi gösteren hastalar gibi) ilk basamakta tek ilaç olarak diüretikler yerine beta-blokör bir ilaç kullanılabilir. Bu özel durum dışında diüretikler bütün basamaklarda tedaviye giren ilaçlardır. Yaşlılarda yapılan yeni incelemeler beta-blokörlerin 60 yaşın üzerinde kullanılmaması görüşünü doğrulamamıştır. Hafif hipertansiyon olgularının bir kısmında (özellikle kalıtsal olarak sodyuma duyarlı olgularda) düşük sodyum klorür diyeti uygulanması hastalığı bir süre geçirebildiğinden bu diyetetik yaklaşım bir ön basamak olarak kabul edilebilir. Basamaklı tedavi yaklaşımı, esansiyel hipertansiyonun belirli ilaçlara daha iyi yanıt veren çeşitli alt-tiplerinin bulunması ile öneminden kaybetmeye başlamıştır. Ayrıca kan basıncı yeteri derecede düşürüldükten sonra ilaçların sayısının azaltılması ile daha alt basamaklara geçmeyi önermemesi ve esansiyel hipertansiyonu tek bir hastalık olarak görmesi nedeniyle de başamaklı tedavinin orijinal şekli eleştiriye uğramıştır.

Günümüzde basamaklı tedavi yaklaşımı, büyük ölçüde değiştirilmiş ve **tek ilaçla tedaviyi (monoterapiyi)** esas alan ilk basamağın, tedavi proğramındaki ağırlığı ve yaygınlığı artmıştır. Çok sayıda olgu monoterapi ile uzun süre başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. **Basamaklı tedavinin değiştirilmiş şekli** (Şekil 38.2) aşağıdaki şekilde açıklanabilir:

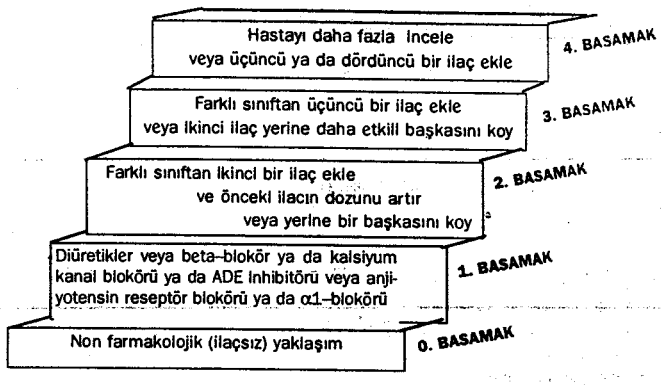
1. İlk basamak tedavi (monoterapi) : Bunun için 1980'lere kadar tek ilaç olarak beta-blokörler veya diüretikler kullanılırdı. 60 yaşından küçük hastalarda beta-blokörler ve onun üstünde diüretikler tercih edilirdi. Şimdiki durumda bunlardan başka aşağıdaki ilaçlar da monoterapi için kullanılabilir: bir kalsiyum kanal blokörü veya bir α_1-reseptör blokörü veya bir anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ya da anjiotensin reseptör blokörü (ancak son iki ilaç grubu tedavinin maliyetini artıran daha pahalı ilaçlardır). Diyabetli hastalarda ilk basamak tedavi olarak ADE inhibitörlerinin kullanılması standart bir uygulamadır; onun yerine anjiotensin reseptör blokörü de kullanılabilir.

Monoterapi için ilaç seçiminde hastanın yaşı, hipertansiyonla birlikte bulunan diğer hastalıklar gibi faktörler yanında, hastanın plazma renin düzeyi (veya PRE ölçümü)de dikkate alınabilir. Yüksek reninli esansiyel hipertansiyon olgularında tercih edilen ilaçlar, ADE inhibitörleri veya beta-blokörlerdir; birinci, ikinciye göre daha fazla antihipertansif etkinlik gösterir. Düşük reninli veya kaptopril testinde bu ilaca yeterli derecede kan basıncı veya plazma renin düzeyi azalması ile cevap vermeyen olgularda, diüretikler veya kalsiyum antagonistleri ya da prazosin veya doksazosin gibi selektif alfa-blokör ilaçlar tercih edilir. Bunlar içinde diüretiklerin, antihipertansif etkinliği diğer ikisinden biraz daha azdır.

Diüretikler yüksek reninli hastalarda dolaşan kan hacmini azaltabilecekleri ve renin salgısını artıracakları için tek başına kontrindikedir.

2. Birinci basamakta monoterapi ile yeterli derecede kan basıncı düşmesi sağlanamamışsa **ikinci basamağa geçilir** ve aşağıdaki şekilde iki ilaç birlikte kullanılır: (i) Birinci basamakta diüretik kullanılmışsa o basamak için uygun olan diğer ilaçlardan biri ona eklenir. (ii) Birinci basamakta diüretik dışında diğer ilaçlardan biri kullanılmışsa o ilaç diüretik ilaç ile birlikte kullanılır. (iii) Monoterapi olarak diüretik değil de düşük reninli hastalarda tercih edilen diğer ilaçlar kullanılmışsa, buna yüksek reninli hastalarda tercih edilen ilaçlardan biri (ADE inhibitörü) eklenir. Hastada yüksek reninlide tercih edilen bir ilaç kullanılıyor idiyse, düşük reninlide tercih edilen bir ilaç eklenir. Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %50' sinin monoterapiye yeterli cevap vermediği bulunmuştur; bunların büyük bir kısmının renin düzeyi "normal" hastalar olduğu sanılmaktadır. Bu nitelikteki hastalarda kan basıncı yükselmesinde hem "vazokonstriksiyon" ve hem de "hacim" rol oynadığından, **"anti-renin" tedavi yanında "anti-hacim" tedavi** birlikte tavsiye edilir. Bu ilkelerden hareketle halen **en sık kullanılan ikili kombinasyonlar** şunlardır: (i) beta-blokör+diüretik, (ii)beta-blokör+kalsiyum kanal blokörü (sadece dihidropiridin türevi olanlar veya diltiazem beta-blokörlerle kombine edilir), (iii) ADE inhibitörü + diüretik (ADE inhibitörü yerine anjiotensin reseptör blokörü kullanılabilir), (iv) ADE inhibitörü+ kalsiyum kanal blokörü.

3. İkili kombinasyonla yeterli sonuç alınamıyan olgularda (bunlar genellikle orta ve ağır hipertansiyonlu ilerlemiş olgulardır) **üçüncü basamağa geçilir** ve aşağıdaki şekilde üç ilaç birlikte verilir: (i) İkinci basamakta kullanılan kombinasyona hidralazin veya türevi eklenir; refrakter olgularda onun yerine minoksidil tercih edilir. Ancak son ilaç Türkiye'de pazarlanmamıştır ve hidralazin



Şekil 38.2. Hipertansiyonda basamaklı tedaviye ait modifiye bir yöntemin şematik olarak gösterilişi. (Kısmen Vidt, 1989'dan yararlanarak hazırlanmıştır).

de pek bulunmaz. (ii) Diğer bir alternatif, eğer önceki basamaktaki kombinasyon bir ADE inhibitörü (ya da anjiotensin reseptör blokörü) veya kalsiyum kanal blokörü içermiyorsa, kombinasyona bunlardan birinin eklenmesidir.

4. Üçlü tedavi ile kontrol altına alınamayan olgularda dördüncü basamağa geçilir. Yani dört ilaç aşağıdaki şekilde birlikte verilir: (i) Üçlü tedaviye güçlü bir adrenerjik nöron bloke edici olan, fakat yan tesirleri fazla olan guanetidin veya benzeri bir guanidin türevi ilave edilir. Bu, eğer daha önceki basamaklarda kullanılmamışsa guanadrel olabilir. Bu ilaçlar da Türkiyede bulunmaz. (ii) Guanetidin benzerleri daha önceki basamakta kullanılan sempatolitik ilaç yerine konulmak suretiyle de kombinasyona sokulabilir; bu taktirde toplam üç ilaç kullanılır. Dördüncü basamakta, gene Türkiye'de pazarlanmamış olan minoksidil de önemlidir.

Yukarıda belirtildiği gibi hafif hipertansiyonun tedavi edilmesi gereği konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Hafif hipertansiyonunun tedavisinin yararını, sakıncasına göre fazla görmeyen bazı uzmanlar, myokard infarktusu dahil koroner kalp hastalığı esansiyel hipertansiyonun en sık görülen komplikasyonu olduğu için, bunu önlemenin gereğini tedaviye başlayıp başlamamakta ana kriter olarak kabul ederler. Bu görüşe göre eğer hafif hipertansiyonlu hastada hipertansiyona ilave olarak, infarktusun diğer risk faktörleri varsa (sol ventrikül hipertrofisi, hiperkolesterolemi, glukoz intoleransı veya belirgin diabet ve sigara alışkanlığı gibi) antihipertansif tedaviye başlanılması tavsiye edilir (Freis, 1982).

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 düzeye 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 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. Bu nokta birinci basamak tedavi için kullanılacak tek ilacı seçerken özellikle önem kazanır. Hipertansiyon ile birlikte bulunan diğer durumlar ve buna göre tercih edilmesi gereken antihipertansif ilaç türleri Tablo 38.7'de 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 (bak. s. 1177-79).

TABLO 38.7
Hipertansiyonla birlikte bulunabilen ve ilaç seçimini etkileyen diğer hastalık durumları[1]

Birlikte bulunan diğer hastalıklar	Tercih edilmesi gereken ilaç
Konjestif kalp yetmezliği Kronik böbrek yetmezliği Osteoporoz	Diüretikler
Angina pektoris Myokard infarktusu geçirmiş olma Migren Hiperkinetik dolaşım durumu Senil temor	Beta-blokörler
Yaşlı hasta Angina pektoris 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 (bunlar yerine halen daha az deneyim kazanılmış olan anjiotensin reseptör blokörleri de kullanılabilir)

1. Gifford, 1989' dan yararlanarak hazırlanmıştır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. DİÜRETİK MÜSTAHZARLARI :

a) Klasik diüretik içerenler:

- Bak. : 48. Konunun sonu

b) İndapamid içerenler :

- Fludex (Servier) : 2,5 mg'lık draje . 30 veya 60 Draje/kutu.
- Fludex SR (Servier): 2.5 mg'lık modifiye-salıveren tablet. 30 Tablet/kutu.
- Flupamid (Drifen) : 2,5 mg'lık draje. 30 Draje/kutu.
- İndamid (İlsan) : 2,5 mg'lık tablet . 30 Tablet/kutu.
- Flubest (A. Raif) : 2,5 mg'lık draje . 20 veya 50 Draje/kutu.

2. BETA-ADRENERİK RESEPTÖR BLOKÖRÜ MÜSTAHZARLARI :

- Bak. :43. Konunun sonu.

3. ALFA-ADRENERİK RESEPTÖR BLOKÖRÜ MÜSTAHZARLARI :

a) Prazosin müstahzarları :

- Minipress (Pfizer) : 1 mg, 2mg ve 5mg'lık tabletler. 30 Tablet/kutu (2 mg'lık 50 tablet/kutu).
- Zonpres (Fako) ve Pratsiol (Atabay): 1 mg'lık, 2 mg'lık ve 5 mg'lık tabletler. 50 Tablet/kutu (1 mg'lık) ve 30 Tablet/kutu (diğerleri).

b) Doksazosin müstahzarları:

- Cardura (Pfizer): 2 mg'lık ve 4 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).
- Doksura (Fako): 2 mg'lık 4 mg'lık ve 8 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (üçü de).

c) Terazosin müstahzarları:

- Hytrin (Abbott) : 2 mg'lık ve 5 mg'lık tabletler. 30 Tablet/kutu (2 mg'lık) ve 14 tablet/kutu (5 mg'lık).

d) Alfuzosin müstahzarları:

- Xatral (Synthelabo): 2.5 mg'lık tablet. 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 (Servier): 1 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

b) Metildopa içerenler :

- Alfamet (IE) : 250 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu.

c) Klonidin ve guanfasin müstahzarları: Üretilmiyor.

6. KALSİYUM KANAL BLOKÖRÜ MÜSTAHZARLARI:

- Bak. :40. Konunun sonu.

7. ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) İNHİBİTÖRÜ VE RESEPTÖR ANTAGONİSTİ MÜSTAHZARLARI :

A. ADE inhibitörü müstahzarları:

a) Kaptopril müstahzarları :

- Lopril (Bristol-Myers Squibb) : 12.5 mg'lık ve 25 mg'lık tabletler. 30 Tablet/kutu (ikisi de).
- Kapril (M. Nevzat): 25 mg'lık tablet. 48 Tablet/kutu.
- Kaptopril (Deva) : 25 mg'lık tablet. 30-50 Tablet/kutu.

b) Enalapril müstahzarları :

- Renitec (MSD) : 5 mg'lık, 10 mg'lık ve 20 mg'lık tabletler .20 Tablet/kutu (üçü de).
- Konveril (Nobel): 5 mg'lık, 10 mg'lık ve 20 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (üçü de).
- Vazolapril (Deva) ve Enapril (İlsan): 10 mg'lık ve 20 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).

c) Lizinopril müstahzarları :

- Acerilin (İlsan) : 5 mg'lık ve 20 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (üçü de).
- Sinopryl (Eczacıbaşı) : 10 mg'lık ve 20 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).
- Sinoretik Tablet ve Fort Tablet (Eczacıbaşı): 20 mg/12.5 mg ve 20 mg/25 mg lizinopril/hidroklorotiazid içeren tabletler. 28 Tablet/kutu (ikisi de).
- Zestril Tablet (A. İbrahim): 5 mg'lık, 10 mg'lık ve 20 mg'lık tabletler. 28 Tablet/kutu (üçü de).
- Zestoretic-10 ve -20 (A. İbrahim): 10 mg/12.5 mg ve 20 mg/12.5 mg lizinopril/hidroklorotiazid içeren tabletler.

d) Benazepril müstahzarları :

- Cibacen (Novartis) : 10 mg'lık tablet . 14 ve 28 Tablet/kutu.
- Cibadrex 5/6.25 ve 10/12.5 Divitab (Novartis): 5 mg/6.25 mg ve 10 mg/12.5 benazepril/hidroklorotiazid içeren bölünebilir tabletler. 28 Tablet/kutu (ikisi de).

e) Fosinopril müstahzarları:

- Monopril (Bristol-Myers Squibb): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Monopril Plus 10/12.5 ve 20/12.5 Tablet (Bristol-Myers-Squibb.): 10 veya 20 mg fosinopril ve 12.5 mg hidroklorotiazid içeren tabletler. 28 Tablet/kutu.

f) Kinapril müstahzarları:

- Acuitel (Eczacıbaşı): 5 mg'lık ve 20 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).

g) Perindopril müstahzarları :

- Coversyl (Servier) : 2 mg'lık ve 4 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.
- Coversyl Plus (Servier): 4 mg perindopril ve 1.25 mg indapamid içeren tablet. 30 Tablet/kutu.

h) Ramipril müstahzarları :

- Delix Tablet 2.5 mg ve 5 mg (Hoechst Marion Roussel) : 2.5. mg'lık ve 5 mg'lık tabletler. 28 Tablet/kutu (ikisi de).
- Delix 2.5 Plus ve 5 Plus (Hoechst Marion Roussel): 2.5 mg/12.5 mg ve 5 mg/25 mg ramipril/hidroklorotiazid içeren tabletler. 28 Tablet/kutu (ikisi de).

i) Silazapril müstahzarları :

- İnhibace (Roche): 1, 2.5 mg'lık ve 5 mg'lık film kaplı tabletler. 28 Tablet/kutu (ikisi de).
- İnhibace Plus (Roche): 5 mg silazapril + 12,5 mg hidroklororiazid içeren tablet. 28 Tablet/kutu.

j) Trandolapril müstahzarları:

- Gopten (Knoll): 0.5 m'lık ve 2 mg'lık kapsüller. 20 Kapsül/kutu (0.5 mg'lık) ve 28 kapsül/kutu (2 mg'lık).
- Tarka (Knoll): 2 mg trandolapril ve 180 mg verapamil hkl içeren kapsül. 28 Kapsül/kutu.

B. Anjiotensin (AT_1) reseptör antagonisti müstahzarları:

a) Losartan müstahzarları:

- Cozzar (Merck Sharp&Dohme): 50 mg lozartan potasyum içeren tablet. 28 tablet/kutu.
- Hyzaar (Merck Sharp&Dohme): 50 mg lozartan potasyum ve 12.5 mg hidroklortiazid içeren tablet. 28 tablet/kutu.

b) Valsartan müstahzarları:

- Diovan (Novartis): 80 mg'lık ve 160 mg'lık kapsülr. 28 Kapsül/kutu (80 mg'lık) ve 14 kapsül/kutu (160 mg'lık).

c) İrbesartan müstahzarları:

- Karvea (Sanofi-Doğu): 75, 150 ve 300 mg irbesartan içeren tabletler. 28 Kapsül/kutu (üçü de).

d) Kandesartan müstahzarları:

- Atacand (AstraZeneca): 8 mg ve 16 mg kandesartan sileksetil içeren tabletler. 28, 56 ve 98 tablet/kutu.

e) Telmisartan müstahzarları:

- Micardis (Boehringer-Ingelheim): 80 mg'lik tablet. 28 ve 56 tablet/kutu.

8. DİREKT ETKİLİ VAZODİLATÖR MÜSTAHZARLARI :

a) Hidralazin müstahzarları :

- Adelphan (Novartis) ve Adelphan-Esidrex: Üretilmiyor.

9. HİPERTANSİF KRİZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI :

a) Sodyum nitroprusiat müstahzarları :

- Nipruss İnfüzyon için (Adeka) : 60 mg kuru madde içeren ampul + 5 ml çözücü içeren ampul. 5 takım ampul içeren kutularda (nitroprusiat çözüldükten sonra uygun hacimde fizyolojik sıvıda dilüe edilerek i.v. infüzyon yapılır) .

b) Trimetafan kamsilat müstahzarları :

- Arfonad (Roche) : 250 mg kuru madde içeren ampul + 5 ml çözücü içeren ampul (üretilmiyor).

39. Konu
PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

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, 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 ayrımın 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 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 lezyonlar (stenoz) sonucu olan tıkanmalar:** Bunlara **kronik oklüzif arter hastalıkları da denilir. Sık görülen iki örneği arteriyoskleroza obliterans ve serebrovasküler hastalıklar** ve seyrek görülen bir örneği Buerger hastalığı (tromboanjiitis obliterans)'tır. **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 **emboli**dir. Sözkonusu hastalıklarda, ayrıca **trombositlerin aktivasyonu** sonucu agregasyon ve adezyon yetenekleri artar. Aynı zamanda, eritrositlerin fleksibilitesi (esnekliği)'nin azalması sonucu kanın **reolojik özellikleri de bozulur** ve bu da özelde kapiler kan akımının ve genelde doku kan akımının azalmasına yol açar.

Kronik oklüzif arter hastalıklarında stenozun bölgesel dolaşımda yaptığı fonksiyonel kısıtlamanın değerlendirilmesinde, onun istirahat kan akımı üzerindeki yansımasından çok **periferik vasküler yatağın rezerv**indeki (ekzersiz sırasında artma kapasitesindeki) yansıması (etkisi) önemlidir. Stenozun fonksiyonel kısıtlamaya yansımasında onun derecesi (lumenin çapında daralma) ve stenozlu segmentin uzunluğu yanında, ayrıca, kanın vizkositesi, arteriyel oksijen satürasyonu ve kollateral dolaşımın kompanse etme kapasitesi de önemli rol oynar.

Periferik vazodilatör ilaçlar ile diğer vazodilatör ilaçlar olan antianginal ilaçlar ve antihipertansif ilaçlar arasındaki fark esas olarak izafidir. Vazodilatör ilaçların bu üç başlık altında sınıflandırılması kullanılış yerine dayanarak yapılmıştır. Bu ilaç grupları kısmen birbirinin içine girmiş durumdadırlar; bazı ilaçlar her üç gruba da sokulabilirler.

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 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.

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 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.

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 kollateral damarların rezistansını yükseltmesi nedeniyle 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 gerekir.

Rastgelenmiş 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** belirgin derecede değiştirmezler. Ancak pentoksifilin'in hemoreolojik etkileriyle bu mesafeyi artırabildiği **yürüyen-seminli ergometre**de yapılan incelemelerde kısıtlı sayıda hasta 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 intoksikasyonlar**ın tedavisinde antidot olarak kullanılırlar.

Periferik Vazodilatörlerin Sınıflandırılması

Periferik vazodilatörler; (i) Direkt etkili olanlar, (ii) Beta-adrenerjik reseptörleri aktive edenler, (iii) Kalsiyum kanal blokörleri, (iv) Adrenerjik nöron blokörleri, (v) Alfa-adrenerjik reseptör blokörleri ve vi) Diğer periferik vazodilatörler olmak üzere 6 grupta toplanırlar. İlk iki gruptaki ilaçlar vazospastik hastalıklarda etkisizdirler; oklüzif arter hastalıklarında etkili oldukları iddia edilmiştir, fakat bu iddialar çoğu kez inandırıcı bir biçimde kanıtlanmamıştır. Dördüncü ve beşinci gruptaki ilaçlar damarlar üzerindeki sempatik tonusu suprese ederler; bu sempatolitik ilaçlar ve üçüncü gruptaki kalsiyum kanal blokörleri vazospastik hastalıklarda etkilidirler; oklüzif hastalıklarda terapötik etkinlikleri genellikle yoktur, kullanılmazlar.

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 indikasyonlarda vazodilatör olarak kullanılabilir. Çok kısa etkili olan **prostasiklin**'in kendisi ilaç olarak kullanılır; daha uzun etkili stabil analogları ise periferik vazodilatör olarak klinik denemeye alınmışlar, fakat elde edilen sonuçlar genellikle yeterli bulunmamıştır.

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 **müsküllotrop 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.

Direkt etkili vazodilatör ilaçların hiç olmazsa bir kısmının düz kas hücrelerini gevşetmelerinin mekanizması, bu hücrelerde Ca^{2+} iyonunu antagonize etmelerine bağlıdır. Bazıları bu antagonistik etkiyi, görünüşe göre direkt olarak yaparlar. Diğer bazıları ise endojen adenozin'in aracılığı ile oluştururlar. Hücrenin eksitasyonu sonucu ekstraselüler sıvıdan hücre içine giren ve bir kısmı da hücredeki depolardan salıverilen kalsiyum iyonunun düz kas hücrelerinde iki önemli fonksiyonu vardır: i) hücreyi depolarize edip aksiyon potansiyelini oluşturma, ii) eksitasyon ile kontraksiyon arasındaki kenetin sağlanması ve böylece düz kasın kasılması.

Periferik damar hastalıklarının tedavisinde kullanılan direkt etkili vazodilatör ilaçların başlıcaları, papaverin, siklandelat, izoksuprin, 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 kasları 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, 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 (bak. 46. 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 değişkeri 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 endikasyonda 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.

Niasin ve türevleri

Niasin (nikotinik asid), vitamin etkisi yanında vazodilatör etkisi de olan bir ilaçtır. Yüksek dozda verildiğinde plazmada trigliserid düzeyini düşürür. Son etkisine 44. Konuda değinilmiştir. Niasin vazodilatör etkisini daha çok cilt damarlarında gösterir. Baş, boyun, göğüs ve üst ekstremite cildinde alt ekstremiteye göre daha belirgin vazodilatasyon oluşturur. Çizgili kaslarda ciltteki kadar belirgin olmayan hafif bir vazodilatasyon yapar. Artık vazodilatör ilaç olarak kullanılmamaktadır.

Naftidrofuril oksalat

Direkt etkili bir vazodilatördür. Serebrovasküler hastalıkta günde 3 kez 100 mg, diğer periferik arter hastalıklarında günde 3 kez 100-200 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. Ayrıca antiaginal ilaç olarak kullanılır (bak. 40. Konu).

Siklandelat ve İzoksuprin: Bu iki ilacın farmakolojik özelliklerine ve kullanılışına Kitabın 8. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s.465).

2. BETA-ADRENERİK RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Bunlardan nilidrin (bufenin) damar düz kas hücerelerinin β_2-reseptörlerini oldukça selektif bir şekilde aktive ederek vazodilatasyon yapar. Çizgili kas damar yataklarındaki arter ve arteriyollerin düz kasları beta-reseptörlerden zengin olduğu için, bu ilaçların vazodilatör etkisi çizgili kaslarda belirgin derecede oluşur. Cilt damarlarında beta-reseptörler çok az bulunduğundan, sözkonusu ilaçlar **cilt damarlarında belirgin bir vazodilatasyon yapmazlar;** Raynaud sendromuna karşı etkisizdirler. İzoproterenol güçlü vazodilatör etki göstermesine karşın kalp ile ilgili yan tesirleri nedeniyle periferik vazodilatör olarak genellikle kullanılmaz. Sözkonusu agonistlerin damar düz kaslarını gevşetmeleri, adenilat siklazı aktive ederek hücre içinde sAMP düzeyini artırmaları ile ilişkilidir.

3. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Arteriyollerin düz kaslarını, özellikle spazm durumunda iseler, güçlü bir şekllde gevşeten ilaçlardır. Periferik vazodilatör olarak; vazoselektif özellik gösteren **dihidropiridin türevleri** olan (nifedipin, nitrendipin, nikardipin, nimodipin, amlodipin, felodipm 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.

Nimodipin: Dihidropiridin türevi olan bir kalsiyum kanal blokörüdür. Deney hayvanlarındaki bulgulara göre serebral damarlarda, diğer damar yataklarının çoğundakinden daha belirgin vazodilatasyon yapar. 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.

Başlıca indikasyonu olan 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 sürekli **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 hastabklarının 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. Esas olarak klasik migren, bayağı migren ve "cluster" başağrısının profilaktik tedavisi için kullanılır. Migren krizini % 90'a varan bir oranda önleyebildiği bulunmuştur. Ergot alkaloidleri ve türevleri (bak. 78. Konu) gibi migren profilaksisinin klasik ilaçlarının başarılı olmadığı

rezistan olgularda da etkili olabilir. Ayrıca vertebrobaziler arter yetmezliğine bağlı vertigoyu ve Menière hastalığına bağlı ve diğer tür vestibüler vertigoları düzeltebilir. Eritrositlerin rijiditesini azalttığı ileri sürülmüştür.

Migren krizini önleyici etkinliğinin mekanizması belli değildir.

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.

4. 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. Adrenerjik sinir uçlarında çeşitli mekanizmalarla, noradrenalin depolarını boşaltıp onun salıverilmesini azaltarak vazodilatör etki yaparlar. Bu grupta bulunan rezerpin ve guanetidin'in müstahzarları Türkiyede bulunmaz; rezerpinin diüretik ile kombine müstahzarı vardır, fakat hipertansiyonda kullanmak içindir.

5. 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 bulunurlar 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 sendromu ve pernio'ya 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 (bak. s. 1198).

6. DİĞER PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

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 (bak. 74. Konu). Piribedil'in vazodilatör olarak ağızdan günde 3-4 kez 20 mg verilmesi tavsiye edilmiştir.

Cilostazol: Damar düz kas hücresinde sAMP'yi yıkan **tip 3 fosfodiesteraz** (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. İntermitent klodikasyonun tedavisi için günde 2 gez 100 mg aç karna kullanılır. Konjestif kalp yetmezliği hastalarında fosfodiesteraz inhibitörlerinin sağkalımı azaltmaları nedeniyle kontrindikedir. Başlıca yan tesirleri başağrısı, palpitasyon ve diyaredir.

Sildenafil: Penisin kitlesinin tüme yakın kısmını oluşturan kavernöz cisimlerin (corpora cavernosa) düz kaslarını innerve eden pelvik parasempatik sinirler içindeki non-adrenerjik non-kolinerjik nitelikteki **nitrerjik sinir** ucundan salıverilen **nitrik oksidin** etkinliğini artırarak **ereksiyonu kolaylaştırır.** 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'yi inaktive eden fosfodiesteraz (FDE) enzim türü **tip 5 FDE**'dir. Sildenafil bu FDE izoziminin güçlü ve oldukça selektif bir inhibitörüdür, böylece düz kas hücresinde siklik GMP düzeyini yükseltir. Penise gelen nitrerjik sinirlerin (ve olasılıkla viperjik sinirlerin) beyin kaynaklı görsel, işitsel veya hayal etmeye bağlı 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 genişleterek ve bu cisimler içindeki trabekülleri gevşeterek penisin içini, yaklaşık ortalama arteriyel basınca eşit bir basınç (sertlik) oluşturan arteriyel kanla doldurur. Nitrik oksidin aynı yerlere gelen büzücü sempatik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini azaltması da gevşetici etkiye katkı yapar. Etki süresi 3-5 saattir.

Sildenafil, yeterli derecede ve yeterince uzun süreli ereksiyon olmamasına ya da hiç olmamasına bağlı **erektil disfonksiyonun** (impotensin) **tedavisi** için tıbbi kullanıma girmiştir. Seksüel arzu (libido), orgazm ve ejakülasyon üzerinde direkt bir etkisi yoktur. Penis arter sisteminde ağır yetmezlik, trabeküler düz kas kaybı veya kavernozal venlerin sertleşmesi 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 olur. Etki yapabilmesi için seksüel uyarılarla penis nitrerjik sisteminin uyarılması önkoşuldur.

Optimal dozu 50 mg'dır ve yapılması öngörülen seksüel temastan yaklaşık 1 saat önce ağızdan alınır. Günde bir kezden fazla kullanılması tavsiye edilmez. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, kan basıncı kontrol altına alınmamış hipertansiyonlularda ve son altı ay içinde myokard infarktusu veya inme geçirmiş hastalarda ve seksüel ilişkinin tavsiye edilmediği durumlarda kontrindikedir. Bu kontrindikasyonların görülme yaşı ile sildenafil kullanmayı gerektiren durumun binişik olması (A.B.D.'de 70 yaşındaki erkeklerin % 67'sinde erektil disfonksiyon olduğu kestirilmiştir), bu ilacın dikkatli ve mutlaka reçete ile kullanılmasını gerektirir.

Sık görülen yan tesirleri başağrısı, kızarma, dispepsi, burun tıkanıklığı, göziçi basıncında 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 hastanın doktora başvurması söylenilmelidir. Bu durumda corpus cavernosumlardan birine (gerekirse daha sonra diğerine de) 19-21 numaralı kelebek iğneyle girilerek 20-50 ml kan aspire edilir. Bu girişim başarılı olmadıysa kan basıncı ve nabız kontrol edilerek intrakavernozal olarak, adrenalin (20 µg/ml'ye dilüi edilmiş steril solüsyonundan 0.5-1 ml) injekte edilir, gerekirse 5-10 dakika sonra toplam doz 100 µg'ı geçmemek üzere tekrarlanır. Adrenalin solüsyonu dilüe edilmezse, peniste nekroz yapabilir. Adrenalin yerine fenilefrin ve metaraminol gibi diğer sempatomimetik damar büzücü ilaçların dilüe solüsyonu kullanılabilir. Bu girişimlerle düzelmeyen olgularda cerrahi girişim yapılarak peniste hapsedilmiş kan boşaltılır.

Sildenafil-benzeri diğer ilaçlar: Vardenafil ve Cialis (IC-351) gibi sildenafil benzeri etki yapan tip 5 FDE inhibitörü ilaçlar halen ileri deneme dönemindedir.

Epoprostenol (prostasiklin) ve alfaprostadil (prostaglandin E_1): Prostasiklin güçlü vazodilatör etkisi ve trombosit agregasyonunu inhibe etmesine bağlı, antitrombotik etkisi nedeniyle i.v. infüzyonla verilerek serebrovasküler damar bozukluklarında ve tromboanjitis obliterans'ta denenmiş ve genellikle olumlu bir sonuç alınamamıştır. Ancak Raynaud sendromunda uzun süreli semptomatik düzelme yapabilir. Diğer bir vazodilatör prostanoid olan prostaglandin E_1 (alprostadil) ile alınan sonuçlar da prostasiklin ile alınanlara benzer.

Alprostadil, intrakavernöz injeksiyon suretiyle veya uretra içine fitil şeklinde uygulanarak penis vasküler damar yatağında bozukluk olmayan erkeklerde impotensin tedavisi için kullanılır. Kısmi veya tam bir ereksiyon yapar ve bu, 1-3 saat kadar sürer. Aynı indikasyonda bir zamanlar kullanılmış olan papaverinden farklı olarak, priapizm yapma olasılığı yoktur.

Gerek epoprostenol ve gerekse alfaprostadil pulmoner 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.

PERİFERİK ARTER HASTALIKLARINDA VAZODİLATÖRLERE YARDIMCI OLARAK KULLANILAN İLAÇLAR

Bazı periferik damar 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. Eritrositlerin rijiditesini azaltmak, başka bir deyişle deformabilitesini artırmak suretiyle ka-

nın reolojik özelliklerini kan akımını hızlandıracak şekilde değiştiren **pentoksifilin**'den aşağıda söz edilmiştir.

Karotid arterler, baziler arter ve onlardan çıkan serebral arterler gibi ana arter segmentlerindeki ateromatöz değişikliklere bağlı **akut serebrovasküler tromboz**da veya çoğu zaman kalptan kopan embolilere bağlı **serebral emboliz**m 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 ödemi**ne karşı **deksametazon ve benzer glukokortikoid ilaçlar** (bak. 82. Konu) ve **hipertonik mannitol solüsyonu infüzyonu** (bak. 52. Konu) kullanılır. Ancak bunların terapötik değerlerini destekleyen klinik denemeler azdır.

Pentoksifilin (oksipentifilin): 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 artırır; fakat Raynaud fenomeninde yeterli derecede terapötik etkinlik göstermez.

Terapötik etkililiği esas olarak aşağıdaki hemoreolojik etkileriyle kan akımını ve dokuların oksijenlenmesini artırmasına bağlıdır: (i) Kronik oklüzif arter hastalığında eritrositlerin azalmış olan **esnekliğini (fleksibilitesini veya deformabilitesini) artırır,** kanın yükselmiş olan **viskositesini düşürür ve akışkanlığını artırır.** Kapilerlerin çapı, dokuların çoğunda eritrosit çapından ufak (yaklaşık yarısı kadar) olduğu için fleksibilite artmasının kapiler kan akımını hızlandırma bakımından büyük önemi vardır. Bu olay, pentoksifilin'in **sAMP fosfodiesterazını** inhibe etmesine ve sonuçta eritrositlerin içinde sAMP düzeyini artırmasına bağlıdır. (ii) Periferik damar hastalıklarında **trombositlerin artmış olan agregasyon yeteneğini azaltır.**

Pentoksifilin mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat kadardır.

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 dilüe ederek i.v. infüzyonla uygulamak mümkündür. İ.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.

Ginkgo biloba ekstresi: Uzakdoğuda yetişen Ginkgo biloba bitkisinin yapraklarının ginkgo-flavonglikozid bakımından standardize edilmiş ekstresidir. Ekstre içindeki çeşitli terpen türevleri **proinflamatuvar bir mediyatör olan PAF (trombosit aktive edici faktör, "platelet activating factor") antagonisti etkinlik** gösterir. Bu glikozidlerden (terpenlaktonlardan) BN 52020, BN 52021 ve BN 52022, en güçlü olanlarıdır. Ginkgo biloba yaprağı ekstresini içeren **Tebokan** adlı bir müstahzar periferik ve serebral damar hastalıklarında, dolaşan kanın akışkanlığını ve kan akımını artırdığı iddiasıyla Türkiye'de son zamanlarda pazarlanmıştır. Adıgeçen ekstrelerde % 6 oranında gingkgolid ve % 24-25 oranında ginkgo-flavonglikozid bulunur. Tartışmalı olan klinik kullanılışlarına Kitabın 8. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bk. s.470).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. DİREKT ETKİLİ PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

a) Papaverin hidroklorür müstahzarları:

- Papaverin Tablet (Tems): 60 mg'lık tablet. 20 Tablet/tüp.
- Papaverin Ampul (Tems): 40 mg/2 ml'lik, 50 mg/2ml'lik ve 60 mg/2ml'lik ampuller. 10 Ampul/kutu (üçü de).
- Sedonal Tablet (Birleşik İlaç): 40 mg papaverin hkl ve 300 mg metamizol (aneljezik) içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Sedonal Ampul ve Fort Ampul (Birleşik İlaç): Sırasıyla 40 mg/1 g ve 40 mg/2 g papaverin hkl/metamizol içeren ampuller. 3 Ampul/kutu (ikisi de).

2. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

a) Nifedipin, nitrendipin, nikardipin, amlodipin ve felodipin müstahzarları:

- Bak. 40. Konunun sonu.

b) Nimodipin müstahzarları:

- Nimotop Tablet (Bayer): 30 mg'lık filmtablet. 30 Tablet/kutu.
- Nimotop İnfüzyon Sol. (Bayer): % 23.7'lik alkol solüsyonu içinde 10 mg nimodipin içeren i.v. infüzyon sıvısı. 1 şişe + infüzyon takımı/kutu.

c) Sinarizin müstahzarları:

- Sefal (Nobel): 25 mg'lık tablet. 50 ve 100 Tablet/kutu.

- Sefal Fort (Nobel): 75 mg'lık tablet. 20 ve 50 Tablet/kutu.

d) Flunarizin müstahzarları:

- Sibelium (Eczacıbaşı): 5 mg'lık kapsül. 20 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:

- Dibenzyran (Röhm Pharma, Almanya): 1 mg, 5 mg ve 10 mg'lık kapsül. 20 veya 100 Kapsül/kutu (üçü de).

5. PERİFERİK VAZODİLATÖRLER ve DİĞER İLAÇLAR

a) Piribedil müstahzarları:

- Trivastal (Servier): 20 mg'lık draje. 30 Draje/kutu.

b) Sildenafil müstahzarları:

- Viagra Tablet (Pfizer): 25 mg'lık ve 50 mg'lık tabletler. 4 Tablet/kutu.
- Sildegra Tablet (Fako): 25 mg'lık ve 50 mg'lık tabletler. 4 Tablet/kutu.

c) Naftidrofuril müstahzarları:

- Praxilene (İlsan): 50 mg'lık kapsül. 25 Kapsül/kutu.

d) Nisergolin müstahzarları:

- Sermion (Pharmacia/Upjohn): 30 mg'lık film kaplı tablet. 30 Tablet/kutu.

e) Pentoksifilin müstahzarları:

- Trental Retard Draje (Aventis): 400 mg'lık yavaş salan draje. 20 Tablet/kutu.
- Trental Amp. (Aventis): 100 mg/5 ml'lik ampul (i.v. injeksiyon için). 5 Ampul/kutu.
- Trental Inf. Amp. (Ayentis): 300 mg/15 ml'lik ampul (dilüe edilerek i.v. infüzyon için). 5 Ampul/kutu.
- Trentilin Retard Tablet 400 mg ve 600 mg (Santa Farma): Sırasıyla 400 mg'lık ve 600 mg'lık yavaş-salan tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).
- Trentilin Ampul (Santa Farma): 100 mg/5ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Pentox-SR Kapsül ve Fort Kapsül (A. İbrahim): Sırasıyla 400 mg'lık ve 600 mg'lık yavaş-salan kapsüller. 20 Kapsül/kutu (ikisi de).
- Pentox Ampul (A. İbrahim): 100 mg/5 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

40. Konu
ANTİANGİNAL İLAÇLAR

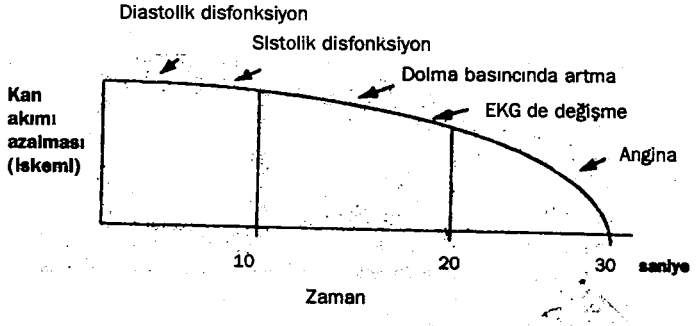
Angina pektoris Hakkında Genel Bilgi • Myokardın oksijen gereksinimini etkileyen hemodinamik parametreler • Antianginal Etki Mekanizmaları • Antianginal İlaçların terapötik etkinliklerinin değerlendirilmesi • Sınıflandırma • 1. Organik Nitratlar (Nitrovazodilatörler) • Tolerans Gelişmesi ve Kesilme Sendromu • 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 Kroner Kalp Hastalıklarında Klinik Kullanışları • Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Angina-dışı İndikasyonları • Müstahzar Örnekleri •

Angina pektoris (stabil angina) 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 ağrının giderilmesi için de kullanıldıklarından bunlara **"myokard iskemisinde kullanılan ilaçlar"** denilmesi daha uygun olur.

Stabil Angina Hakkında Genel Bilgi

Stabil angina **(angina pektoris)**, kalp dokusunun oksijenlenmiş kana gereksinimi **(istem)** ile kalbe koroner arterler içinden sunulan kan miktarı **(sunum) 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 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 infarktüsü 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 azalır, sistolik fonksiyonu bozulur ve debisi düşer. Myokardın mekanik fonksiyonları ile ilgili bu değişiklikler **(diyastolik ve sistolik disfonksiyon),** 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 semptomlar**dır. İleride belirtildiği gibi diyastolik gerilimin artması subendokardiyal iskemiyi artırır. (ii) Sistolik fonksiyon bozulmasına **EKG bozuklukları** eşlik eder; ST segmentinde 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.



Şekil 40.1 İnsanlarda balon anjioplastisi sırasında deneysel geçici koroner oklüzyonu yapılmasını izleyen saniyelerde iskemi gelişmesine paralel olarak gelişen değişmeler ve yaklaşık meydana çıkma zamanları.

Balon anjioplastisi sırasında insan kalbinde geçici 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.

Anginal nöbetlerin oluşması: Stabil angina nöbetinin oluşmasında: **(i)** koroner arter dalları üzerinde yerleşmiş aterosklerotik plaklar nedeniyle, myokardda bölgesel olarak kronik koroner kan akımı azalması ve (ii) bu zemin üzerinde, ekzersiz ve benzeri durumlarda meydana gelen myokard oksijen gereksiniminin artması sonucu akut olarak ortaya çıkan iskemi rol oynar.

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) bir şekilde daraltırlar (stenoz). Stenotik segmentlerde **endotel zedelenmesi ve disfonksiyonu** bulunması, buradan nitrik oksid (endotel-kaynaklı gevşetici faktör) ve prostasiklin salgılanmasını 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 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 stenozu bulunan 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, 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 40.2), ekstravasküler basınç yaparak koroner kan akımında net bir azalma yapar. (iii) Ayrıca; myokard iskemisi, refleks olarak gelişen **sempatoadrenal stimülasyona ve sempatik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesine** ve adrenal medulladan 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" (bak. s. 466) sonucu da iskemik bölgedeki kan akımını daha da azaltabilir. Katekolamin 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 **diurnal damar tonusu artması** sonucu iskemi 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) Kronik stabil angina** (efor anginası veya klasik angina): 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 disfonksiyonunun ve 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,

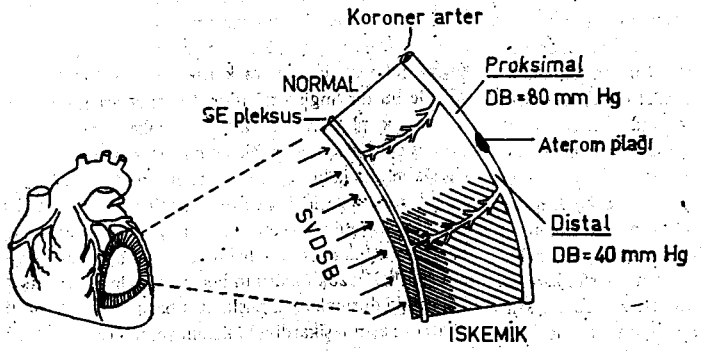
girişim yapılmazsa birkaç saat içinde akut myokard infarktusuna dönüşür. Bu nedenle, akut myokard infarktusunun prekürsörü (preinfarksiyon angina) olarak kabul edilir; ölümcül olabilir ve 28 gün içindeki mortalite hızı % 4 olarak bulunmuştur. Koroner aterosklerozu gelişmiş olan ve multipl koroner dal lezyonu gösteren hastalarda bu tür angina riski fazladır. Koroner arter çeperinde gelişen ve stabil anginaya neden olmuş olan ya da sessiz kalan **ateröm plağı** zemini üstünde oluşur. Olguların % 70'ten fazlasında koroner arterde **ateröm plağının yarılması veya patlaması** sonucu akut olarak gelişen, fakat **hemen 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 özelliğ**idir. Sık görülen acil hastaneye yatırma nedenlerinden biridir. **Primer şeklinden başka 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. Hastalığın şiddetine göre ve EKG'deki ST ve T değişmelerine göre her üç şekil de 3 tipe ayrılır. Tedavisi için nitratlar (yinelenen dozlarda sublingual veya oral ya da i.v. infüzyonla), beta-blokörler, duruma göre kalsiyum kanal blokörleri gibi dilatör ilaçlar yanında oral aspirin ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokörleri (antiagregant) ve heparin (antikoagülan) rutin olarak kullanılır (bak. 45. Konu). Duruma göre koroner anjioplasti yapılabilir; akut dönemde koroner baypas grefleme pek tercih edilmez. Trombolitik ilaçlarla tedavi akut myokard infarktusunda kullanıldığı halde, stabil-olmayan anginada olumsuz etkileri nedeniyle tavsiye edilmez.

Yukarıda belirtildiği gibi stabil-olmayan angina nöbeti koroner arterdeki ateroskleroz plağının ani olarak yırtılmasına ve orada trombus oluşmasına bağlıdır. Oluş mekanizması bakımından akut myokard infarktusuna benzer; aradaki fark stabil-olmayan angina'da koroner arter segmentinde tam-olmayan (subtotal) bir tıkanma (oklüzyon) oluştuğu halde, infarktusta 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 bozukluk veya koroner dışı bir patolojik bozukluk (özofagus disfonksiyonu gibi) ya da psikojenik bir ağrı söz konusu olabilir.

Myokardın oksijen gereksinimini etkileyen hemodinamik parametreler: Normalde ve anginal hastalarda



	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 40.2. 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).

aşağıdaki üç hemodinamik parametredeki değişmeler myokardın oksijen gereksinimini yakından etkiler. Bu parametrelerde efor ve benzeri durumlar sırasında 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) adiyle 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. Öte yandan iskemi meydana gelmiş ve ventrikül myokardının diyastolik fonksiyonu ve uyuncu bozulmuşsa ventrikül diyastolde yeterince genişleyemez ve diyastol-sonu basıncında aşırı artma olur; bu durum aşağıda belirtildiği gibi **mekanik baskı ile subendokardiyal perfüzyonu bozar** (Şekil 40.2) 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. Öte yandan iskemi gelişmesi ile anginalı hastada ventrikülün sistolik fonksiyonu (kontraktilitesi) geçici olarak deprese edilir ve kalp debisi azalır.

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. Angina pektoris tedavisinde kullanılan ilaçların bir kısmı büyük koroner arterleri ve koroner arteriyolleri genişleten ilaçlardır. Ancak bunlar kan basıncını da düşürdüklerinden, 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 kalbin atış hızını refleks olarak artırarak da 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 organik nitratlarla ve 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 (bak. s. 466 ve 474). 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 angina olgularında, paradoksik olarak angina nöbetini sıklaştırabilmelerini ve akut myokard infarktusunda lokal iskemiyi artırabilmelerini hiç olmazsa kısmen açıklar.

(ii) Kalbin preşarjının ve postşarjının azaltılması ile yaptığı iş hafifletilmesi: Organik nitratlar ve kalsiyum kanal blokörleri gibi sistemik damar yataklarında hem venülleri ve hem de arteriyolleri genişletebilen ilaçlar hem venöz dönüşü azaltarak ve hem de aorta içindeki

basıncı düşürüp kalbin sistolda yenmesi gereken yükü (aortik impedansı) azaltarak, onun yaptığı mekanik işi hafifletirler ve oksijen gereksinimini düşürürler. Venülleri genişleten ilaçlar, ventriküllerin diyastolde dolmasını azaltarak yukarıda açıklanan, mekanik baskıya bağlı subendokardiyal perfüzyon azalmasını da önleyebilirler.

(iii) Kalbin hemodinamiğinin düzeltilmesi: Hemodinamik incelemeler, angina nöbetinin, esas olarak ekzersiz esnasında ortaya çıkan **reversibl akut bir ventrikül yetmezliği** durumu olduğunu düşündürür (Şekil 40.2). Bu incelemelerde angina pektoris'li 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 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** iki nedene bağlıdır: (i) myokard iskemisi sonucu ventrikülün diyastol sırasında uyuncunun bozulması ve yeterince genişleyememesi. (ii) Gene iskemi sonucu ventrikülün sistolik fonksiyonunun bozulması, kalp debisinin azalması ve kalbin kendine gelen kanı dışarı pompalamakta güçlük çekmesi. 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 sempatik tonusun hücrenin oksidatif metabolizması ve ventrikülün mekanik fonksiyonları üzerindeki kamçılayıcı etkinliğini azaltırlar veya ortadan kaldırırlar. Böylece oksijen gereksinimini düşürürler.

Antianginal ilaçların terapötik etkinliklerinin değerlendirilmesi: İlaçların antianginal etkinliklerini 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.

Beta-adrenerjik reseptör blokörü ilaçlar, koroner damar yatağındaki rezistansı artırıp koroner kan akımını azalttıkları halde, kalbin işini daha yüksek bir oranda azalttıklarından ve metabolizma hızını düşürdüklerinden yukarıdaki oranda artma yaparlar. Bundan dolayı antianginal ilaç olarak kullanılırlar. Bu örneğin tersi, adrenalin ve benzeri beta-reseptörleri uyaran sempatomimetik ilaçların durumudur. Adrenalin, koroner damarları belirgin derecede genişletmesine ve koroner kan akımını artırmasına karşın, angina pektoris tedavisinde kullanılmak şöyle dursun, kontrendikedir. Çünkü adrenalin kalbin yaptığı işi ve metabolizmasını kan akımına göre daha fazla bir oranda artırır ve myokardın oksijen gereksinimini fazla çoğaltır; yukarıdaki oranı yükseltmez, düşürür.

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. İnsanlarda ilaçların antianginal değerleri için en sık kullanılan bir yöntem, ilacın etkisi altında anginalı hastanın **ekzersize toleransının ölçülmesi**dir. Bunun için hastaya özel cihazlarda standard bir hızda ekzersiz (örneğin **devinen zeminli ergometrede** belirli bir hızda yürütme veya koşturma gibi) yaptırılır ve anginal ağrı olana kadar yapılan ekzersiz miktarı veya geçen süre ilaçsız ve ilaçlı durumda ölçülür. Ekzersiz testi, azami efor yaptırma yerine, ST segmentinde belirli bir miktar (örneğin 1 mm) düşme meydana getiren ekzersiz miktarını ilaçtan önce (veya plasebo verildikten sonra) ve ilaçtan sonra ölçmek suretiyle de yapılabilir. Antianginal etkili bir ilaç bu tür testlerde ağrı veya belirli bir ST segmenti düşmesi olana kadar yapılan ekzersiz miktarını veya süreyi artırmalıdır.

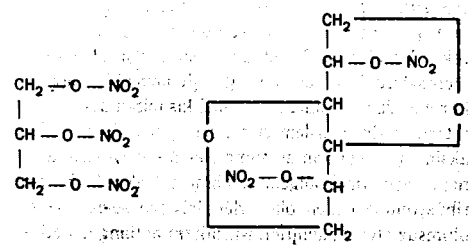
Antianginal ilaçların etkililiği klinik denemelerde hastanın ilacı aldığı süre boyunca **nöbet sayısındaki ve ya kullanmak zorunda kaldığı sublingual nitrogliserin tableti sayısındaki azalma** üzerinden de kabaca değerlendirilebilir.

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 angina pektoris nöbetinin geçirilmesi ve önlenmesi için bir yüzyıldan uzun bir süreden beri kullanılmaktadırlar; daha sonra, aynı yerde kullanılan beta-blokörlerin ve kalsiyum kanal blokörlerinin çıkması nitratların antianginal ilaç olarak önem ve değerini azaltmamıştır. Antianginal olarak kullanılan nitratların ilk örneklerinin sodyum nitrit ve amilnitrit gibi nitritler olması bu ilaçların farmakolojide nitritler olarak adlandırılmasına yol açmıştır. Ancak son zamanlarda bu tarihsel ad terkedilmiş ve bu grup ilaçlara **organik nitratlar** veya **nitrovasodilatörler** denilmeye başlanılmıştır. Yukarıda adı geçen nitrit türevi ilaçlar artık antianginal ilaç olarak kullanılmazlar. 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 **diğer akut myokard iskemisi sendromlarının** (stabil-olmayan angina ve myokard infarktusu gibi), **konjestif kalp yetmezliğinin ve özel hipertansif durumların tedavisinde ve kontrollu hipotansiyon yapmada** kullanılırlar. Büyük arter ve ven dallarını, arteriyoleri ve özellikle 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–nitrosotiol türevlerine** (nitrozosistein ara-ürünü gibi) dönüşürler (Şekil 40.4). 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 NO salıverilmesini artırdığı 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).



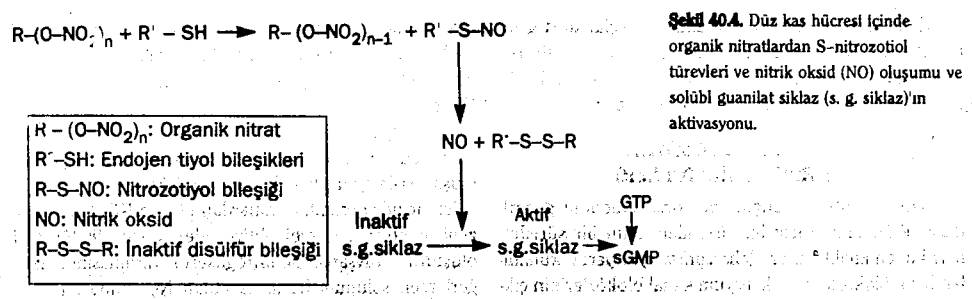
Nitrogliserin **İzosorbid dinitrat**

Şekil 40.3. Nitrogliserin ve izosorbid dinitratın kimyasal yapıları.

Organik nitratlardan hücre içinde NO oluşumu ve enzimin aktivasyonu Şekil 40.4'te gösterilmiştir.

NO reseptörünün, solübl guanilat siklazın **hem kısmındaki seçicil bir bağlanma noktası**ndan 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.

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 değil, organik nitratların NO'ya biyodönüştürmesiyonunun 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



Şekil 40.4. Düz kas hücresi içinde organik nitratlardan S-nitrozotiol türevleri ve nitrik oksid (NO) oluşumu ve solübl guanilat siklaz (s. g. siklaz)'ın aktivasyonu.

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.

Bazı incelemelerde nitratların damar endotelinde prostasiklin yapımını artırdıkları bulunmuşsa da bunun vazodilatör etkiye katkıda bulunacak derecede olmadığına inanılmaktadır. Nitratların tromboksan A_2 sentezini azaltarak, antitrombositik etkinlik oluşturdukları ileri sürülmüştür; ancak bu mekanizma tartışmalıdır. Fakat nitratlardan oluşan NO'nun antitrombositik etkinliği vardır.

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; koroner dolaşımda yaptıkları etkilerin antianginal etkinliğe katkısı düşüktür.

Nitratların antianginal etkinliğinde rol oynayan **iki önemli temel hemodinamik etkileri** şunlardır:

(i) Venlerin düz kasları, nitratların, gevşetici etkisine arterlerinkinden daha duyarlıdır. Bu ilaçlar venül ve venleri genişleterek **kanın periferde gölümesine** neden olurlar; böylece kalbe venöz kan dönüşünü azaltırlar. Sonuçta ventriküllerin diyastol-sonu hacmi, gerilimi ve oksijen tüketimi azaltılmış olur; başka bir deyişle, **nitratlar kalbin pre-şarj'ını (preload) azaltırlar.** Buna ikincil olarak kalp atış hacmi azalır. Nitratların ayakta ve oturan bir hastada, yatan bir hastaya göre daha güçlü antianginal etki yapmasını, bu etki biçimi ile hiç olmazsa kısmen açıklamak mümkündür. Böyle bir etki, subendokardiyal dokuların daha iyi kanlanmasına da olanak verir ve angina belirtilerinin oluşmasında önemli rol oynayan subendokardiyal iskemiyi düzeltir.

(ii) Nitratlar **arteriyolleri genişleterek** total periferik damar rezistansını düşürürler. Böylece sistolde sol ventrikülün önündeki yükü yani **post-şarj'ı (afterload)** azaltırlar. Bu ve kalp atış hacminin yukarda belirtildiği şekilde azalması, ortalama kan basıncının düşmesine neden olur. Kalbin, kanı aortaya pompalarken yenmesi gereken basıncın ve yaptığı mekanik işin azalması oksijen tüketiminde düşmeye neden olur. Nitratlar arterlerde (konduktans damarlarında) da genişleme yaparlar.

Nitratların angina pektoris nöbetini geçirmesinde, **koroner damar yatağında vazodilatasyon yapmalarının katkısı, ikincil derecede önemlidir.** Kan basıncını düşürmeleri nedeniyle koroner kan akımında belirgin bir artma genellikle yapamazlar. Koroner arter dalları üzerindeki aterosklerotik daralmaların bazılarını (fakat hepsini değil) nitratların geçici olarak genişletebildikleri anjiyografi ile gösterilmiştir. Bu etkileri sonucu ve kollateral damarları genişleterek, koroner kan akımında global bir artma yapmaksızın akımın istemik bölgelerin lehine redistribüsyonuna neden olabilirler. Ayrıca bazı hastalarda efor sırasında aterosklerotik stenozda damar büzülmesine bağlı bir artma olduğu ve bunun nitrogliserin verilerek önlendiği veya düzeltildiği gösterilmiştir. Öte yandan aterosklerotik daralmanın genişletilemediği olgularda koroner damar yatağının normal kısımlarındaki arter ve arteriyollerin genişlemesi sonucu, yukarıda belirtilenin aksine, koroner kan akımının iskemik bölgelerin aleyhine, fakat normal bölgelerin lehine olacak şekilde redistribüsyonuna neden olabilirler; böylece seyrek de olsa olumsuz etki yapabilirler. Nitratların antianginal etkisinde koroner dilatasyonun ancak ikincil bir önem arzettiğini gösteren en inandırıcı kanıt Ganz ve Marcus (1972) tarafından bulunmuştur. Bu araştırıcılar hastalarda koroner anjiyografi için koroner artere kateter yerleştirildikten sonra deneysel olarak anginal ağrı oluşturmuşlar ve bu ağrının koroner içine verilen nitrogliserinle koroner kan akımının artırılmasına karşın geçmediğini gözlemişlerdir. Aynı ilacı sistemik olarak (sublingual) uyguladıklarında, koroner kan akımının azaldığını, fakat anginal ağrının ortadan kalktığını saptamışlardır.

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 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 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 ve tiklopidin gibi) **ve heparin**'dir (bak. 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. Ayrıca sağ ventrikülü de tutan alt-duvar infarktusunda da kontrindikedirler; bu durumda kalp debisi oldukça düşük olup hipo-

TABLO 40.1

Organik nitratların ortak klinik indikasyonları

A. Koroner kalp hastalığı (myokard iskemisi sendromları)	**C. Arteriyel kan basıncının kontrolü:**
1. Stabil angina	1. Hipertansif kriz ve vazokonstriktör ilaca bağlı akut hipertansiyon
2. Stabil-olmayan angina	2. Nöroşirürji, kardiyovasküler ve ortopedik cerrahi girişimleri sırasında kontrollu hipotansiyonla kanamanın kontrolu
3. Sessiz iskemi	**D. Diğer durumlar:**
4. Akut myokard infarktusu	Üfürümlerin ayırıcı tanısı
5. Koroner vazospazmı (variant angina)	
B. Konjestif kalp yetmezliği	
1. Vazodilatör tedavi	
2. Mitral yetmezliği	
3. İnfarktus-sonrası sol ventrikül dilatasyonunun önlenmesi	

tansiyon gelişmiştir ve nitratlar ufak dozda bile sistolik basıncı daha da düşürebilirler. Başlangıçta 5 dakikada bir, üç doz sublingual **nitrogliserin** verilir. Eğer ağrı geçmezse ve ayrıca belirgin sistemik hipertansiyon ve/veya pülmoner konjestiyon varsa aşağıda belirtildiği şekilde **i.v. nitrogliserin infüzyonu** yapılır. Tolerans gelişmesi nedeniyle bu uygulama ilk 24-48 saatin ötesine uzatılmaz. 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**.

Vazospastik angina (variant angina)'da nitratların profilaktik ve terapötik değeri yardır; 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; ön incelemeler yararlı olduklarını göstermektedir.

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) 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 bozulur. 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 ilk birkaç dakika içinde senkop (bayılma) yapabilir.

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 uygulanan (bukal yani ağız-içi veya lingual uygulama) basınçlı aerosol şeklindeki nitrogliserin müstahzarları da vardır. 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). Bu tabletler üst dudakla diş eti arasına yerleştirilir, oraya yapışarak bir jel film teşkil eder ve yavaş olarak salıverdiği nitrogliserin saatlerce absorbe edilir. Etkisi, sublingual bayağı tabletlerinki kadar çabuk başlar; fakat onlarınkine göre çok uzun (4-5 saat) sürer. Bu tür tabletler yemekten sonra 1, 2 veya 3 mg'lık tablet şeklinde günde 3 kez uygulanır ve angina nöbetinin kronik profilaksisi için kullanılır. Bir diğer farmasötik şekil oral (yutulmak suretiyle) alınan **modifiye** (yavaş)**-salan nitrogliserin kapsülleri** veya **tabletleri**dir. Bu şekil, günde iki veya üç kez bir kapsül alınarak kronik profilaksi için kullanılır; kapsülleri 2.5, 6.5 ve 9 mg nitrogliserin içerir. Alkolle birlikte alınmamalıdır, alkol mide-barsak kanalından nitrogliserin absorpsiyonunu artırır; ayrıca onun hipotansif etkisini potansiyalize eder. Nitrogliserin'in sözkonusu iki farmasötik şekli 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 bak. 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 etkinliğin 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 uygulama**nın 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 (bak. s. 1193). Nitrogliserin merhemi Türkiye'de pazarlanmamıştır. Merhem Raynaud sendromu gibi yüzeyel vazospazm durumlarında spazmı çözmek için de kullanılabilir.

Akut miyokard infarktusunda ağrıyı geçirmek için başlangıçta 5 dakika ara ile 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 basıncındaki 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** da yukarıdakine benzer şekilde nitrogliserin uygulanabilir. Nitrogliserin uygulamasının bu durumlardaki başlıca kontrendikasyonları 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 (bak. 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 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 etkinliğinin 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 salan tableti şeklinde günde 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 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 oluşmasında, damar düz kas hücrelerinde, nitratların etkisinde rol oynayan tiollu (–SH'li) bileşiklerin nitrata maruz kalma sonucu azalmasının rol oynadığı ileri sürülmüştür. Tiol (sufhidril) veya sistein donörü olan maddelerin (N-asetilsistein gibi) verilmesi suretiyle toleransın önlendiği, ancak in vitro koşullarda gösterilmiştir; fakat in vivo incelemeler, bu maddelerin yüksek dozunun gerekmesi ve kısmen etkili olması nedeniyle yeterli derecede olumlu sonuç vermemiştir. Örneğin i.v. nitrogliserinin infüzyonuna tolerans gelişmesi, ancak 6 saatte bir 5 g N-asetilsistein injeksiyonu ile yavaşlatılabilir.

Tiyol veya sistein donörü maddelerle yapılan incelemelerin yeterli derecede başarılı olmamasının nedenlerinden biri tolerans oluşmasında **başka mekanizmaların da katkıda bulunması**dır. Şöyle ki in vivo verilen nitratın yaptığı hipotansiyon, sempatoadrenal sistemin ve renin-anjiotensin sisteminin refleks aktivasyonuna neden olur ve hipervolemi ortaya çıkar. Bu olaylar nitratların antianginal etkinliğini azaltırlar. Aynı olaylar ayrıca; uzun süre verilen intratın birden kesilmesi sırasında ortaya çıkan "rebound" vazokonstriksiyon ve "rebound" iskemik olaylara da neden olurlar. Tolerans gelişmesinde nitratların NO'ya dönüşmelerindeki azalma da rol oynayabilir (bak. s. 478-79).

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.

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 yetmezliğine mi 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.

Nitratlar **kronik konjestif kalp yetmezliği** olgularında daha önce açıklanan hemodinamik temel etkileri nedeniyle, sol ve sağ ventrikülün basıncını düşürürler, periferik vasküler rezistansı azaltırlar, azalmış olan kalp debisini artırırlar, semptomları azaltırlar ve ekzersiz kapasitesini yükseltirler; ancak bu indikasyonda **antianginal dozlarına göre daha yüksek dozda verilmeleri** (flaster halinde 20-60 mg/gün gibi) gerekir. Nitratlar bu indikasyonda dijital ve diüretik tedavisine yeterli yanıt vermeyen olgularda kullanılırlar. Çok-merkezli bir Veterans Administration denemesinde (Cohn ve diğ., 1986) oral izosorbid dinitrat + hidralazin kombinasyonu ile yapılan tedavinin, plasebo veya prazosin tedavisine göre kalp yetmezlikli hastaların ömrünü üç yıla kadar varabilen bir süre uzattığı bulunmuştur. **Akut konjestif kalp yetmezliği** belirtilerinin, bu arada akciğer ödeminin tedavisinde de yararlıdırlar. Kalp yetmezliği hastalarında nitratların hipotansiyon ve refleks taşikardi gibi yan tesirlerinin seyrek olarak görüldüğü bildirilmiştir.

İntravenöz nitrogliserin infüzyonu, bazı ameliyatlarda kanamayı azaltmak için başvurulan **kontrollu hipotansiyon** yönteminde ve hipertansif kriz tedavisinde sodyum nitroprusiyat infüzyonu yerine 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.

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 ortak klinik indikasyonları** Tablo 40.2'de özetlenmiştir.

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. Alkol, nitratların hipotansif etkisini potansiyalize edebilir. 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 faz-

TABLO 40.2

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.

la olmak üzere, bütün nitratlar vücutta oluşturdukları nitrit iyonunun hemoglobini **methemoglobine** oksidlemesi nedeniyle yüksek dozlarda verildiklerinde **methemoglobinemi** yapabilirler; buna bağlı olarak **siyanoz** 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 kullanılmamaları tavsiye edilir.

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 (ß1)-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, angimalı 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 40.3'te gösterilmiştir.

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 nitrat ya da dinitrat 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 bu ilacın 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 (bak. 40. 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 sekonder profilaksi için kullanılışına ileride değinilmiştir (bak. 43. Konu, "Beta-blokör ilaçların kullanıldığı yerler" kısmı). **Sekonder profilaksi** için yararlı oldukları, reinfarksiyon insidensini azalttıkları ve ilk infarktustan sonra geçirilen ömrü 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 azaltmadığı bulunmuştur. Kardiyovasküler etkinlikleri her iki durumda da aynı olduğundan, beta-blokörlerin anginalı hastaların ilk akut myokard infarktusuna karşı korunmasında (primer profilakside) de, sekonder profilaksideki kadar etkili olduklarına inanılmaktadır. Ancak primer profilaksideki yararları epidemiyolojik incelemelerle henüz yeterince kanıtlanmamıştır.

Beta-blokörlerin stabil angina olgularında kullanılması tavsiye edilen **dozları ve veriliş sıklıkları,** 43. Konuda Tablo 43.3 ve 43.4'te gösterilmiştir. Antianginal etkilikleri ve yararları bakımından **kardiyoselektif** ($ß_1$-reseptörlere-selektif) beta-blokör ilaçlarla (metoprolol, atenolol ve asebutolol gibi), **non-selektif olanlar** (propranolol gibi) arasında belirgin bir fark yoktur; ancak $ß_2$-reseptörlerin blokajından ileri gelen yan tesirleri (bronkokonstriksiyon ve periferik perfüzyonun azalması gibi) biraz daha az oluşturmaları nedeniyle kardiyoselektif olanlar belirli bazı durumlarda 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. 478'de 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'ın 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 gerek-

se 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 membranı içinden geçen kalsiyum kanallarını 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 blokaj 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 sadece 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 sağlamada Ca^{2+} da Na^+ kadar önemlidir (bak. 46. Konu); aksiyon potansiyelinin faz 0'ından Na^+, plato fazından (faz 2) Ca^{2+} sorumludur. Depolarizasyondan sonrumlu içe yönelik kalsiyum akımında 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-kenedi).** 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 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 reseptör-bağımlı (veya reseptörle çalıştırılan) kalsiyum kanalları ("receptor-operated calcium channels").

Voltaja-bağımlı kalsiyum kanalları: Bunlar, 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 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 meduladan salgılanan adrenalin tarafından aktivasyonu, hücre içinde sAMP yapımını artırır ve bunun sonucu ile membrandaki kalsiyum kanallarının sitoplazmaya ya

kın kısmı fosforilasyona uğrar; böylece kanalın daha fazla açılması ve kalsiyumun daha hızlı girmesi sağlanır. O halde, kardiyak beta-reseptörler Ca^{2+} girişini modüle ederler; bu etkinlik beta-blokörler tarafından önlenir. Teofilin ve amrinon gibi **fosfodiesteraz 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 kanalları: 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 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, mibefradil hariç sadece L-tipi kanalları** bloke ederler. Bu kanallar, T tipi kanallarla birlikte damar düz kaslarının, myokard ve kalbin 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 O 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-tipl 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-tipl 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. Ayrıca çizgili kas hücresi membranında T tübüllerinin sarkoplazmik retikulum membranı ile birleşme yerleri olan **triad noktalar**da yoğun şekilde bulunan L tipi kanallar da 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: Kardiyovasküler sistemin efektör hücrelerinin esas Ca^{2+} kanallarını oluşturan L tipi kalsiyum kanalları **beş alt-birim**den oluşan heterooligomerik bir proteindir. Bu alt-birimler: alfa1, alfa2, beta, gama ve delta alt-birimleridir. Bütün alt-birimlerin cDNA'sı yapılmış ve klonlanmıştır. **Kanal fonksiyonu yapan ve ilaçları bağlayan alt-birim alfa1 alt-birimidir.** Alfa1 proteini, 2000'den fazla amino asid rezidüsünün yaptığı ve **her biri altışar transmembranal segmentten** (S1, S2, S3, S4, S5 ve S6 segmentleri) oluşan **4 alan içeren bir makromoleküldür.** Amino asid ardışımı, sodyum kanalı proteininki ile fazla homoloji gösterir. Alfa1 alt-biriminin, bulunduğu hücre ve doku tipine göre değişen **çeşitli tipleri (isoformları) vardır.** Bu proteini kodlayan halen en az 4 majör gen ayırt edilmiş ve klonlanmıştır. Kanalın bir

voltaj duyargasının ("sensor"un), dış ağızda iyon seçici bir filtrenin (selektivite filtresi) ve iç deliğe yakın kısmında kanalı açıp kapatan bir kapısının (gate) bulunduğu bir hipotez olarak ileri sürülmüştür. 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 stereoseçiktif bağlanma yeri vardır (Şekil 40.5).** Bunlar 1,4-dihidropiridin (nifedipin), fenilalkilamin (verapamil), benzotiazepin (diltiazem) ve tetrolol (mibefradil) bağlanma yerleri veya reseptörleridir. Radyoligand bağlanma yöntemiyle bu bağlanma yerlerinin özellikleri ve kendi aralarındaki allosterik etkileşmeler incelenmiştir. Kalsiyum kanal blokörlerinin kendilerine özgü reseptör noktalara bağlanmaları kanalın açılmasını engeller ve Ca^{2+}'un kanaldan girişini bloke eder. Dihidropiridin türevi bir madde olan **BAY K 8654,** dihidropiridin reseptörüne bağlandığına kanalın açılmasına neden olur ve Ca^{2+} girişini artırır; bu madde **kalsiyum kanal aktivatörü veya agonisti** diye nitelendirilir. Fenilalkilamin veya benzotiazepin bağlanma yerleri ile ilişkili bir agonist halen bulunmamıştır. Bu bağlanma yerlerinin endojen ligandlarının olması olasıdır; fakat bu konu halen aydınlatılmamıştır.

Kalsiyum kanallarının kinetik durumları: Kalsiyum kanalları, **üç kinetik durumda** bulunurlar; bunlar **"açık" (aktive edilmiş), "istirahat" (kapalı, fakat aktive edilebilir) ve "inaktive" (açık, fakat Ca^{2+}'un geçmesine elverişli değil) durumlardır.** Kanal bu durumlardan birinden diğerine geçebilir ve bu durumlar arasında, membran potansiyeli ve stimulus frekansına bağımlı bir denge vardır. İlaçların bağlanma yerlerine afinitesi, kanalın açık, istirahat veya inaktive durumda olmasına göre büyük ölçüde değişir. Kalsiyum kanal blokörleri istirahat durumundaki hiperpolarize olmuş kanallara bağlanmazlar veya çok düşük afiniteli (yani yükek konsantrasyonda) bağlanırlar. Buna karşılık; depolarizasyon yapılıp veya stimülasyon frekansı artırılıp kanallar açılırsa ve daha uzun süre açık kalırsa, bu ilaçlar kanala yüksek afiniteli bir şekilde, daha fazla bağlanırlar. Böylece, kanalın ilaçla bloke edilmesi kanalın açılmasının ardından meydana gelir. Bu nedenle bloğun derecesi **kullanma veya frekansa-bağımlı** olarak artar ("use- or frequency-dependent" blok). Bu bakımdan, kalsiyum kanallarının kalsiyum kanal blokörleri tarafından blokajı, lokal anestezikler tarafından sodyum kanallarının blokajına benzer (bak. 56. Konu). Bu genel özelliklerden bazı sapmalar da gözlemlenmiştir. Örneğin dihidropiridin türevi ilaçların bağlanması voltaja bağımlıdır, fakat bunların frekansa bağımlılığı belirgin değildir ve diltiazem inaktive durumdaki kanallara belirgin derecede bağlanır. 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 (bak. s. 1207).

Kalsiyum kanallarının myokardın elektrofizyolojisindeki yerine ve önemine 41. Konuda değinilmiştir.

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 **1,4-dihidropiridinler**dir. II. Gruptakiler verapamil ve gallopamil (metoksiverapamil) adlı **fenilalkilaminler** ile **benzotiazepin türevi** olan diltiazemdir. **Non-selektif ilaçlar** hücre membranının voltaja-bağlı kalsiyum kanalları yanında sodyum kanallarını da bloke ederler; bunlar arasında artık antianginal ilaç olarak kullanılmayan flunarizin, perheksilin ve prenilamin bulunur. Grupların kullanılış bakımından önemli bir genel özelliği, I. Gruptaki ilaçların ve non-selektif olanların tercihen vasküler düz kaslar üzerinde etkili olması ve II. Gruptaki ilaçların ise, kalbin kası, iletim sistemi ve tempocu hücreler ve vasküler düz kasta benzer derecede inhibitör etkinlik göstermesidir.

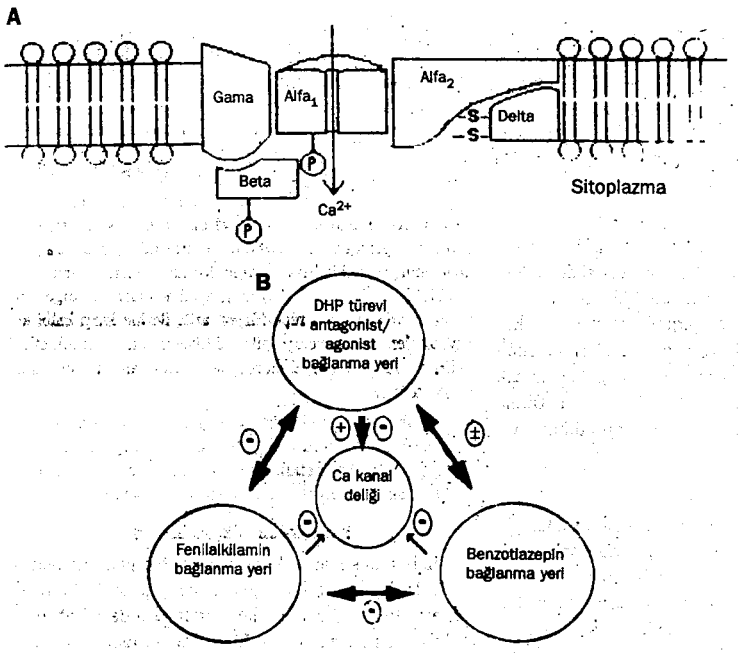
Kalsiyum kanal blokörü ilaçların iyon kanallarına selektiflikleri yanında, klinik uygulama bakımından daha da önemli olan diğer bir selektiflik kriterleri **vazoselektiflikleri**dir. **Dihidropiridinler vazoselektif ilaçlardır;** bunların kardiyak etkileri (kontraktiliteyi, iletim hızını ve atış hızını azaltmaları) zayıftır veya pratik bakımdan yok kabul edilir. Vazoselektiflik, **deneysel olarak** ilacın, elektriksel stimuluslarla çalıştırılan izole sıçan atriyum kasındaki kontraktiliteyi azaltma gücü (EC_{50} değeri) ile yüksek K+ ile kasılmış izole sıçan kuyruk arterindeki gevşetici etki gücü (EC_{50} değeri) arasındaki orana bakarak belirlenir. Bu EC_{50} oranı felodipinde 100:1, nifedipinde 20:1'dir. Verapamil ve diltiazem vazoselektif değildirler.

TABLO 40.3

Üç tür kalsiyum antagonistinin görecelî kardiyovasküler etkileri

İlaç	Antianginal etki	Periferik vazodilatör	Antiaritmik etki[1]
Nifedipin ve diğer dihidropiridinler	+++	+++	0
Verapamil	+++	+	+++
Diltiazem	+++	++	++

1. Antianginal olarak kullanılışta aritmojenik yan tesirlerin esasını oluşturur.



Şekil 40.5. 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.

Antianginal Etki Mekanizmaları

Kalsiyum kanal blokörlerinin antianginal etkililikleri aşağıdaki temel farmakolojik etkilerinden ileri gelir.

(i) Myokardın oksijen tüketiminin hemodinamik olarak azaltılması: Bu ilaçlar **periferik arteriyolleri** gevşeterek kan basıncını düşürürler. Böylece sol ventrikülün önündeki yükü (post-şarjı) azaltırlar; myokardın oksijen tüketiminin bir göstergesi olan ikili çarpımı (bak. s. 476) düşürürler. Verapamil'in kalp atış hızını azaltması da ikili çarpımı azalmasına 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 venüllerdeki genişleme ile buna bağlı venöz dönüş azalması nitratlar verildiğinde olduğu kadar fazla olmaz. Venüllerin genişlemesine bağlı olarak kalbe venöz dönüşün (kalbin pre-şarjının) azalması, oksijen tüketiminin azaltılmasına daha az ölçüde katkıda bulunur.

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. Verapamil ve diltiazemin reperfüzyon aritmilerini önlemelerinde bu ilaçların zayıf α- reseptör blokörü etkilerinin katkısı olabileceği deney hayvanlarında gösterilmiştir.

(ii) Koroner dilatör etki: Vazodilatör etkileri ile koroner damarları genişletirler ve böylece iskemik myokar-

dın kanlanmasını artırırlar. Koroner damar yatağındaki arteriyollerle birlikte, stenozlu ana koroner damar segmentlerini de genişletebildikleri gösterilmiştir. Vazospazm halindeki veya bir test ilacı olan ergonovin ile büzdürülmüş durumdaki koronerlerde gevşetici etkileri daha belirgindir. Kalsiyum kanal blokörleri iskemik bölgenin çevresindeki kollaterallari açarak da kan akımını artırırlar.

(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 post-şarjını azaltmaları ve kısmen de refleks sempatik aktivasyon yapmaları, myokardın sistolik performansını bozmalarını engeller; ancak kalp yetmezliğine eğilim varsa, 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.

Genellikle **deney hayvanlarında** gösterilmiş olan diğer etkileri de vardır. Bunlardan biri **antitrombositik etki**dir. Trombosit agregasyonunda hücreye Ca^{2+} girişi rol oynar. Trombositlerin aktivasyonu ve onların güçlü bir koroner büzücü endojen madde olan tromboksan A_2'yi salıvermeleri, koroner spazmını artırır. Verapamil ve diğerlerinin, trombositlerin içine Ca^{2+} girişini inhibe ederek trombosit aktivasyonunu frenlemelerinin bu ilaçların antianginal etkinliklerine katkısı olduğu ileri sürülmüştür; ancak bu etki **terapötik konsantrasyon düzeyinin üstünde** meydana gelir. Nifedipin'in damar endotelinde **prostasiklin oluşumu**nu artırarak da terapötik dozda zayıf antitrombositik (antiagregant) etki yaptığı bulunmuştur. Anginа krizinden sonra plazmada TxA_2'nin dayanıklı metaboliti olan TxB_2 düzeyi artar. Kriz sırasında TxA_2 oluşumunun artmasının iskemiye bağlı sekonder bir olay olduğu sanılmaktadır; nitekim bu maddenin sentezini inhibe eden aspirin veya indometasinin antianginal etkinliği yoktur. 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 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 (bak. 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 biyoinaktivasyon**a 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 düzeyi**ni 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 dihidropiridinlerle 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 tarafından piyasadan çekilmiştir.

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 başlamıştır; 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 nifedipininkinden azdır. Kan basıncında daha az düşme yapar. Buna karşılık kalp üzerindeki **depresyon yapıcı etkileri** in vivo durumda nifedipininkilerden daha güçlüdür. Koroner kan akımını artırır ve myokardın oksijen gereksinimini düşürür. Negatif inotrop etkisi, kan basıncını düşürmesinden doğan refleks sempatik etkisi ile kısmen tamponlanır. Genellikle, sinoatrial düğümü deprese eder ve bradikardi yapar. İzole kalpte belirgin negatif kronotrop etki gösterir. 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 ve deney hayvanlarında, kısa süre koroner oklüzyonu ile iskemi yaptıktan sonra oklüzyonun açılmasını izleyen "reperfüzyon aritmileri"nin önlenmesine katkısı olabilir. Verapamil daha önce belirtilen indikasyonlardan başka negatif inotrop etkisi nedeniyle hipertrofik kardiyomyopatinin tedavisinde kullanılır. Temel etkilerinin derecesi yönünden diltiazem ve nifedipin ve benzeri dihidropiridin türevleri ile karşılaştırılması Tablo 40.3'te gösterilmiştir.

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-salan tablet veya kapsülü şeklinde günde 1-2 kez 120-240 mg dozunda kullanılır. Paroksismal taşikardi nöbetini geçirmek için 2 (yaşlılarda 3) dakika boyunca 5-10 mg (tercihen EKG izlenerek) yavaş i.v. injeksiyonla uygulanır, gerekirse 5-10 dakika sonra bir kez tekrarlanır.

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.

Nifedipin ve diğer dihidropiridinler

Nifedipin, klinik kullanıma ilk giren dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörüdür. Kalp üzerindeki etkileri verapamilinkinden zayıftır; fakat damarlar üzerindeki gevşetici etkisi daha güçlüdür. Gerçekte, izole kalpte nifedipinin direkt depresan etkisi verapamilinkinden pek düşük değildir; in vivo durumda kan basıncını daha be-

lirgin 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 ve felodipin gibi vazodilatör etkisi yavaş gelişen uzun etkili ilaçlarla ve nifedipinin etkisi yavaşlatılmış ve uzatılmış modifiye-salan preparatları ile daha az olur.

Nifedipin güçlü vazodilatör etkisi nedeniyle antihipertansif ilaç olarak esansiyel hipertansiyonun bütün derecelerinde ve ayrıca hipertansif kriz tedavisinde kullanılır; buna 38. Konuda değinilmiştir. Verapamilden daha güçlü bir koroner dilatörüdür; sol ventrikülün önündeki yükü daha belirgin şekilde düşürür. Primer pülmoner hipertansiyon tedavisinde de kullanılır. Sinoatriyal düğüm ve A-V düğüm üzerinde in vivo durumda depresan etki göstermez; **antiaritmik ilaç olarak kullanılmaz.** Aynı şekilde negatif inotrop etkisi de in vivo durumda belirgin değildir, ancak konjestif kalp yetmezliği veya aorta stenozu gibi durumlarda belirginleşebilir. Nifedipin'in sinus düğümü üzerindeki refleks sempatik etkinliği artırmasına bağlı kalp hızını ve debisini artırıcı etkisi, aynı zamanda kan basıncının düşük olması nedeniyle post-şarj azalmış olduğundan, kalbin oksijen gereksinimindeki azalmayı önemli ölçüde bozmaz. Ancak bazı stabil angina olgularında nifedipinin paradoksik olarak angina krizini artırdığı seyrek de olsa görülmüştür.

Nifedipin, **stabil angina ve vazospastik angina** olgularında anginal kriz sıklığını ve sublingual nitrat kullanma gereksinimini azaltır; hastanın ekzersize toleransını artırır. Vazospastik angina olgularında, ergonovin injeksiyonuna ve soğuk testine bağlı spazmları güçlü bir şekilde önler. Tek bir antianginal ilaca yeterli cevap vermeyen **refrakter hastalarda** nifedipin ve diğer 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. Ancak yukarıda belirtilen ilaçlarla kombine edildiğinde, aşırı kan basıncı düşmesi nedeniyle, özellikle nifedipin dozu yüksekse (günde 80 mg veya daha fazla), gerek stabil anginalı ve gerekse vazospastik anginalı hastaların yaklaşık % 20'sinde, ağızdan ilacın alınmasından 20-30 dakika sonra angina nöbetinin başladığı görülmüştür. Bu durumda nifedipin dozunun azaltılması veya diltiazem gibi kan basıncını fazla düşürmeyen bir kalsiyum kanal blokörüne geçilmesi tavsiye edilmektedir. Beta-blokör ve kalsiyum kanal blokörü kombinasyonu, ventrikül fonksiyonu bozuksa konjestif kalp yetmezliği yaratabilir. Nifedipin ve diğer dihidropiridin türevlerinin **stabil-olmayan anginada** terapötik değerlerine ileride değinilmiştir.

Myotonia'lı hastalarda çizgili kasların yavaşlamış olan gevşemesini hızlandırarak semptomları düzeltebilir. Bu etki, sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesi ve Ca^{2+}'un oraya re-uptake'ini direkt veya indirekt olarak değiştirmesine bağlı olabilir. Nifedipin'in antiepileptik etki potansiyeli bulunduğu bildirilmiştir.

Nifedipin, mide-barsak kanalından **çabuk absorbe edilir;** karaciğerden ilk geçişinde verapamil kadar fazla yıkılmaz. Sistemik biyoyararlanımı yaklaşık % 65'tir. 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 **angina tedavisinde** başlangıçta günde 3 kez 15 mg dozunda kullanılır; daha sonra bir kezlik doz 20 mg'a çıkarılabilir. Doz ayarlanması, herbir basamakla genellikle 3-7 gün kalınmak suretiyle yapılır. Modifiye salan tablet veya kapsül şeklinde iki kez 10-40 mg verilir. Nifedipin'in 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 preparatının kullanılması tercih edilmektedir.

Yan tesirleri: DHP türevleri yukarıda belirtilen ve ilacın kan basıncını düşürücü etkisinin hız ve derecesine göre değişen 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 dihidropiridin türevleri: Yukarıda belirtilen kalsiyum kanal blokörlerinden başka eliminasyon yarılanma ömrü ve etkisi uzun olan **amlodipin** ve **felodipin** de stabil anginada kullanılır. Amlodipin ve felodipin stabil anginada ağızdan günde 1 kez 5 veya 10 mg verilir. Antihipertansif olarak da kullanıldıklarından farmakolojik özelliklerine 38. Konuda değinilmiştir. Bu iki ilaç stabil anginada ağızdan günde bir sabahları 5 mg verilir, gerekirse 10 mg'a çıkarılır. Bu ilaçlara benzeyen uzun etkili DHP türevleri olan **lasidipin** ve **lerkanidipin** esas olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar (bak. 38. Konu).

Diltiazem

Benzotiazepin türevi bir kalsiyum kanal blokörüdür. Farmakolojik etki profili, yan tesirleri ve kontrindikasyonları bakımından dihidropiridin türevleri ile verapamil arasında yer alır. Bu üç tür ilacın temel etkileri yönünden karşılaştırması Tablo 40.3'de gösterilmiştir. Mide-barsak kanalından düşük oranda absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma-ömrü 4 saat kadardır. Ağız yolundan günde 4 kez 60 mg dozunda kullanılır Yavaş salıveren kapsül veya tablet şeklinde günde 2 kez verilebilir.

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 daha düşük dereede olmak üzere diltiazemin A-V 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. Bu konuda eskiden yapılan klinik denemelerin çoğu kısa etkili nifedipin ile yapılmış ve bu ilacın sözkonusu angina olgularında myokard iskemi nüksleri ve infarktus riskini ve mortaliteyi artırdığı bulunmuştur. Bu durum yukarıda sözü edilen HINT Denemesinde de doğrulanmıştır. **Stabil-olmayan anginada** verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum 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 oranı gibi parametrelerde düzelme yapmadıklarını göstermiştir. Bu denemelerden bazılarında nifedipin gibi kısa etkili kanal blokörleri kullanılmıştır. Bu olumsuz sonuçta dihidropiridin türlerinin kalpte az da olsa refleks stimülasyon yapabilmesi, verapamil ve diltiazemin ise kardiyak depresan etkileri sonucu konjestif kalp yetmezliği ve sinoatriyal ve atriyoventriküler blok riskini artırmaları rol oynar. Bu nedenlerle kalsiyum kanal blokörlerinin **akut Q-dalgalı infarktusta kullanılması genellikle tavsiye edilmez; ancak koroner arter dalının tam kapanmadığı Q-dalgasız infarktusta bir kontrindikasyon yoksa verapamil veya diltiazem kullanılır.**

Öte yandan AMİ'nin akut dönemi geçtikten sonra **sekonder 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.

Sekonder profilaksi için, en fazla incelenen kalsiyum kanal blokörü, diltiazem olmuştur; bu ilaçla yapılan uzun süreli denemelerin çoğu, mortalite 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 Q-dalgasız (non-Q wave) akut myokard infarktusu geçirmiş hastalarda diltiazem ile yapılan profilaksinin mortaliteyi azalttığı bulunmuştur. Q-dalgasız olgular akut myokard infarktuslu hastaların yaklaşık 1/4-1/3'ünü teşkil ederler, bunlarda akut mortalite Q dalgalı olgulardakine göre daha düşüktür. Q-dalgasız infarktus geçirenlere sekonder profilaksi için diltiazem (günde 240-360 mg) ve aspirin (günde 75-150 mg) tavsiye edilebilir. Sonuçları son yıllarda yayımlanan INTERCEPT denemesinde akut myokard infarktusu sırasında trombolitik ilaçlarla tedavi edilmiş ve kon-

jestif kalp yetmezliği gelişmemiş hastalarda diltiazemle 6 aya varan bir sure profilaksi uygulanmasının mortaliteyi azaltmaması, fakat fatal-olmayan re-infarksiyon (infarktusun tekrarlaması), refrakter iskemi ve myokardiyal revaskülarizasyon (örneğin koroner anjiyoplasti veya baypas girişimleri) gerekmesi gibi olayları azaltması yukarıdaki denemelerin sonuçlarını destekler.

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. (i) **Migren nöbetlerinin önlenmesi** ve sıklığının azaltılması. (ii) Kalp durması durumunda myokard hücrelerine ve siklosporin nefrotoksisitesinde tübül hücrelerine aşırı Ca^{2+} **yüklenmesinin önlenmesi.** (iii) **Hipertrofik kardiyomyopatide** kalp semptomlarının ve ekzersize toleransın düzeltilmesi. (iv) **Difüz özofagus spazmında** ve "nutcracker" özofagus durumunda alt özofagus sfinkterinin gevşetilmesi ile göğüs ağrısının azaltılması. (v) **İnternal anal sfinkterin gevşetilmesi** ile proctalgia fugax'ın semptomatik tedavisi. (vi) Myometrium'un gevşetilmesi ile **dismenore tedavisi** ve erken doğum eyleminin önlenmesi. (vii) **Stabil-olmayan** (unstable) **mesane sendromunun** ve üriner inkontinensin semptomatik tedavisi (antikolinerjik bir ilaç ile birlikte). (viii) **Pülmoner hipertansiyon tedavisi.**

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 yetersiz se **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

Yukarıdaki ilaçlara ek olarak stabil anginalı hastalarda ve myokard infarktusunun primer profilaksisi ve akut myokard infarktusu geçirenlerde sekonder profilaksi için düşük doz **aspirin** (bak. 45. Konu) ve altta yatan aterosklerotik sürecin ilerlemesini yavaşlatmak için kolesterolemisi yüksek hastalarda **statinler** (bak. 44. konu) verilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. NİTRATLAR:

a) Nitrogliserin (N) müstahzarları:

i) Tablet şeklinde olanlar:

- Trinitrine Cafeine (Wander): 0.3 mg N ve 20 mg kafein içeren draje. 30 Draje/kutu.

ii) Transdermal terapötik sistem (flaster) şeklinde olanlar (24 saat etkili):

- Nitroderm TTS (Novartis): 10 cm^2 yüzeyli flaster içinde 24 mg N içerir. 10 veya 30 Flaster/kutu.
- Nitrodisc 5 veya Nitrodisc 10 (A. Raif): 8 cm^2 yüzeyli flaster içinde 5 mg veya 16 cm^2 yüzeyli flaster içinde 10 mg N içerir. 5 Flaster/kutu (ikisi de).
- Deponit Flaster (Adeka): 16 mg N içeren flaster. 10 Flaster/kutu.

iii) Nitrogliserin aerosolü (bukal spreyi):

- Natispray (Adilna): Bir püfü 0.4 mg N içeren sabit dozlu basınçlı aerosol. 300 Doz/inhalatör (ithal ediliyor).

iv) Ampul şeklinde olanlar (dilüe edildikten sonra i.v. infüzyon için):

- Nitroglycerin (Abbott): 25 mg/5ml ve 50 mg/5ml'lik ampüller. 1 Ampul/kutu (ikisi de).
- Perlinganit Ampul (Adeka): 10 mg/10 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.

b) İzosorbid dinitrat müstahzarları:

- İsordil 5 mg Sublingual (Fako): 5 mg'lık sublingual tablet (pembe). 50 veya 100 Tablet/kutu (sublingual kullanılır).
- İsordil 10 mg (Fako): 10 mg'lık çentikli tablet (beyaz). 50 veya 100 Tablet/kutu (oral kullanılır).
- Cardioket Retard (Adeka): 20 mg'lık ve 40 mg'lık modifiye salıveren tabletler. 20 Tablet/kutu (20 mg'lık) ve 50 tablet/kutu (30 mg'lık).
- Cardioket-5 (Adeka): 5 mg'lık tablet. 40 Tablet/kutu (sublingual kullanılır).
- Sorbid 5 mg veya Sorbid 10 mg (İE): 5 mg'lık veya 10 mg'lık tablet (ilki sublingual, ikincisi oral kullanılır). 50 Tablet/kutu (ikisi de).
- İsomack (A.İbrahim): Bir püskürtüşte 1.25 mg ilaç veren aerosol. 1 Kap/kutu.
- Cardioket Ampul (Adeka): 10 mg/10 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu (dilüe edildikten sonra i.v. infüzyon için).

c) İzosorbid mononitrat müstahzarları:

- Monoket (Adeka): 20 mg'lık ve 40 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).
- Monoket Long (Adeka): 50 mg modifiye salıveren kapsül. 20 Kapsül/kutu.
- Monodur (Eczacıbaşı): 60 mg'lık modifiye salıveren tablet. 30 Tablet/kutu.

2. BETA-BLOKÖRLER:

- Bak.: 43. Konunun sonu.

3. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ:

a) Nifedipin müstahzarları:

- Adalat (Bayer): 10 mg'lık tablet 30 Tablet/kutu.
- Adalat Crono (Bayer): 30 mg'lık OROS tipi modifiye-salıveren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Kardilat Draje (Fako): 10 mg'lık draje. 30 Tablet/kutu.
- Kardilat 20 mg Retard (Fako): 20 mg ilaç içeren, modifiye salan mikropelet kapsül. 10 Kapsül/kutu.
- Nidilat (Sanofi-Doğu): 10 mg'lık kapsül. 30 Kapsül/kutu.

b) Nikardipin müstahzarları:

- Loxen (Novartis): 20 mg nikardipin hidroklorür içeren tablet. 30 Tablet/kutu.

c) Nitrendipin müstahzarları:

- Baypress 10 ve 20 (Bayer):10 ve 20 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu(10 mg) ve 20 Tablet/kutu(20 mg.)
- Nitrensin (Biofarma): 20 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

d) Nizolpidin müstahzarları:

- Syscor 10 (AstraZeneca): 10 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

e) Amlopidin müstahzarları:

- Norvasc 5 ve 10 (Pfizer): 5 mg'lık ve 10 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).
- Vasocard 5 ve 10 (Fako): 5 mg'lık ve 10 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).
- Amlodis (Eczacıbaşı): 5 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Monovas 5 ve 10 (M. Nevzat) ve Vazkor (Deva): 5 ve 10 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).

f) Felodipin müstahzarları:

- Plendil (Eczacıbaşı): 5 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

g) Lasidipin müstahzarları:

- Lacipil (GlaxoSmithKline): 2 mg'lık ve 4 mg'lık tabletler. 21 Tablet/kutu (2 mg'lık) ve 14 tablet/kutu (4 mg'lık).

h) İsradipin müstahzarları:

- DynaCirc SRO Kapsül (Novartis): 5 mg'lık modifiye salıveren kapsül. 30 Kapsül/kutu.
- DynaCirc Ampul (Novartis): 1 mg/10 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

i) Verapamil müstahzarları:

- İsoptin 40 mg veya İsoptin 80 mg (Knoll): 40 mg veya 80 mg'lık draje. 30 Draje/kutu (40 mg'lık), 50 draje/kutu (80 mg'lık).
- İsoptin Ampul (Knoll): 5 mg/2 ml'lik ampul, 5 Ampul/kutu (antiaritmik olarak kullanılır).
- İsoptin SR-120 ve -240 (Knoll): Film kaplı 120 mg'lık ve 240 mg'lık yavaş-salıveren tablet. 30 Tablet/kutu (ikisi de).

j) Galopamil müstahzarları:

- Procorum (Knoll): 50 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.

k) Diltiazem müstahzarları:

- Diltizem (M. Nevzat): 30 mg'lık ve 60 mg'lık tabletler. 40 Tablet/kutu (ikisi de).
- Diltizem SR (M. Nevzat): 120 mg'lık yavaş salıveren tablet. 48 Tablet/kutu.
- Altizem (Nobel): 30 mg'lık ve 60 mg'lık kapsüller. 30, 60 veya 120 Kapsül/kutu.
- Altizem SR (Nobel): 120 mg'lık yavaş salıveren kapsül, 30, 60 ve 120 Kapsül/kutu.
- Diltizem Ampul 25 mg ve 50 mg (M. Nevzat): 25 mg'lık ve 50 mg'lık ampul (+çözücü ampul). 5 Ampul/kutu (supraventriküler taşikardide i.v. injeksiyon için).

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•

Kalpteki çeşitli aritmilerin 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 komplekslığı, onların 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" sözer 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 şebekesi 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 vardır. Bunlar, atriyoventriküler düğüm ve çevresindeki atriyum kısmı, His demeti 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 odaklar** adı verilir ve bunların yukarıda belirtildiği şekilde baskılanmasına **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 kırk 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") içinde geçtikleri varsayılır. Aksiyon potansiyeli süresi içinde belirli bir iyona ait kanallar açıldığında (yani o iyona karşı membranın geçirgenliği arttığında) akımın yönünü, iyonun membranının iki yüzü arasındaki konsantrasyon farkı (konsantrasyon gradiyenti) belirler. 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** şunlardır:

a) İçe yönelik katyon akımları: Membranın depolarizasyonundan sorumludurlar. Aşağıdaki tipleri vardır.

(i) Hızlı sodyum akımı (I_{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 (I_{TO1} ve I_{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 (I_{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. **Sinoatriyal düğüm ve atriyoventriküler düğüm hücrelerinde hızlı sodyum akımı yoktur;** buralarda depolarizasyondan sorumlu birincik 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: 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 I_{k2} ile birlikte sorumludur. Ancak son zamanlarda, Purkinje liflerinde ve belki de diğer tempocu hücrelerde diyastolik depolarizasyonun, bu depolarizasyon sırasında sabit kalan dışa yönelik taban akımına karşı **I_f adı verilen içe yönelik sodyum akımının** giderek artmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

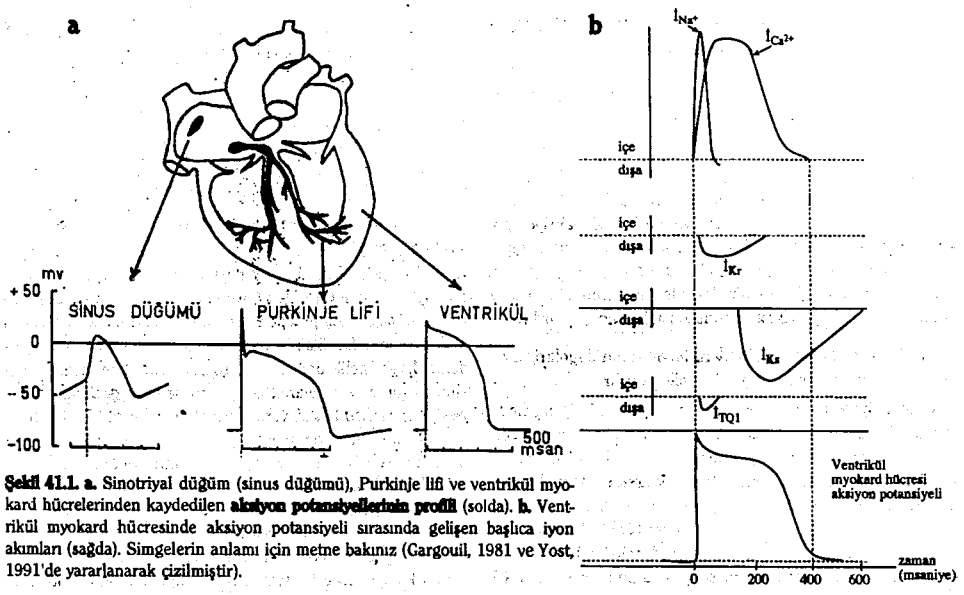
b) Dışa yönelik katyon akımları (kalp potasyum akımları): Bunlar aşağıda açıklandığı gibi hem içe-yönelik ("inward rectifying") ve hem de dışa-yönelik ("outward rectifying") **doğrultma (rektifikasyon) yapan** potasyum akımlarıdır. Doğrultma iyon kanalının rezistansının transmembranal potansiyel farkındaki 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-yöneliktir.**

Bu akımlar **farklı potasyum kanalları içinden geçerler ve tipleri şunlardır:**

(i) Dışa-yönelik doğrultucu potasyum akımları (I_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 **geciktiriş ("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 intervalinin** 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 I_{Ks} (yavaş I_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 I_{Kr} (hızlı I_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 I_{Kur} (çok hızlı I_K) denilir (bu simgedeki ur, İngilizcedeki "ultrarapid" sözcüğünden gelir). Tehlikeli bir ventriküler aritmi türüne (torsades de pointes) yol açan konjenital repolarizasyon bozukluğunun halen aydınlatılmış üç tipinden ikisi I_{Kr} ve I_{Ks} kanal proteinlerindeki mutasyon sonucu bunlarla ilgili akımların (dolayısıyla repolarizasyonun) uzamasına bağlıdır. Üçüncü tip, hızlı sodyum akımını (I_{Na}) taşıyan sodyum kanal proteininin mutasyonu sonucu bu akımın uzaması ile ilişkilidir.

(ii) Kısa süreli ("transient") dışa-yönelik potasyum akımı: I_{TO} simgesi ile gösterilir (burada TO, İngilizce "transient outward" deyiminden gelir). İki türü vardır. Bir türü (I_{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 (I_{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 I_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 po-



Şekil 41.1. a. Sinotriyal 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).

tasyum 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 (I_{Kp}): Faz 1'in sonunda birden başlayan ve aksiyon potansiyelinin platosu (faz 2) boyunca devam eder. I_K'lerle birlikte plato sırasındaki uzun depolarizasyonu dengeler ve faz 3'teki repolarizasyonun başlangıç kısmına katkıda bulunur.

(v) Tempocu (pacemaker) içe-yönelik akım (I_{f1}): Tempocu (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) İçe-yönelik doğrultucu potasyum akımı (I_{K1}): Faz 3'ün sonuna doğru başlar, kısa sürer ve bu fazın sonuna yakın repolarizasyona katkıda bulunur.

(vii) Taban ("background") potasyum akımı (I_{K1}): Devamlı etkinlik gösteren (zamana-bağımlı olmayan) dışa-yönelik zayıf bir potasyum akımıdır. İstirahat potansiyelinin sürdürülmesine katkıda bulunur.

(viii) Sodyum ile aktive edilen potasyum akımı: Özel bir durumda açılan potasyum kanalı türü ile ilişkili bir akımdır. Bu özel durum, dijital alan hastalarda sodyum pompasının inhibisyonuna bağlı olarak hücre içinde Na+ düzeyinin aşırı yükselmesidir. Bu kanalların açılması, hücre repolarizasyonunun erken başlamasına neden olur ve dijital alan hastalarda görülen QT intervali kısalmasından sorumludur.

(ix) 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 depleasyonu 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.

(x) Asetilkolin ile aktive edilen potasyum akımı: Vagus stimülasyonu sonucu, vagal innervasyona sahip kalp hücrelerinde (sinus düğümü, atriyum myokardı ve A-V düğüm gibi) açılan bir potasyum kanalı türü tarafından taşınan potasyum akımıdır. Bu kanalların açılması, sinir ucundan salıverilen asetilkolinin aktive ettiği muskarinik reseptörler ve onunla kenetlenen inhibitör G proteinin (Gi) aracılığı ile olur. Vagus stimülasyonu, bu kanallar aracılığı ile sözü edilen kalp hücrelerinin hiperpolarizasyonunu artırır ve aksiyon potansiyellerinin amplitüdünü (boyunu) ve süresini kısaltır. Diyastolik depolarizasyonu yavaşlattığı için sinoatriyal tempoyu ve dolayısıyla kalbi yavaşlatır.

c) İçe yönelik anyon (Cl^-) akımı (I_{Cl}, eski simgesiyle I_{si}): 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 membranında 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 faz 0 çok kısa ve belirgindir ve depolarizasyon **Na+ tarafından** oluşturulur. 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, amplitüdünden 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 potansieli ile ventrikül hücresininki arasında bulunan fark ise atriyum hücresinin aksiyon potansiyelinin çok daha kısa sürmesidir.

(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: (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 klorür kanallarının açılmasına bağlıdır. (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. (iv) **Faz 3:** I_K'yi taşıyan ana potasyum kanallarının açılmasına ve kalsiyum akımının zayıflamasına bağlı esas repolarizasyon fazıdır. (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 uzanan yol üzerinde impulsun **belirli bir yolak 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 kalpte impuls üretiminin yani **otomatisitenin bozulması** ve kalpteki **impuls iletiminin, hız ve ya izlenen yol bakımından, bozulması** gibi iki ana grupta toplanabilirler. Ayrıca bu iki tür bozukluğun kalptę 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 İmpuls 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.

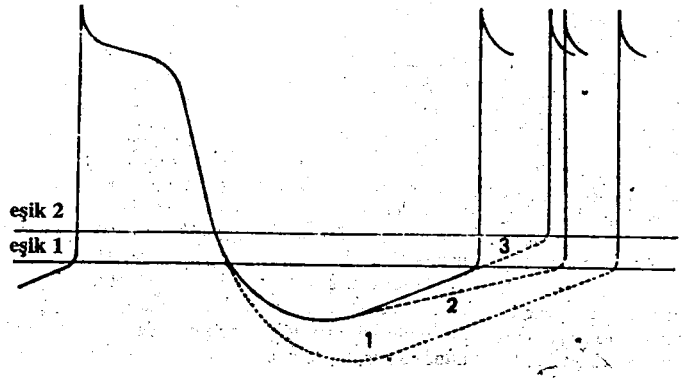
Normal otomatisitedeki değişiklikler: Normal otomatisiteden sorumlu olan sinoatriyal düğümde, aksiyon potansiyelinin esas olarak yavaş kalsiyum akımına bağlı yavaş yanıt biçiminde olduğu saptanmıştır.

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 (bak. s. 497) 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. Erken tipteki art-depolarizasyon, uzamış QT intervalinin eşlik ettiği aritmilerin oluşmasında önemlidir. **Geç tipinde ise,** ikinci depolarizasyon yani art-depolarizasyon, ilk depolarizasyonu izleyen repolarizasyon tamamladıktan sonra veya tamamlanmak üzere iken ortaya çıkar. Geç art-depolarizasyon, normal depolarizasyonu 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 (bak. 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.



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.

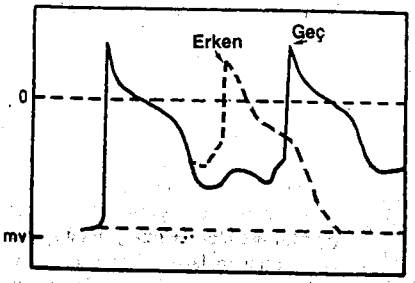
Art-depolarizasyonun ve buna bağlı ektopik atışların veya taşikardilerin gelişmesini aşağıdaki etkenler kolaylaştırırlar:

(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 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 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 bozulmasına 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 antagonistleri ve (katekolaminlerin katkısıyla oluşan tetiklenmiş etkinlikte ve dijital zehirlenmesinde olduğu gibi) beta-blokörler sözkonusu aritmileri bu şekilde düzeltirler. Lidokain ve diğer sınıf 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.



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.

Re-entry'ye bağlı aritmilerin **başlıca türleri** şunlardır: AV nodal re-entrant taşikardi, aksesuvar yolağı kullanan resiproklanmış taşikardi (Wolff -Parkinson-White sendromu), atriyal flater, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, ventriküler flater ve ventriküler fibrilasyon. Flater ve fibrilasyon ve ventriküler taşikardide iletim bozukluğu ile birlikte veya tek başına impuls üretimi bozulması da rol oynayabilir.

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.

Çeşitli ektopik atışlar, atriyum flater ve fibrilasyonu, supraventriküler taşikardi ventrikül taşikardisi ve fibrilasyonu gibi nisbeten sık görülen aritmi şekillerinin oluşmasında 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. 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. Kısmi 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 dolanma (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 uyarılabilir bir 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 fibrilasyonu, dairesel dolanıma neden olarak oluşturması olasıdır. Konjenital bir hastalık olan Wolff-Parkinson-White sendromunda bu tip re-entry oluşur. Bu hastalıkta atriyumdan ventriküle

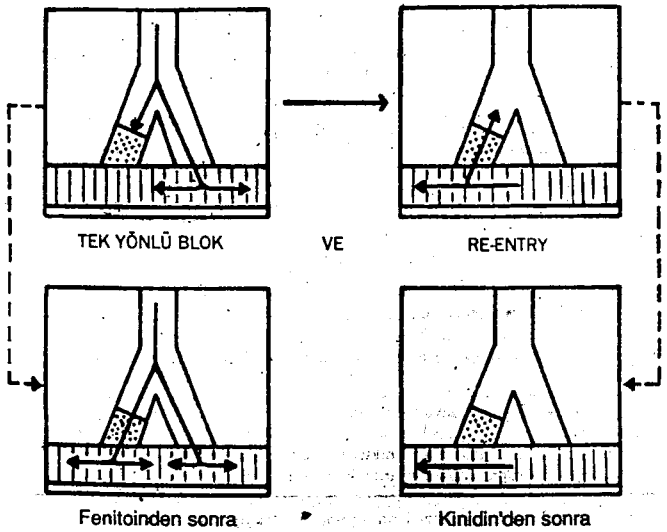
impuls ulaşımı normal AV sistem üzerinden yavaş olarak ve aksesuvar (anormal yolak) üzerinde hızlı olarak meydana gelir.

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 kalıbı** 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 cevap verirler.**

Atriyum ve ventrikül fibrilasyonunundan, sıklıkla, rastgele re-entry sorumludur. Düzenli re-entry ise fibrilasyonlar dışında kalan bazı aritmilerin oluşmasında rol oynar.

Yukarıdaki iki tipin 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).

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 hal-**



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.

ka 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 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

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 Morisizin Lorkainid
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 Sotalol Bretilyum
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.

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.

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 alt gruplarının kalbin bazı temel elektrofizyolojik parametrelerinde yaptıkları değişiklikler Tablo 41.2'de ve EKG'de yaptıkları değişmeler Tablo 41.3'te gösterilmiştir.

Antiaritmik İlaçların 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 nor-

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. 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	P-R	QRS	QT_C	J^2-T
IA	↑	↑	↑↑	↑↑
IB	0	0	0 veya ↓	0 veya ↑
IC	↑↑	↑↑	↑	0
II	↑	0	0 veya ↓	0
III[3]	↑	↑	↑↑	↑↑
IV	↑	0	0	0

↑: Uzar, ↑↑: Görece fazla uzar, ↓: Kısalır, ↓↓ Görece fazla kısalır, 0: Etkisiz.

1. Naccarelli ve diğ., 1988'den alınmıştır, 2. S dalgasının ST segmentine kavuştuğu noktayı (kavşak, junction) ifade eder. 3. Sadece amiodaron için geçerlidir.

mal 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 sınıflandırmaya girmeyen ve tedavi amacıyla sadece paroksismal supraventriküler taşikardinin sinus ritmine çabuk döndürülmesi için kullanılan **adenozin**'e ileride değinilmiştir.

I. Taşiaritmilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

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 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 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 antiaritmik tesire yol açan temel elektrofizyolojik etkileri oluşturan 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 etkileri**ne dayanarak **sınıf Ia, Ib ve Ic alt-gruplarına ayrılırlar** (Tablo 41.1).

Moricizin adlı bir fenotiazin türevi ilaç bu sınıfa aittir, fakat belirli bir alt-gruba konamaz; Ia'dakiler gibi QT'yi uzatır, Ib'dekiler gibi AP süresini kısaltır, Ic'dekiler gibi PR intervalini uzatır. Bu ilaç halen deneme dönemindedir.

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, muhtemelen 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) 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 P-R intervali, QRS kompleksi ve Q-T intervali biraz uzar. QRS kompleksi üzerindeki etkisi verilen doza yakından bağımlıdır ve kinidin dozunun etkinliğinin izlenmesinde işe yarar. S-T segmenti üzerinde kalp glikozidlerinin aksine, belirgin bir etkisi yoktur.

Farmakokinetik özellikleri: Kinidin sülfat mide-barsak kanalından çabuk, fakat değişken bir şekilde 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 albumine 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. Verilen dozun yaklaşık % 20'si böbreklerden değişmeden atılır. İdrarın asidleştirilmesi kinidin itrahını hızlandırır. Sodyum bikarbonat ve bir diüretik ilaç olan asetazolamid uygulanması halinde olduğu gibi, idrar belirgin şekilde kalevileştirilirse kinidin'in itrahı azalır, etkinliği artabilir. Aynı durum, böbrek yetmezliği olan hastalarda da ortaya çıkar. Fenobarbital ve fenitoin gibi karaciğerde CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlar (bak. Tablo 5.4) kinidin'in plazma düzeyini düşürürler ve etkisini azaltırlar.

Kinidin, **digoksin** ile klinik önemi olan bir **etkileşme** gösterir; etkileşme kısmen, digoksinin barsak epitel hücresine girmesini engelleyen P-glikoprotein efluks pompasının kinidin tarafından inhibisyonuna ve sonuçta digoksin absorpsiyonunun artırılmasına, kısmen de digoksini kısıtlı ölçüde de olsa karaciğerde yıkan CYP3A4 enziminin inhibe edilmesine bağlıdır. Digoksin almakta olan hastaya kinidin verilirse digoksin'in plazma düzeyi % 50-100 oranında yükselir ve digoksin intoksikasyonu gelişebilir. Bu nedenle, kinidin uygulanmasına başlamadan önce digoksin dozu yarıya indirilmelidir. Digoksin dozu kinidin uygulanması sırasında ayarlanmışsa, kinidin kesildiğinde digoksin dozu artırılır. Aynı önlemler dijitoksin alanlar için de geçerlidir. Kombine uygulama yapılan hastaların hiç olmazsa ilk beş gün EKG ile izlenmesi gerekir.

CYP3A4 enzimini inhibe eden amiodaron, verapamil ve azol antifungaller kinidinin absorpsiyonunu artırarak doku düzeyini yükseltir. Kinidin karaciğerdeki CYP2D6 enzimini güçlü bir şekilde inhibe eder; bu enzimle yıkılan bazı beta-blokörlerin, trisiklik antidepresanların, bazı antipsikotik ilaçların ve tropisetronun (bak. Tablo 5.4) plazma düzeyini yükseltir ve zehirlenmeye yol açabilir.

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 prokainamid, kinidine tercih edilir. Ancak akut myokard infarktüsu sırasında meydana gelen ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde bu iki ilacın yerini, lidokain (i.v.) ve meksiletin (oral) almıştır. 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 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 0.2-0.3 g dozunda ağızdan 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 süpresif tesir 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. 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 mevcut olduğu gösterilmiştir; agregasyona uğrayan trombositler kolayca parçalanırlar. Yüksek dozlarda alındığında **çinkonism yapar** (bak. 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 sonzamanlarda 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 olur. 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. 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, prokain gibi ester yapılı olmadığından plazmadaki psödokolinesteraza dayanıklıdır, plazmada hidroliz edilmez; sadece karaciğerde ve yavaş olarak hidroliz edilir. Karaciğerde uğradığı en önemli değişme asetillenmedir. Böylece oluşan **N-asetilprokainamid**'in de antiaritmik etkinliği vardır. Verilen dozun aşağı yukarı % 60'ı, değişmeden idrarla atılır. Prokainamid'in eliminasyon yarılanma ömrü üç saat kadardır.

Prokainamid'in **kalpteki çeşitli hücrelerin elektrofizyolojik özellikleri üzerine olan etkisi aynı kinidin'inkiler gibidir.** Otomatik hücrelerin ve ektopik odakların otomatisitesini suprese eder. Kalpte impulsun iletim hızını yavaşlatır. Atriyoventriküler iletim süresini uzatır. Yüksek dozlarda verildiğinde A-V blok yapar. Kalbin eksitabilitesini azaltır. Kinidinden daha zayıf olarak myokardın kontraktilitesini deprese eder. Diğer özelliklerine Kitabın 8. Baskı 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 P-R ve Q-T intervallerinde 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.

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. Supraventriküler taşikardiye karşı kullanılabilir. Atriyum kaynaklı ektopik atışlara, flater ve fibrilasyona karşı etkinliği daha zayıftır. Dizopiramid uygulanmasının, daha fazla denenmiş ilaçlar olan kinidin ve prokainamid'e cevap vermeyen olgularda yapılması tavsiye edilir.

Yan tesirleri: Dizopiramidin oldukça güçlü antikolinerjik etkisi vardır; atropin-benzeri yan tesirler oluşturur. Hipotansiyon, kalp bloku ve taşiaritmilere neden olabilir. Eğilimi olan hastalarda nisbeten 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 Q-T 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 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 yerilmek suretiyle başarı ile ve sık kullanılan bir antiaritmiktir. Atriyum kaynaklı aritmilere karşı etkisizdir. Dijital zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmilere karşı kinidin ve prokainamidden fazla etkilidir.

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. İstirahat membran potansiyelini ve aksiyon potansiyeli oluşması için gerekli voltaj eşiğini değiştirmez; fakat eksitabiliteyi azaltır. Faz 0'daki hızlı depolarizasyonu etkilemediği bildirilmişse de bu in vitro deneylerin düşük K+ konsantrasyonu kullanılarak yapıldığı ve K+ konsantrasyonu normal düzeyde tutularak yapılan deneylerde terapötik konsantrasyona uyan sınırlarda uygulanan lidokain'in **aksiyon potansiyelinin fırlama hızını azalttığı görülmüştür.** Re-entry olayını tek yönlü bloku açarak ortadan kaldırdığı ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır; fakat sözkonusu olayı, yukarıda sayılan antiaritmik ilaçlar gibi ters yöndeki geçişi bloke ederek engellemediğine inanılmaktadır. İskemi ve hipoksi durumunda kısmen depolarize olmuş myokard hücrelerini selektif olarak deprese eder ve Purkinje liflerinde **art-depolarizasyon**

* İngiltere çıkışlı kaynaklarda jenerik adı "lignocaine" olarak geçer.

ve osilasyon biçimindeki elektriksel etkinliği inhibe eder. Bu olayın lidokain'in potasyum akımlarını artırmasına bağlı olması muhtemeldir.

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 Q-T 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 edilmesi**dir. Ağızdan etkisizdir. Vücutta geniş bir sıvı hacmine dağılır. Etkisi kısa sürer. Karaciğer fonksiyonu azalmış (sirozlular gibi) veya karaciğer kan akımı azalmış (konjestif 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. Atriyal ve nodal kaynaklı aritmilere karşı etkisizdir. Kullanıldığı ventriküler aritmi türleri bu bölümün başında belirtilmiştir. Akut myokard infarktusunda ventriküler kaynaklı aritmiler önemli bir komplikasyondurlar ve ölüme neden olurlar. Bu hastalıkta lidokain infüzyonu ünifokal kaynaklı ventriküler prematür atışları önler; ancak ventrikül fibrilasyonunu önleme bakımından sınıf III ilaçlar kadar etkili olmamakla beraber lidokain bu amaçla kullanılabilir. Akut myokard infarktusunda mortaliteyi azaltabilir. Ancak multifokal ventriküler prematür atışlara karşı etkisi zayıftır. Eskiden akut myokard infarktuslu hastada ventriküler taşikardi veya fibrilasyonu önlemek için bazen rutin olarak lidokain infüzyonu yapılması tavsiye edilirdi. Lidokain'i 300 mg i.m. dozunda akut myokard infarktusunun başlangıcında vermek suretiyle çift-kör yöntemle yapılan bir incelemede, bu şekilde tez dozla yapılan profilaktik bir uygulamanın ventriküler fibrilasyon insidensini azaltmadığı saptanmıştır. Günümüzde lidokain infüzyonunun profilaktik olarak değil, fakat **seçilmiş hastalarda** (dakikada 6'dan fazla, yakından kenetlenmiş T üzerinde R gösterenlerde, multiform konfigürasyonlu veya 3'lü ya da daha fazla atışlı diziler halinde ortaya çıkan ventriküler ektopi 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, parestezi, 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 kullanılır. Ciddi durumlarda önce i.v. lidokain ile tedavi yapılır, sonra oral meksiletine geçilebilir. Sözkonusu indikasyonlarda prokainamidin yerini tutabilen, daha güvenilir bir ilaçtır. Tek başına etkisi yetersizse Ia alt-grubundan bir ilaçla kombine edilebilir. Ağızdan 8 saatte bir 200-300 mg dozunda verilir. EKG ve kan basıncı izlenmek suretiyle i.v. infüzyon şeklinde de uygulanabilir. Kardiyak ve ekstrakardiyak yan tesirleri lidokain'inkilere benzerler; parenteral verilişte daha sık yan tesir görülür. Konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve ağır bradiaritmilerde kontrindikedir.

Tokainid

Tokainid, yapıca lidokain ve meksiletin'e benzer. Sadece oral yoldan kullanılır. Ia alt-grubundaki ilaçlara cevap vermeyen ventriküler taşiaritmilere karşı etkili olabilir; gerekiyorsa Ia alt-grubu bir ilaçla kombine edilebilir. Ağız yolundan alındığında iyi absorbe edilir; biyoyararlanımı % 90 kadardır. Absorbe edilen miktarının yaklaşık % 40'ı değişmeden böbreklerden itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 13.5-19 saat kadardır.

Fenitoin

Nörolojik bir hastalık olan grand mal epilepsinin tedavisi için çıkartılmış bir ilaçtır. Daha sonra deneysel ventriküler aritmileri düzelttiği bulunmuş ve antiaritmik ilaç olarak da kullanılmaya başlanılmıştır. Günümüzde esas olarak, sadece dijital zehirlenmesinde ortaya çıkan aritmilerin düzeltilmesi için kullanılır. Dozlamına kitabın 4. Baskısının 2. Cildinde değinilmiştir. Antiepileptik olarak kullanılışı 72. Konuda belirtilmiştir.

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 (bak. 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. Terapötik etkinliği EKG'de PR ve QRS segmentlerinin uzamasına bakarak izlenir. Ventriküler taşikardilerin, supraventriküler taşiaritmilerin (atriyal, kavşaksal ve A-V nodal olanlar dâhil) 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 propafenonun metabolizma hızı genetik yapıya göre değişir. Türkiye'de yavaş inaktivatör kişilerin oranı % 3.4'tür. Eliminasyon yarılanma ömrü de fazla değişkendir. Aktif şekli, **5-hidroksi metabolitidir.** Hepatik metabolizmasının doza-bağımlı (doyurulabilir) nitelikte olması da farmakokinetik özelliklerindeki karmaşıklığı artırır ve dozu ile plazmadaki plato konsantrasyonu arasındaki ilişki sabit değildir. 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 nisbeten sık görülenler gastrointestinal ve nörolojik bozukluklardır (iştah azalması, ağızda metalik tat duyumsama, bulantı,kusma, konstipasyon baş dönmesi, paresteziler, görme bozukluğu vb. gibi).

Diğerleri

Flekainid, enkainid ve lorkainid, gerek supraventriküler ve gerekse ventriküler taşiaritmileri güçlü bir şekilde suprese ederler. Aşağıda belirtilen nedenlerle; myokard infarktusu geçirmiş olanlarda gelişen veya hafif ya da hiç semptomsuz ventriküler prematür atışlarda kontrindikedirler. Belirgin negatif inotrop etki gösterirler ve intrakardiyak iletimi terapötik dozlarla elde edilen konsantrasyonlarda bile fazla deprese ederler. Bu üç ilacın prototip örneği olarak aşağıda enkainide değinilmiştir.

Bunlardan halen flekainid kullanılmaktadır. Ciddi ve ventriküler aritmilerde 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 (bak. s. 508).

SINIF II ANTİARİTMİK İLAÇLAR
BETA-ADRENERİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Propranolol, bu grup blokör ilaçlar içinde, antiaritmik olarak en fazla kullanılanıdır. Propranolol'un anti-

aritmik etkinliğinin ilk zamanlar lokal anestezik etkisine bağlı olduğu ve gerçekte kinidin-benzeri bir etkiden ileri geldiği sanılmıştır. Propranolol sinirler üzerinde, klasik bir lokal anestezik ilaç olan prokainden bile daha güçlü lokal anestezik etki gösterir. Ancak terapötik dozlarda vücut sıvılarında oluşan ve beta-adrenerjik reseptörlerin blokajı için yeterli olan konsantrasyon düzeyinde (50-100 ng/ml) propranolol belirgin bir lokal anestezik etki yapmaz. Ayrıca propranolol'un etkili olduğu aritmi türlerinde, lokal anestezik etkisi olmayan daha yeni beta-blokörlerin de onun kadar etkin olduğu bulunmuştur. Bu nedenlerle propranolol'un antiaritmik etkisinin esas olarak beta-reseptörleri bloke etmesine bağlı olarak kabul edilmektedir. 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. Beta-blokörlerin antiaritmik etkisi, adı geçen hormon ve nöromediyotörün kalp üzerinde yaptığı sempatik sinir sistemi tonusunun azaltılmasına veya kaldırılmasına bağlıdır.

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 P-R mesafesini uzatır. QRS'yi değiştirmez ve Q-T'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 taşikardiler**dir. Bu tür taşikardileri geçirebilir ve tekrar oluşmasını önleyebilir. **Atriyum flater ve fibrilasyonu**nu 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. Ventriküler prematür atışlar ve ventriküler süreksiz taşikardilere karşı etkinliği sınıf I ilaçlarınkinden düşüktür; olguların % 50'sinden azında düzelme sağlayabilir. Sürekli ventriküler taşikardi olgularının ancak % 10'a yakın bir kısmında supresyon yapar.

Diğer bir kullanılış yeri **uzun-QT sendromu**'dur. Bu sendrom, ventrikül kasında repolarizasyon fazından sorumlu K^+ kanal proteininin herediter bozukluğuna bağlı olarak meydana gelebildiği gibi **QT'yi uzatan ilaçların** (probukol, terfenadin, haloperidol ve eritromisin gibi) aşırı dozları ile de meydana gelebilir. Düzeltilmiş QT (QT_c) 460 msan'den daha uzamıştır. Beta-blokörler bu indikasyonda etkili tek ilaç grubudur.

Propranolol heyecan, stres, ekzersiz ve hipertiroidizm gibi sempatoadrenal aktivitenin arttığı durumlarda ortaya çıkan aritmilere karşı da etkilidir. Stabil iskemik kalp hastalığı bulunan ve daha önce myokard infarktusu geçirmiş kimselerde, ventriküler ektopik artışları önleyebilir. Sözkonusu durumda antiaritmik etkinin kısmen, myokardın oksijen gereksiniminin azaltılmasına bağlı olması muhtemeldir.

Kalp glikozidleri ile zehirlenmelerde ortaya çıkan ventriküler aritmilere karşı oldukça etkili, fakat atriyum kaynaklı olanlarına karşı az etkilidir. Ancak, propranolol kalp glikozidlerinin A-V düğüm üzerindeki bloke edici etkisini artırdığından, onunla bu tip taşiaritmileri tedavi ederken tam blok oluşması ve ventriküler odağın depresyonu sonucu asistoli meydana gelmesi tehlikesi vardır. Onun için kalp glikozidleri ile olan zehirlenmelerde antiaritmik ilaç olarak lidokain ve fenitoin, propranolol'a tercih edilir.

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 kullanılabilirler. Diğer ilaçların aritmi tedavisi için tavsiye edilen dozları 48. Konuda Tablo 48.3 ve 48.4'te gösterilmiştir. Beta-blokör ilaçların **yan tesirleri ve kontrindikasyonlarına** 48. Konuda değinilmiştir.

Asebutolol: Hem kardiyoselektif olması ve hem de intrinsik sempatomimetik etkisi olması nedeniyle prematür ventriküler kompleksleri bulunan hastaların tedavisinde diğer beta-blokörlere tercih edilir. A-V iletimi

deprese edebilir. Propranolola göre daha hafif bradikardi yapar.

Etkin şekli vücutta oluşan **diasetolol** metabolitidir. Asebutolol yüksek dozda, membran stabilize edici etki gösterir. Prepranololdan daha az lipofiliktir.

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.** 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 semptomatik veya non-semptomatik hipotansiyondur.

SINIF III ANTİARİTMİK İLAÇLAR

Bu sınıfta **amiodaron, 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 akımı**nın, 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 kısmı**nın 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 cevap 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 dõ puvent okunur).

Amiodaron

Benzofuran türevi iyodlu bir ilaçtır; iyod içeren ve yapıca tiroksine benzer. Geniş spektrumlu bir antiaritmiktir. Pek çok taşiaritmi tipinin tedavisi ve önlenmesinde kullanılabilir. Ventrikül fibrilasyonunu önleyebilir ve tedavi edebilir (antifibrilatuvar etki). Yararının fazlalığına rağmen yan tesirlerinin de fazla oluşu ve diğer bazı sakıncaları nedeniyle; ancak, diğer antiaritmik ilaçlara cevap vermeyen ve yaşamı tehdit eden ventriküler taşiaritmilerin tedavisi için tercih edilir.

Terapötik dozlarda en belirgin elektrofizyolojik etkisi, dışa-yönelik doğrultucu potasyum akımını bloke etmesi ve bu nedenle repolarizasyonu (faz 3'ü) ve efektif refrakter periyodu uzatmasıdır. Bu etkisi atriyum kasında, ventrikül kasında ve A-V düğüm hücrelerinde belirgindir; öte yandan Purkinje liflerinde paradoksik olarak aksiyon potansiyeli süresini kısaltabilir. 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 inhibe edebilir. Bu dozlarda beta-adrenerjik reseptörleri nonkompetitif şekilde de olsa bloke eder; bu nedenle sınıf II ilaçlara da benzer. QT aralığını büyük ölçüde uzattığı halde, QRS süresinde ancak hafif derecede artma yapar. Sodyum kanalları üzerindeki depresan etkisi, deşarj frekansı yükseldiği veya hücreler daha az negatif durumda bulundukları zaman daha belirgindir. Vazodilatör etkisi de vardır. Kompetitif-olmayan tipte zayıf α-blokör etkinlik de gösterir.

Amiodaron'un repolarizasyonu yavaşlatıp refrakter periyodu uzatmasında, bu ilacın 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'un söz konusu kanalları kapatması antifibrilatuvar etkinliğine katkıda bulunabilir.

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-ömrü son derece uzundur.** (ortalama 40-63

gün). Vücutta enterohepatik döngüye girer; ağızdan kolestiramin verilerek, zehirlenme ve aşırı-doz durumlarında itrahı hızlandırabilir.

Atriyum fibrilasyonu, Wolff-Parkinson-White sendromuna eşlik eden supraventriküler aritmiler, hipertrofik kardiyomyopatinin komplikasyonu olarak gelişen ventriküler aritmiler (bunlar beta-blokörlere veya kalsiyum kanal blokörlerine iyi yanıt vermezler) ve diğer ilaçlara refrakter rekurrent ventrikül taşikardisi ve fibrilasyonunda özellikle etkilidir. Ağız yolundan verildiğinde etkisi geç başladığı için bu durumların profilaksisi için kullanılır. Bu durumlarda fibrilasyon veya taşikardinin sonlandırılması için i.v. infüzyonla verilir. **Prematür ventriküler atışlara ve süreksiz ventriküler taşikardilere karşı** en etkili olan, halen mevcut 3 ilaçtan biridir (diğerleri enkainid ve flekainiddir); bu indikasyonda da olguların yaklaşık % 75'inde düzelme sağlar. **Sürekli ventriküler taşikardiye ve ventriküler fibrilasyona karşı** da en etkili ilaçtır; bu indikasyonda da olguların yaklaşık % 75'inde supresyon sağlar. Myokard infarktusu geçirmiş hastalarda yukarıda belirtilen tehlikeli ventriküler taşiaritmilere karşı profilaksi için kullanılır; mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Atriyum flater ve fibrilasyonunun sinus ritmine döndürülmesi ve bu ritmin sürdürülmesi için de kullanılır. 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 terapötik etkinliği olumsuz etkileme potansiyeline sahiptir. Bu olay sotalol ile daha belirgin olur. Yüksek hızdan sinus ritmine dönüldüğünde hız yavaşlamış olduğu için bu ritmin sürdürülmesi bağlamında terapötik etkinliği olumsuz etkilenmez.

Amiodaronun kendisi de "torsade de pointes" yapabildiği halde, Ia alt-grubu ilaçların yaptığı bu aritmiyi 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 cevap vermeyen ve yaşamı tehdit eden tehlikeli ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılır. Atriyum fibrilasyonunun nüksünü önlemede propafenon ve sotaldan daha etkilidir.

Plazmada plato konsantrasyonuna erişinesindeki 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, sinoatriyol 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 fototoksik nitelikteki ışık duyarlığı, uyku bozuklukları, iştirahat halinde gelen tremorlar, tiroid fonksiyon bozukluğu (hipertiroidizm veya hipotiroidizm), ciltte gri veya mavimsi diskolorasyon, serum SGPT düzeyinin yüksekmesi 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 olması ülkeye göre değişir Amiodaron'a bağlı hipertiroidizmde Graves hastalığından farklı olarak tiroidde difüz bir hiperplazi görülmez; makrofraj infiltrasyonu ve foliküllerde parçalanma vardır.

Amiodaron **bazı ilaçlarla etkileşir.** Beta-blokörlerin ve verapamilin kalp üzerindeki depresan etkilerini artırır. Digoksin düzeyini yükseltir. Varfarin'in antikoagülan etkinliğini artırır; dozunun yarıya indirilmesinl gerektirir. İntravenöz infüzyonla verilen sıvılara ilave edildiğinde damla büyüklüğünü fizikokimyasal bir etki ile küçültür ve buna dikkat edilmezse dozlam hatasına yol açabilir.

Sotalol: Selektif-olmayan, intrinsik (sempatomimetik) etkinliği ve membran stabilize edici özelliği bulunmayan bir beta-blokördür. Başlangıçta antihipertansif ve antianginal ilaç olarak çıkartılmış, daha sonra özgül antiaritmik etkinliği farkedilmiştir. Beta-blokör özelliğine ilave olarak, ondan bağımsız sınıf III antiaritmik etkinlik gösterir. bu son etkinliği, esas olarak kalp hücrelerinde I_{Kr} tipi gecikmiş doğrultucu ve içe-yönelik doğrultucu (I_{X1}) potasyum akımlarını azaltarak repolarizasyonu uzatmasına bağlıdır; benzer etkili sınıf Ia ve Ic grubu ilaçlardan farklı olarak myokard içinde 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 azaltır.

Sotalol beta-blokör etkisiyle sinoatriyal düğümü ve A-V

düğümüdeki iletimi yavaşlatırken, sınıf III etkisi ile atriyum, A-V düğüm, aksesuar A-V yolak ve ventrikül myokard ve Purkinje hücrelerinde repolarizasyonu 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. **(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 tedavisi) ve elektrokonversiyondan sonra nüksün önlenmesi (bu indikasyonda supraventriküler taşikardi tedavisindekinden daha az etkilidir). Sürekli ("sustained") ventriküler taşiaritmili hastalarda yapılan ESVEM İncelemesinde etkililik, mortalite azalması ve yan tesir insidensi bakımından Sınıf I ilaçlara üstün bulunmuştur. Semptomatik süreksiz taşiaritmilerde de kullanılır. **(iii)** Atriyum fibrilasyonu ve flaterin'in kardiyoversiyonundan sonra sinus ritminin idamesi.

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. 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. Semptomatik olgularda bu aritmi genellikle kendiliğinden geçer, veya defibrilasyon, i.v. izoproterenol injeksiyonu ya da i.v. magnezyum sülfat infüzyonu ile tedavi edilir. Hemodiyaliz gerekebilir. Beta-blokörler için kontrindikasyon bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bak. 48.Konu).

Dofetilid: 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. Özel eğitim görmüş uzmanlar tarafından kullanılması gerekir. Barsaktan tama yakın derecede absorbe edilir. Esas olarak renal itrahla atılır ve eliminasyon yarılanma ömrü 6.2-9.7 saattir. Atriyum fibrilasyon ve flaterinin sinus ritmine döndürülmesi ve sinus ritminin sürdürülmesi için kullanılır. Ağızdan günde iki kez 500 µg verilir. Bir çalışmada üç günlük uygulama ile sinus ritmine dönen hasta oranı %30 dolayında bulunmuştur; plasebo verilenlerde oran %1 ve sotalol verilenlerde %6 olmuştur. En ciddi yan tesiri torsade de pointes tipi polimorfik ventriküler taşikardidir; alanların %3.3'ünde bildirilmiştir ve genellikle uygulamanın ilk üç günü içinde ortaya çıkar.

İbutilid: Hem I_{Kr} akımını bloke ederek ve hem de hızı Na^+ akımını uzatarak repolarizasyonu uzatır. Kullanılış yeri dofetilidinki gibidir.

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 (bak. s.1271).

SINIF IV ANTİARİTMİK İLAÇLAR KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Antiaritmik **kalsiyum kanal blokörlerinin** prototipi, **verapamil**'dir. Vazoselektif kalsiyum kanal blokörü olan **dihidropiridin türevi ilaçlar** (nifedipin ve benzerleri) **belirgin bir antiaritmik etkinlik göstermezler** ve bu amaçla kullanılmazlar.Benzotiazepin türevi olan diltiazem antiaritmik olarak kullanılabilir. Bu ilaçların 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 (İsi akımı'nı) bloke etmelerine bağlıdır. Ventriküler ve diğer yerlerdeki hızlı yanıt veren hücrelere pek dokunmazlar. Atriyoventriküler düğümde,iletim hızını yavaşlatırlar ve refrakter periyodu uzatırlar; böylece supraventriküler impulsların A-V düğümden geçişini kısmen engellerler; bu bölgede oluşan re-entry'yi sonlandırırlar. Klinikte esas olarak **paroksismal supraventriküler taşikardilerin tedavisi** için kullanılırlar.

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 süprese eder. (ii) A-V düğümde fonksiyonel ve efektif refrakter periyodu uzatır. 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 süre-

cek şekilde) yapılmalı ve bu sırada tercihen 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 P-R mesafesine bakarak, taşikardi devam ediyorsa ventrikül yanıtına bakılarak izlenir. Çocuklarda başlangıç dozu 0.1-0.2 mg/kg'dır. Atriyum fibrilasyonu ve flaterinde i.v. verapamil injeksiyonu ventrikül hızını düşürür, fakat sinus düğümü ritmine döndürme olasılığı düşüktür. Atriyum fibrilasyonu ve flaterinde, tercih edilmemekle beraber ağız yolundan kullanılabilir. 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.

Ventrikül kaynaklı aritmiler üzerindeki etkinliği ile ilgili ilk incelemelerde yeterli derecede etkili bulunmamıştır; ancak daha sonra yapılan incelemeler myokard iskemisi ve reperfüzyon sırasında oluşan ventriküler aritmileri önlediğini ve rekurrent ventriküler taşikardisi olan olgularda da koruyucu etkisinin olduğunu göstermiştir.

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 prejeksitasyonlu atriyum fibrilasyonu durumlarında kontrindikedir. Yanlışlıkla kullanılıp belirtilen durum oluşmuşsa lidokain veya prokainamid injeksiyonu ile ventrikül yavaşlatılabilir ve kardiyoversiyon uygulanabilir. QRS kompleksi genişlemiş taşiaritmilerde bunların supraventriküler kaynaklı oldukları kesinlikle saptanmamışsa verapamil verilmemelidir. Çocuklarda uzman görüşü alınmadan kullanılmaz.

Diltiazem

Verapamile göre zayıf antiaritmik etkisi vardır. Bu amaçla verapamil kadar denenmemiştir. Antihipertansif ve antanginal ilaç olarak da kullanılabilir.

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). 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 (Wollff-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 adenozin 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 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. Bu durumun akut tedavisi için 2 g (8 mmol) magnezyum sülfat (%50lik 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 infarktüsü**nün başlangıcında yukarıdaki başlangıç dozunda verildikten sonra, 24 saat boyunca toplam 65-72 mmol Mg2+ 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 (bak. 3. cilt). 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 infarktüsü 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.

Doz fazla gelirse kalpte aşırı hızlanma yapar ve oksijen tüketimini fazlalaştırarak iskemiyi artırabilir. Yukarıda belirtilen hemodinamik bozuklukları olmayan akut infarktüs olgularında kullanılmamalıdır. Diğer yan tesirleri parasempatolitik ilaçlar başlıklı konuda belirtilmiştir (bak. 3. Cilt).

İzoproterenol (isoprenalin) ve beta-mimetik etkili diğer ilaçlar: Kalpte beta-adrenerjik reseptörleri uyararak kalp atış hızını artırırlar, atriyoventriküler iletimi hızlandırırlar ve kalp debisini artırırlar. İkinci derece A-V veya üçüncü derece blokun (tam blok veya Adams-Stokes sendromu) blokun tedavisinde kullanırlar. Bu ilaçların farmakolojik özelliklerine ve kullanılışlarına 57. ve 77. Konuda değinilmiştir.

Doğru Akımla Elektriksel Konversiyon

(Defibrilasyon ve Kardiyoversiyon)

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 fibrilasyonun tedavisinde başarı ile uygulanabilir. 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 **kardiyopulmoner resusitasyonun (KPR**'nin) ana öğesidir. **Defibrilasyonun indikasyonları** ventriküler fibrilasyon ve nabızsız ventriküler taşikardidir. Ventriküler fibrilasyon geliştiğinde endotrakeal intübasyon ve mekanik ventilasyon eşliğinde derhal, kısa aralarla üç kez sırasıyla 200J, 200J ve 300J'luk şok uygulanır, sonra 1 mg i.v. adrenalin verilir, arkasından 360J'luk şok uygulanır ve daha sonra 100 mg i.v. lidokain verilir; 360J'luk şoklar tekrarlanır. İntravenöz injeksiyon yapılamıyorsa ilaçlar intubasyon tübü içinden trakea'ya verilir (bak. s. 64). Resusitasyon 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 2 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 hemadinamik kararsız taşiaritmilerdir. **Elektromekanik disosiyasyon** (EKG'de nabızsız QRS) olgularında ise, şok verilmez, 1 mg i.v. adrenalin yapılır; bu durum hipovolemi (fazla kanama gibi), pnömotoraks, kalp tamponadı, akciğer embolisi vb. durumlarda geliştiğinden onların spesifik tedavisine geçilebilir. Hiperkalemi veya hipokalsemi varsa ya da olay aşırı dozda kalsiyum antagonistine bağlıysa **% 10'luk kalsiyum klorür solüsyonu**ndan 10 ml i.v. verilir. Gözlenen veya EKG ile izlenen hastalarda kalp durması olmuşsa, **elle prekordial darbe (thump)** uygulanması, yeni başlamış ventriküler taşikardiyi ve fibrilasyonu bazen geçirebilir; ancak bu uygulamanın proaaritmik etkisi olduğu da hatırda tutulmalıdır. Yukarıda ana hatları ile belirtilen uygulama şeması İngiltere ve İskandinav ülkelerinde uygulanan tavsiyeleri yansıtır (Chamberlain, 1989).

Elektriksel konversiyonun, etkisinin çok çabuk oluşması ve ilaçlara bağlı çeşitli yan tesirleri göstermemesi yönlerinden, sadece ilaçla yapılan tedaviye göre üstünlüğü vardır.

Kalp glikozidleri ile tedavi altındaki hastalarda, elektriksel konversiyonun etkinliği azalmıştır. Ayrıca, özellikle bu ilaçları yüksek dozda alan hastalarda, zayıf bir elektrik akımı bile ciddi veya fatal aritmiler oluşturabilir. **Dijital tedavisi gören hastalarda kardiyoversiyon yapılmamalıdır.** Kinidin ve benzeri ilaç verilen hastalarda otomatizmanın deprese edilmiş olması nedeniyle uygulanması sakıncalıdır.

Uygulanan elektriksel akım fazla olursa kardiyoversiyon hipotansiyon, myokard zedelenmesi, serum enzimlerinde yükselme, çeşitli aritmiler ve akciğer ödemine neden olabilir. Atriyum fibrilasyomunun düzelmesinden sonra normal ritmin ortaya çıkmasıyla, kasılmaya başlayan atriyum çeperinden kopan yeni trombuslar emboliye neden olabilir. Bu nedenle; atriyum fibrilasyonlu hastalarda elektif kardiyoversiyon yapmadan iki hafta önceden başlayarak varfarin uygulanması tavsiye edilir.

Takılabilir (implantabl) kardiovertör-defibrilatör: Antiaritmik ilaçlara refrakter rekurrent ventrikül taşikardisi veya fibrilasyonu riski olan hastalara ani ölümü önlemek için **otomatik implantabl kardiyovertör defibrilatör (AICD)** takılabilir. 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) denemesinde amiodaron ve sotalol ile yapılan profilaksiye üstün bulunmuştur. Ancak bradiaritmiler veya asistol nedeniyle oluşan kardiyak areste karşı koruyucu değildir.

TABLO 41.6

Sık görülen aritmilerin tedavisinde ilaç tercih sırası

Aritmi	Birinci ilaç veya yöntem	İkinci ilaç	Diğer önlemler ve düşünceler
Atriyum fibrilasyonu ve atriyum flateri	Elektriksel konversiyon	Digoksin (ventrikül atış hızını azaltır)	Kinidin, prokainamid veya dizopiramid ile kronik profilaksi yapılır. Aynı amaçla sınıf Ic veya amiodaron veya diğer sınıf III ilaçlar verilebilir
Supraventriküler taşikardi	Verapamil (i.v.) Adenozin (i.v.)	Digoksin, propranolol, sotalol, kinidin, disopiramid Vagotonik manevralar (6. Baskı 2. Cilt s. 1256'ya bak.)	Wolf-Parkinson-Whitesendromunda dijital kontrindikedir. Dijitallenmiş hastalarda elektriksel konversiyon kontrindikedir.
Ventriküler ektopik atışlar	Lidokain	Prokainamid	Kinidin, prokainamid, dizopiramid, propranolol, meksiletin veya fenitoin ile kronik profilaksi yapılır.
Ventriküler taşikardi	Elektriksel konversiyon (nabızsızca defibrilasyon, kararsızsa kardiyoversiyon	Lidokain, prokainamid, amiodaron[1], sotalol, bretilyum, propafenon, magnezyum sülfat	Yukarıdaki gibi kronik profilaksi yapılır.
Ventrikül fibrilasyonu	Elektriksel konversiyon (nabızsızsa defibrilasyon, kararsızsa kardiyoversiyon yapılır.)	Lidokain + kardiyoversiyon Prokainamid Amiodaron[1], sotalol, bretilyum	Tedavi gecikmişse kardiyopülmoner resüsitasyon yapılır
Dijital zehirlenmesindeki taşiaritmiler	Lidokain Propranolol Fenitoin Potasyum klorür	Prokainamid (blok yoksa)	Dijital kesilir. Elektriksel konversiyon ve bretilyum kontrindikedir.
İkinci ve üçüncü derecede A-V bloklar	İzoproterenol Orsiprenalin Hidroksiamfetamin	Atropin	İkinci derece blokun 1. tipinde (Wenckebach periyodu) atropin tercih edilir.

1. Amiodaron yerine daha az toksik olan sotalol, bretilyum veya propafenon tercih edilebilir.

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 reseksiyon: İlaca refrakter ventriküler taşikardilerin veya supraventriküler aritmilerin tedavisi için perkütan transluminal yolla kalp içine 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:

- Quinicardine (Adilna-Sanovel): 200 mg'lık tablet 20 Tablet/kutu.
- Longacor (Adilna-Sanovel): 275 mg kinidin arabogalaktan sülfat tuzu içeren kapsül. 24 Kapsül/kutu.
- Natisedine (Adilna-Sanovel): 100 mg kinidin fenobarbital tuzu içeren tablet. 20 Tablet/kutu.

b) Prokainamid hidroklorür müstahzarları:

- Üretilmiyor.

c) Dizopiramid müstahzarları:

- Norpace Kapsül (A. Raif): 100 mg'lık kapsül. 25 Kapsül/kutu.
- Norpace Ampul (A. Raif): 100 mg/ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu (üretilmiyor).

B. I B alt-grubu:

a) Lidokain hidroklorür müstahzarları:

- Aritmal Ampul (Biosel): 100 mg/5 ml'lik veya 500 mg/5 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu (100 mg'lık ampul) ve 5 ampul/kutu (500 mg'lık ampul).
- Jetokain Simpleks (Adeka): 40 mg/2ml ve 200 mg/10 ml'lik ampuller. 10 Ampul/kutu (ikisi de). (bu müstahzar vazokonstriktörsüzdür, adrenalin içeren Jetokain adlı müstahzar antiaritmik olarak kullanılmaz).

b) Meksiletin müstahzarları:

- Mexitil Ampul (Eczacıbaşı): 250 mg/10 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Mexitil Kapsül (Eczacıbaşı): 200 mg'lık kapsül. 30 Kapsül/kutu.

C. I C alt-grubu

a) Propafenon hidroklorür müstahzarları:

- Rytmonorm 150 veya 300 mg Filmtablet (Knoll): 150 mg veya 300 mg'lık film kaplı tabletler. 30 Tablet/kutu (ikisi de).
- Rytmonorm Ampul (Knoll): 70 mg/20 ml'lik ampuller. 5 Ampul/kutu.

b) Flekainid müstahzarları:

- Tambocor (Kettelhack Riker Pharma, Almanya): 100 mg'lık tablet 20 ve 100 Tablet/kutu.

2. SINIF II ANTİARİTMİK İLAÇLAR:

A. Beta-blokör müstahzarları:

- Bak. 43. Konunun sonu.

3. SINIF III ANTİARİTMİK İLAÇLAR

A. Amiodaron müstahzarları:

- Cordarone Tablet (Sanofi-Doğu): 200 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.
- Cordarone Ampul (Sanofi-Doğu): 150 mg/3 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

B. Sotalol müstahzarları:

- Darob Tablet (Knoll): 80 ve 160 mg'lık tabletler. 50 Tablet/kutu (ikisi de).
- Sotarit (İlsan): 160 mg'lık ve 360 mg'lık tabletler. 30 Tablet/kutu (ikisi de).
- Talozin (Adeka): Yukarıdaki gibi. 50 Tablet/kutu (ikisi de).

4. SINIF IV ANTİARİTMİK İLAÇLAR

A. Kalsiyum kanal blokörleri:

- Bak: 40. Konunun sonu.

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:

- Alupent Tablet ve Ampul (Biotek): üretilmiyor.

4. İzoproterenol sülfat preparatları:

- Aludrin Ampullen (Boehringer, Almanya): 0.2 mg/1 ml'lik ampul.
- Aludrin-Tabletten (Sublingual) (Boehringer, Almanya): 20 mg'lık sublingual tablet. 20 veya 100 Tablet/kutu.

42. Konu

KALP GLİKOZİDLERİ VE KALP YETMEZLİĞİNE KARŞI KULLANILAN DİĞER 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 inhibitörleri eklenmiştir. 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.

Kalp glikozidlerinin kullanılış yeri **konjestif kalp yetmezliğ**inin belirli bazı şekilleri ve atriyal flater ve fibrilasyondur. Bu klinik sendromun kalp glikozidleri ile ve diğer ilaçlarla tedavisinin iyi anlaşılabilmesi için aşağıda sendromun fizyopatolojisi açıklanmıştır.

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNİN KISA FİZYOPATOLOJİSİ

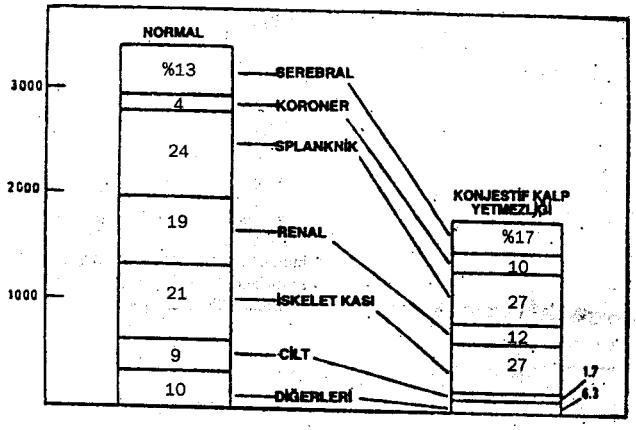
Konjestif kalp yetmezliği (KKY), başta koroner arter hastalığı ve hipertansiyon olmak üzere çok sayıda kalp ve damar hastalığı türünün ve diabetes mellitusun ilerlemiş döneminde ortak bir komplikasyon olarak meydana gelen bir **klinik sendrom**dur. Bu özelliği nedeniyle, özellikle ileri yaşlarda sık görülür. 1980'lerin sonu itibariyle A.B.D.'de yaklaşık 2.300.000 olgu bulunduğu (nüfusun yaklaşık % 1'i) ve yılda 400.000 kadar yeni olgu teşhis edildiği kestirilmiştir.

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 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 yükün (post-şarjın) arttığı durumlarda veya ii) aynı kapağın 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 indeksinde (debi/m^2 vücut yüzeyi) meydana gelen azalma ve debinin organlara dağılımındaki değişiklikler şematik olarak Şekil 43-1'de gösterilmiştir.



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 dig., 1975'e göre hazırlanmıştır).

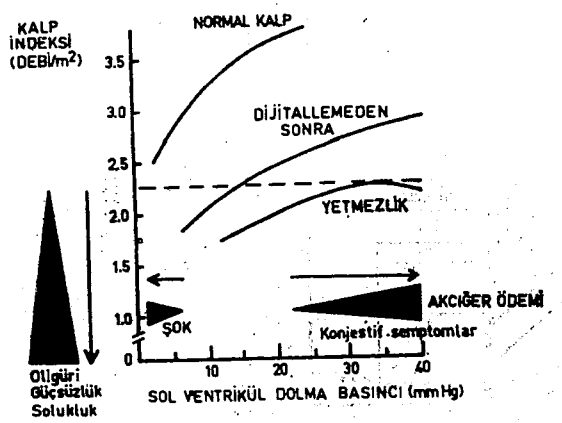
Toksik, infeksiyöz, alkolik veya nonspesifik kardiyomyopatiler başlangıçtan itibaren iki ventrikülde de yetmezlik yaparlar; bu durumda klinik tabloya sağ ventrikül yetmezliği belirtileri egemendir. **Myokard infarktusunun akut döneminde,** infarktuslu bölgenin büyüklüğüne ve yerine göre, belirgin bir 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 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. 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 (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 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 pülmoner 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 hissetme ve ekzersize toleransın azalması (eforla gelen dispine).** Sol ventrikül yetmezliğinde artan akciğer kapiler basıncı, kanın onkotik basıncını aşacak bir boyuta ulaşırsa, akut akciğer ödemi gelişir. Diyastol-sonu basıncın artmasına rağmen 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 görü-



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 yetersizliği 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.

len 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 (bak. s. 526).

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 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 medulladan katekolamin salgılanması artar. Bu nedenle yetmezlik halinde **taşikardi** ve periferde **damarlarda yaygın vazokonstriksiyon mevcuttur.** 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) nisbeten yüksek düzeyde tutmaya çalıştığından yetmezliğe girmiş kalp üzerinde olumsuz etki yapar. Bu nedenle son zamanlarda konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde 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 bir mekanizma **renin-anjiotensin-aldosteron** sistemidir. Kalp debisinin ve buna bağlı olarak böbrek kan akımının azalması ve sempatik 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. Hipervolemiyi kompanse etmek için **atrial natriüretik hormon (ANH)** salgısı da artar; fakat hipervoleminin ve onun altında yatan su ve tuz retansiyonunun üstesinden gelemez. Yetmezlik durumunda muhtemelen renal ANH repestörlerindeki downregulation nedeniyle böbreğin bu hormona duyarlığını kaybettiği sanılmaktadır. Yeni bir bulgu, kalpte büyük kısmı ventrikül myokardından salgılanan **beyin natriüretik peptidi**nin salgılanmasının konjestif kalp yetmezliğinde artmasıdır; bu tip natriüretik hormonun plazma düzeyinin artması ile yetmezliğin derecesi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiş ve plazmada beyin natriüretik hormon düzeyi ölçümünün ayırıcı teşhis yönünden değeri olabileceği ileri sürülmüştür. KKY'deki vazokonstriksiyona hiç olmazsa bazı olgularda katkıda bulunan bir faktör **endotelin-1**'dir.

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.

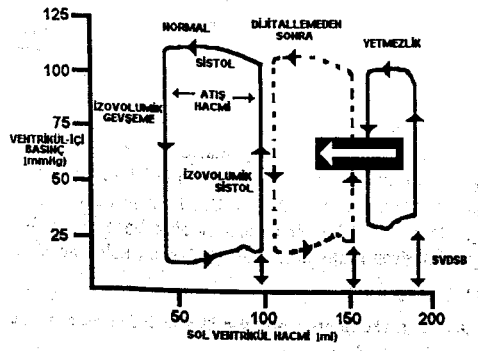
Sol ventrikül basınç-hacim ilişkisindeki değişmeler: Kateterizasyon ve ekokardiyografi yöntemleri sayesinde elde edilen ve sol ventrikül hacmi ile son ventrikül basıncı arasındaki ilişkiyi bir atış sırasında gösteren kangal şeklindeki eğrilerle de **sol ventrikülün hemodinamiğini** değerlendirmek mümkün 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 parametre **atım hacmi ve ejeksiyon fraksiyonu** (atış hacmi/diyastol-sonu kalp hacmi oranı)

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	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 debiyi 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 kardiyomyopatisi (myokard hücrelerinin dejenerasyonu ve ölümü) yapar
a) Kalp kapiler ağında yetersizlik	Kısa sürede olmaz	Myokardda "enerji açlığı" yapar
b) Mitokondri sayısı (sıklığı)'nda	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 enerjl 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.



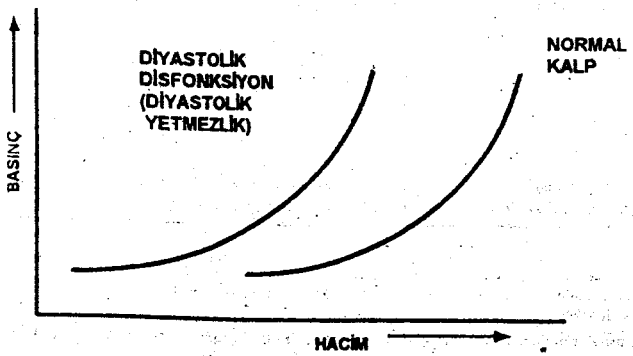
Şekil 42.3. Diyastol-sistol siklusu sırasında sol ventrikülün hacmindeki değişmelerle ventrikül-içi basınç arasındaki ilişkiyi gösteren basınç-hacim kangalının normaldeki, yetmezlik halindeki ve yetmezlik halinde dijitallemeden sonraki durumu. Kangalın eni atış hacmini ve alanı ventrikülün bir atış sırasındaki yaptığı mekanik işi gösterir. Dijital tedavisi kangalın sola kaymasına ve alt kenarının aşağıya inmesine neden olur ve enini genişletir.

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 ventrikulografisi gibi nisbeten 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. Ancak, sadece diyastolik disfonksiyona bağlı yetmezlik nisbeten yeni fark edilen bir klinik antitedir. 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-sonucu hacmi; sistolik disfonksiyona bağlı yetmezlikteki durumdan farklı olarak artmadığı ve kalp genişlemediği halde,



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.

diyastol-sonucu 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 İlaç Seçimi

Kalp yetmezliğinin tedavisine başlamadan önce yetmezliğin dijitale cevap veren bir türde yetmezlik olup olmadığı ve dijitale duyarlı ise yetmezliğin derecesi değerlendirilir.

Konjestif kalp yetmezliğinin pratik bakımından önemli bir sınıflandırma şekli, ekzersize toleransın derecesine göre yapılan **fonksiyonel sınıflandırmadır;** bunun sık kullanılan tipi de New York Heart Association (NYHA) sınıflandırmasıdır. Diğer bir sınıflandırma türü olan hastanın maksimum oksijen tüketim hızına (V_{O2}'ye)* göre yapılan sınıflandırmanın, ancak araştırma ve akademik inceleme yönünden değeri vardır. Semptomsuz hafif (sınıf I) olgular dakikada maksimum 21 ml/kg veya daha fazla oksijen tüketimi gerektiren derecede ekzersiz yapabildikleri halde, istirahatte bile semptom veren ağır (sınıf IV) olgularda bu tavan değer dakikada 9 ml/kg veya daha az oksijen tüketimidir. NYHA sınıflandırması Tablo 42.6'da gösterilmiştir.

Dijitale duyarlı düşük debili yetmezlik bulunan hasta NYHA sınıflandırmasına göre sınıf I'e giriyorsa (istirahat halinde semptomsuz hastalar) tedaviye gerek yoktur. Halen varolan bilgilerimize göre bu şekildeki olgularda yetmezliği ilaçla tedavi etmenin ömrü uzattığını, yaşam kalitesini düzelttiğini veya başka türlü bir yararının olduğunu gösteren bir veri bulunmamaktadır. Sınıf II, III ve IV hastalarda **dijital + diüretik + ADE inhibitörü tedavisi esastır; gerekiyorsa** buna bir vazodilatör ilaç eklenir. Hastanedeki seçilmiş olgularda uzman kontrolü altında ilave olarak beta-blokör ilaç tedavisi başlatılabilir (bak. 43. Konu).

İlaçların Sınıflandırılması

Bu bölümde değinilen ve konjestif kalp yetmezliğindeki hemodinamik bozuklukları ve onların sonuçlarını düzeltebilen ilaçlar aşağıdaki beş grupta toplanabilirler: 1. Kalp glikozidleri (Dijitaller). 2. Diüretikler. 3. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri. 4. Vazodilatör ilaçlar. 5. Dijital-dışı inotropik ilaçlar. 6. Beta-adrenerjik reseptör blokörleri

I. 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. Dijitaller diğer bitkilerde de bulunur. Kalp glikozidlerinin molekülleri iki farklı kısımdan oluşur: (i) Aglikon (genin): **Steroid** (siklopentanoperhidrofenantren) halka sistemi ile ona C-17'de bağlı bir **lakton halkası**nda ibarettir. (ii) Karbonhidrat kısmı: Aglikon'a C-3'te eter bağıyla bağlı şeker moleküllerinden ibarettir (Şekil 42.5). Günümüzde kalp glikozidi olarak **digoksin** ve daha küçük ölçekte olmak üzere dijitoksin kullanılır. Türkiyede halen sadece digoksin pazarlanmıştır. Dijitallerin kaynağına ve kimyasına Kitabın 8. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. 42. Konu).

KALP GLİKOZİDLERİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Pozitif İnotrop 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

TABLO 42.6
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.

* Bu kısaltmada V'nin üstünde orta yerde bir nokta vardır; bu nokta baskı olanaksızlığı nedeniyle konulamamıştır.

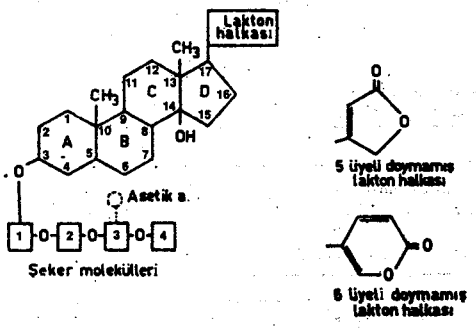
myokardın oksijen tüketimini önemli ölçüde fazlalaştırmaması veya duruma göre azaltabilmesidir. Kalbin yaptığı mekanik iş ile bu işi yaparken tüketilen oksijen miktarı arasındaki oran diye tanımlanan **kalp verimi,** kalp glikozidleri tarafından artırılır:

$$\text{Kalp verimi} = \frac{\text{Kalbin yaptığı iş}}{\text{Tüketilen oksijen}}$$

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 papiller 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 preparatları**nda 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 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 hacmini 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).



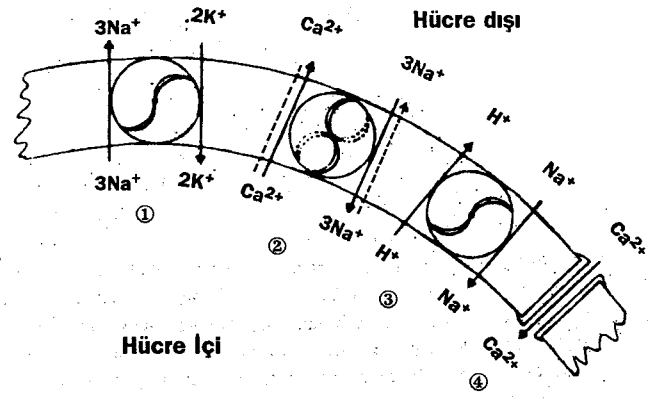
Şekil 42.5. Kalp glikozidlerinin genel kimyasal yapıları

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; ilaçla beta-adrenerjik reseptörler bloke edildiğinde de aynen oluşurlar. Glikozidler atış hacminde orta derecede bir artma yaparlar; fakat vagal etki ile kalp yavaşlamış olduğundan kalp debisi artmaz, azalabilir.

Glikozidlerin kalbin **kronotropisi üzerindeki etkileri ile aritmojen etkilerine normal kalp genellikle yetmezlik halindeki kalp kadar duyarlıdır.**

Bilinçli (anestezi edilmemiş) normal köpeklerde belirli bir dozda verilen kısa etkili bir kalp glikozidi olan uvabain'in pozitif inotrop etkisinin, aynı köpeklerin anestezi altında olmasına göre daha zayıf olduğu saptanmıştır. Bu deneylerde myokardın kontraktilitesine ilişkin ölçümlerin, anestezisiz durumda yaklaşık % 20 oranında, anestezi altında ise % 50-100 oranında artırıldığı gösterilmiştir. Farkın nedeni anestezi altında myokardın kontraktilitesinin, bilinçli durumdakine göre daha zayıf olmasıdır. Bu durum genel anesteziklerin myokardın kontraktilitesini azalttığını ve anestezi edilmiş deneklerde glikozidlerin daha etkili olduklarını gösterir.

Bu deneylerde saptanan diğer bir nokta, uvabain'in bilinçli durumdaki normal köpekte belirgin koroner vazokonstriksiyon yapması, fakat anestezi altında bunu yapmamasıdır. Bunun nedeni ikinci durumda meydana gelen fazla kontraktilite artması ve buna bağlı metabolizma hızlanmasının direkt vazokonstriktör etkiyi ortadan kaldırmasıdır. Anılan ilacın anestezi altındaki köpeklerde koroner-dışı bütün damar yataklarında vazokonstriksiyon yaptığı gözlenmiştir. Bilinçli olanlarda ise mezenterik damar yatağında vazodilatasyon, diğer damar yataklarının hepsinde vazokonstriksiyon yapmıştır. Kalp glikozidlerinin damarlar üzerindeki etkilerine ileride değinilmiştir.



Şekil 42.6. Myokard hücre membranında (sarkolemmada) bulunan ve kalp glikozidlerinin primer ve sekonder etki yerlerini teşkil eden iyon transport sistemleri, **1. Na+, K+ -ATPaz:** Kalp glikozidlerinin primer etki yerini teşkil eder. Bazı araştırmacılara göre bu proteinin dış yüzündeki bir nokta "dijital reseptörü"nü teşkil eder. 3 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 (depolarizan) 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 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.

Pozitif inotrop etkinin hücresel mekanizması: Kontraktilitedeki artma esas olarak, myokard hücre membranındaki **Na+, K+'a bağımlı ATPaz**'ın inhibisyonu ile 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 üzerindeki bozucu etkisi ortadan kaldırılır. Enzimin, hücrenin iç yüzünde ATP'yi hidroliz etmesi ile oluşan enerji, aktif transport için gerekli gücü sağlar (Şekil 42.6).

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 reseptörü**nün 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 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), etkilenmesi 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 $Ça^{2+}$ 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 re-uptake'ini inhibe etmesi ve bu nörotransmiter'in sinaptik etkinliğini artırmasıdır; noradrenalin yavaş Ca^{2+} kanallarından Ca^{2+} girişini artırır.

Kalp glikozidlerinin kalp ile ilgili **temel toksik etkileri** eksitabiliteyi artırmaları ve iletimi bozmalarıdır. Bunlar glikozidlerin myokardın elektrofizyolojisinde yaptıkları değişikliklerle ilgilidir ve oluş mekanizmaları ileride belirtilmiştir.

Yukarıda belirtildiği gibi her ne kadar Na^+, K^+'a-bağımlı ATPaz'ın inhibisyonu, görünen etkisini kontraktilite üzerinde yaparsa da sodyum pompasının **elektrojenik niteliğ**inin bulunması ve inhibisyonu sonucu Na^+ ve K^+'un membranın iki yüzü arasındaki konsantrasyon gradiyentinin az da olsa küçülmesi, bu iyonların denge potansiyellerinin değiştirilmesine neden olur. Normal durumda, adı geçen enzimin yaptığı değiş-tokuş olayının her bir siklusu (bir ATP molekülünün hidrolizi) sırasında 3 Na^+ iyonu hücre dışına atılır ve 2 K^+ iyonu içeri alınır, böylece her bir siklus net olarak hücre içinden bir pozitif yük kaybına neden olur; bu durum kalp hücresinin **hiperpolarizasyonuna katkıda** bulunur. Enzimin inhibisyonu; hiperpolarizasyonu, konsantrasyon gradiyentini küçültmesi yanında, bu nedenle de azaltır. Enzimin inhibisyonu olayı böylece kalp hücrelerinin elektrofizyolojik özelliklerini de etkiler.

KALP İLE İLGİLİ DİĞER ETKİLERİ

Kalbin atış hızı ve A-V iletim hızı üzerine etkileri: Kalp glikozidleri gerek kalp yetmezliği olan hastalarda gerekse normal kimselerde kalp atış sayısını azaltırlar. **Küçük dozlardaki azalma esas itibariyle, glikozidin indirekt etkisine bağlıdır;** sinoatriyal düğüm üzerindeki vagal tonusu artırarak **atış hızını yavaşlatırlar**. Böylece kalbe özgü parasempatomimetik etki yaparlar. Bu **negatif kronotrop etki,** atropinle veya deney hayvanında bilateral vagotomi ile ortadan kaldırılır. Daha büyük dozlarda, sinoatriyal düğümden çıkan impulsların sayısını direkt etkileri ile azaltırlar; bu, atropinle antagonize edilmez. Kalp glikozidleri atriyoventriküler iletimi 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.

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. Yetmezlik halinde, varolan santral ven basıncındaki artma, refleks olarak (Bainbridge refleksi) kalpte hızlanmaya yol açar. Ayrıca doku hipoksisi de refleks kalp hızlanmasına katkıda bulunur. Yetmezlik ilaçla düzeltilince, refleks sempatoadrenal stimülasyona ve taşikardiye yolaçan bu nedenler ortadan kalkar ve kalbin atış hızı yavaşlar.

Kalbin eksitabilitesi, otomatizması ve refrakter periyodu üzerine etkileri: Kalp glikozidleri ufak dozlarda kalbin **eksitabilitesini** artırırlar, büyük dozlarda ise azaltırlar. Atriyum ve ventrikül myokardında iletim hızı, eksitabilitenin artmasına paralel olarak ufak dozda glikozid ile artırılabilir; fakat daha büyük dozlarda bu yerlerdeki impuls iletimi yavaşlatılır. Purkinje liflerinde iletim hızı daima azaltılır.

Kalp glikozidleri doz yükseldikçe daha fazla olmak üzere Purkinje liflerinde **otomatizmayı** artırırlar. Bu durum esas olarak membranda Na^+, K^+-ATPaz'ın inhibisyonu sonucu intraselüler K^+ düzeyinin düşmesine ve transmembranal potansiyelinin azalmasına (daha az negatifleşmesine) bağlıdır. 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. Bu durum yinelenerek ventriküller sinus düğümü ve ektopik odak tarafından münavebe ile uyarılırlar. Ektopik atışı uzun bir diyastol izler. İlacın sinus düğümünü ve atriyoventriküler iletimi yavaşlatması ve buna bağlı olarak normal ventrikül kasılmaları arasındaki sürenin uzaması ventriküldeki ektopik odağın impuls üretimini teşvik eder. Nitekim eforla veya atropin verilerek sinüsal taşikardi oluşturulduğunda bigemini ortadan kalkar. Bazen trigemini hali ortaya çıkar; bu durumda ventriküller sinusal impulsla kasıldıktan sonra iki kez de ektopik odaktan gelen impulsla kasılırlar. 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 fibrilasyonu**na 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 (bak. 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. Yüksek dozlarda genellikle uzatıcı direkt etki üstün gelir. A-V düğümde direkt ve vagal etki aynı yönde çalışır, refrakter periyod daima uzatılır. Purkinje lifleri ve ventriküllerde ise glikozidler refrakter periyodu kısaltırlar; bu, ilacın direkt etkisi ile sistol süresini kısaltmasının bir sonucudur. Ventrikülle ilgili etkilerde vagal bir komponent sözkonusu değildir.

TABLO 42.2

Kalple ilgili bazı elektrofizyolojik parametreler üzerine kalp glikozidlerinin etkileri

Parametre	Etki
Sinus ritmi	Azaltır
Eksitabilite	
Atriyum	Azaltır (ufak dozda artırır)
Ventrikül	Yukardaki gibi
Purkinje lifi	Yukardaki gibi
İletim hızı	
Atriyum	Yavaşlatır (ufak dozda hızlandırır
Ventrikül	Yukardaki gibi
Purkinje lifi	Daima yavaşlatır
A-V düğüm	Daima yavaşlatır
Otomatizma (Otomatisite)	
Sinus düğümü	Azaltır
Purkinje lifi	Artırır
Refrakter periyod	
Atriyum	Uzatır (ufak dozda kısaltır)
Ventrikül	Kısaltır
A-V düğüm	Uzatır

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.

Parasempatik tonusun artması bradikardi ve EKG'de P-R mesafesinin uzaması şeklinde kendini gösterir. Kalp atış hızının yavaşlaması kalbin diyastolde daha **iyi dolmasına yol açarak yetmezliğin düzelmesine katkıda bulunur.** Parasempatik tonus artmasına bağlı **bradikardi** atropin ve benzeri ilaçlarla ortadan kaldırılır. Bu negatif kronotrop etki kalp glikozidlerinin bazı kalp yetmezliği tiplerinde kalp debisini yükseltmelerinde rol oynayana ve pozitif inotrop etkilerinden sonra gelen **ikinci önemli etkileri** sayılır. Bradikardi istirahat halinde normal kimselerde belirgin olmaz; ancak eforla olan hızlanmanın azalması şeklinde kendini gösterir. Yetmezlik halinde kalpte bradikardinin belirgin olmasında, yetmezliğin yol açtığı sempatoadrenal hiperaktivitenin, yetmezliğin ilaçla düzeltilmesi sonucu, kaybolmasının da rolü vardır.

Bu ilaçların kalpte parasempatik etkinliği artırmaları aşağıdaki şekilde olur: i) Baroreseptörleri etkileyerek

onların duyarlığını yükseltirler ve baroreseptörlerden kalkan aferent sinirlerde deşarj frekansını artırırlar. ii) Beyin sapındaki vagus çekirdeklerini ve vagusun duyusal gangliyonu olan ganglion nodosum'u uyarırlar. iii) Sinoatriyal düğümün parasempatik sinir uçlarından salıverilen nörotransmiter olan asetilkolin'e duyarlığını artırırlar. iv) Otonomik gangliyonlarda impuls aşırımını potansiyalize ederler.

Kalp glikozidlerinin **sempatik etkinliği artırmaları** başta aritmojenik etkileri olmak üzere bazı toksik etkilerinin oluşmasına katkıda bulunur. Bu arada taşiaritmi oluşturmalarında sempatik etkinliği artırmalarının katkısı vardır. Söz konusu etkinin sempatik sistemin SSS düzeyinde mi, yoksa periferde mi uyarılması ile ilgili olduğu tartışmalı bir konudur (bak. 9. Baskı 1. Cilt s. 528).

Kalbin Elektrofizyolojisi Üzerindeki Etkileri ve Aritmojenik Etki Mekanizmaları

Kalp glikozidlerinin kalp hücrelerinin elektrofizyolojisi üzerindeki etkileri en etraflı bir şekilde **Purkinje liflerinde** incelenmiştir. Bu lifler kalp glikozidlerinin etkilerine karşı ventrikül kasına oranla daha duyarlıdırlar. Sözkonusu lifler üzerindeki etkiler ilacın dozuna veya konsantrasyonuna göre değişir. Çok küçük dozdaki glikozidler düşük hızla çalışan kalpte önce aksiyon potansiyeli süresini (APS) uzatırlar. Optimal dozlarda ise plato fazını kısaltırlar, eğimini artırırlar ve aynı zamanda faz 3'deki repolarizasyonu hızlandırırlar; bunların sonucu APS kısalır. Repolarizasyonun hızlanması ve APS'nin kısalmasında ilacın sodyum pompasını inhibe etmesine bağlı olarak, hücre-içi Ca^{2+} düzeyi yükselmesinin ve Ca^{2+}'un hücrenin K+'a permeabilitesini artırmasının katkısı vardır. Kalp hücrelerinde, faz 2'de içeri giren Ca^{2+} tarafından intraselüler Ca^{2+}'un yükseltilmesi, K+ kanallarını aktive eder; böylece dışa yönelik K+ akımını artırır ve faz 3'teki repolarizasyonu başlatır.

Doz daha da artırılırsa Na+ pompasının inhibisyonundaki artma sonucu hücrede gelişen Na+ düzeyindeki artma ve K+ düzeyindeki azalma daha belirginleşir; bu durum denge potansiyellerini değiştirdiği için ve hücreden net pozitif yük kaybını belirgin şekilde azalttığı için hücrenin istirahat potansiyeli azaltılır (daha az negatifleşir) ve böylece hücre hafif depolarize bir duruma sokulur. Faz 0'daki hızlı depolarizasyonun maksimum hızı dV/dt_{maks} ve amplitüdü azalır. Bunlarla birlikte gelişen diğer bir olay faz 4'teki diyastolik depolarizasyonun hızlanmasıdır; bu hızlanma, içe yönelik ikinci tür geçici akımın (i_{TO2}, bak. 41. Konu) ilaç tarafından artırılmasına bağlıdır.

Faz 4'deki depolarizasyonun hızlanması otomatisiteyi artırır. Fakat yüksek doz düzeyinde kalp glikozidlerinin yaptığı otomatisite artmasından en çok sorumlu olan olay, hücrenin daha az negatif duruma gelmesi sonucu **geç-art-depolarizasyon** gelişmesidir (bak. 41. Konu). Bu olay sistolik kontraksiyondan sonra transmembranal potansiyelin istirahat düzeyine tam dönmemesi ve dalgalanma (**osilasyon**) göstermesi olayıdır. Her bir fazda bir veya birkaç dalgalanma olur. Osilatuvar art-depolarizasyonun amplitüdü, ilaç dozundaki artışın fazla olmadığı durumda olduğu gibi, ufaksa osilasyonun doruk noktası eşik voltaj düzeyine erişemez ve ektopik kontraksiyon oluşmaz. Doz yeterli ise osilasyon amplitüdü artar ve normal kasılmadan sonra bir veya iki ektopik kasılma olur. Başlangıçta osilasyonlara bağlı kontraksiyonlar normal kontraksiyonlara düzensiz bir şekilde kenetlenmiş olarak kısıtlı sayıda olurlar (bak. Şekil 41.3). Doz biraz daha artırılırsa ektopik atışlar normal atışlara düzenli bir şekilde kenetlenirler; sonuçta bigemini ve daha seyrek olarak trigemini ortaya çıkar. Doz daha da artarsa **osilasyonlar kesintisiz biçimde devam eder, bu odak veya odaklardan kalkan impulslar ünifokal veya multifokal ventrikül taşikardileri oluştururlar.**

Sözkonusu osilasyonların oluşmasını, kanda K+'un azalması veya Ca^{2+}'un artması teşvik eder. Yüksek konsantrasyonlarda Ca^{2+}, ortamda dijital olmaksızın da osilatuvar art-depolarizasyonlara neden olur. Hücre içinde K+ düzeyinin düşmesine bağlı olarak istirahat potansiyelinin azalmasının (daha az negatifleşmesinin) yarattığı zemin üzerinde osilasyonları yapan etkenin, içe yönelik kalsiyum akımı olduğu ileri sürülmüştür. Bir görüşe göre hücre içinde kalsiyum düzeyinin yükselmesi sonucu membranın Na+'a karşı geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak ortaya çıkan içe yönelik sodyum akımları da bu olayı yapabilirler.

Kalp glikozidleri otomatisiteyi artırmaları yanında, yüksek dozda, **"re-entry"** oluşmasını da teşvik ederler. Bunun nedeni, bu dozlarda refrakter periyodu kısaltmaları ve ayrıca, iletimi yavaşlatmalarıdır. Bu iki olay 41. Konuda açıklandığı gibi "re-entry"yi hazırlayan iki temel koşulu oluşturur.

Kalp glikozidlerinin **ventrikül kasındaki elektrofizyolojik etkileri** Purkinje lifindekiler gibidir; ancak ventrikül kasında faz 4 depolarizasyonu normalde yoktur ve dijital etkisi altında da genellikle belirmez. Bu ilaçların ventrikül kas hücrelerinin plato fazında ve faz 3'te oluşturdukları değişmeler, EKG'ye ST segmentinde ve T dalgasında değişme şeklinde yansır. Glikozidlerin His demeti üzerindeki etkisi belirgin değildir.

Atriyum kas hücrelerindeki etkileri, ventriküldekilerin tıpkısıdır; her iki yerde de yüksek dozda verildiklerinde iletim hızını yavaşlatırlar ve deneysel olarak saptanan eksitabiliteyi azaltırlar.

Atriyumun özel iletim sistemindeki etkileri, Purkinje liflerindekine benzer; orada da art-depolarizasyonlara ve buna bağlı ektopik deşarjlara neden olabilirler. Ancak bu yapının glikozidlere karşı duyarlığı daha azdır. Purkinje liflerinde vagal etki sözkonusu olmadığı halde, atriyum özel iletim sisteminde vagal etki sözkonusudur. Yüksek dozlar hariç kalp glikozidleri sinoatriyal düğümden, daha önce belirtildiği gibi, A-V düğüme impuls akışını vagal etkileriyle hızlandırırlar; ayrıca refrakter periyodu kısaltırlar.

Kalp glikozidlerinin terapötik konsantrasyonlarda **sinoatriyal düğüm** üzerindeki direkt etkileri belirgin değildir. Fakat vagal tonusu artırmaları nedeniyle bu düğümün otomatisitesini azaltırlar; toksik dozlarda sinoatriyal düğüm hücrelerini kısmen depolarize duruma getirirler ve otomatisiteyi durdurabilirler. Aynı dozlarda **A-V düğüm**de hızlı depolarizasyonu yavaşlatırlar, iletim hızını yavaşlatırlar ve refrakter periyodu önemli ölçüde uzatırlar. Bu etkilere bağlı olarak, daha önce belirtildiği gibi, A-V düğümde tam bloka kadar varabilen bloklara neden olurlar.

EKG Üzerine Etkileri

Kalp glikozidleri EKG'yi doza bağımlı bir şekilde etkilerler. Nisbeten yüksek dozda oluşan aritmiler bir tarafa bırakılırsa bu etkiler aşağıdaki şekilde özetlenebilirler.

EKG'de kalp glikozidlerinin etkisine en duyarlı olan kısım **ST segmenti ve T dalgasıdır.** Bu parametreler esas olarak Purkinje liflerinin ve ventrikül myokard hücrelerinin faz 2 ve 3'ü ile ilgilidirler; yukarda belirtildiği gibi bunlar dijital etkisine en duyarlı olan kalp hücreleridir. EKG'de oluşan bu iki kısımdaki etki tek başına belirebileceği gibi, çoğu kez birlikte belirirler. 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. Dijital etkisi altında repolarizasyonun hızlanmasına bağlı olarak Q-T intervali kısalır; fakat QRS kompleksinin süresi toksik dozlarda bile değişmez. Ancak Wolff-Parkinson-White sendromu varsa normal yoldan olan atriyoventriküler iletimin yavaşlaması sonucu, zaten anormal olan QRS kompleksinin süresi daha da uzar.

EKG üzerinde kalp glikozidlerinin mutad dozlarda ortaya çıkan ikinci önemli etkisi **P-R intervali**nin doza bağımlı bir şekilde uzamasıdır; atropin verildiğinde ortadan tamamiyle veya büyük ölçüde kalkar.

Kalp-dışı Organlara Etkileri

Kalp glikozidlerinin kalpten başka organlara da etkileri vardır. Bunlardan, böbrek ve damar üzerine olanlar hariç, yan tesirler bölümünde sözedilecektir. Kalp glikozidlerinin kalp yetmezliği bulunan hastalardaki diüretik etkisi ve bunun mekanizmaları yukarda belirtilmiştir. Deney hayvanlarında kullanılan yüksek dozlarda, glikozidlerin proksimal tubulus hücrelerinde Na+'un reabsorpsiyonunu sağlayan membran pompasını inhibe ederek **direkt natriüretik ve diüretik** etki yaptıkları saptanmıştır. Ancak direkt renal etkinin, klinikte kullanılan dozlarla insanda oluşması beklenemez.

Deney hayvanlarında veya normal kimselerde kalp glikozidleri hızlı bir şekilde i.v. injekte edildiklerinde arteriyoller ve venüllerde oluşturdukları belirgin **vazokonstriksiyon** nedeniyle periferik damar rezistansını belirgin bir şekilde artırırlar ve kan basıncını hafif yükseltirler. Kalp glikozidleri damar düz kaslarında intraselüler Ca^{2+} düzeyini artırarak büzülme yaparlar. Ağız yolundan mutad dozda alınan ilacın damar yatağı üzerindeki büzücü etkisi i.v. yoldan verildiği zamanki kadar belirgin değildir. Koroner ve mezenterik kan akımında azalma olabilir.

Köpeklerde glikozidlerin vena hepatika sfinkterini büzüp vena porta basıncında yükselmeye neden oldukları gösterilmiş ve bu şekilde splanknik bölgede oluşan kan göllenmesinin yetmezlik halinde kalbin pre-şarjını azaltmada katkısı olabileceği ileri sürülmüştür. Fakat portal dolaşımla ilgili sözkonusu etkisinin insanlarda da oluştuğu deneysel olarak gösterilmemiş bulunmaktadır. Deneysel in vitro preparatlarda kalp glikozidleri uterus ve mide-barsak düz kasını da büzerler.

Yetmezlikli bir hastada kalp glikozidlerinin vasküler etkisi normal bir denektekinden farklıdır. Onlarda kompansatuvar refleks mekanizma ile sempatoadrenal hiperaktivite meydana geldiğinden, arteriyol ve venüllerde zaten büzülme mevcuttur; bu gibi hastalarda dijital verildiğinde yetmezliğin ortadan kalkması ile arteriyoller ve venüllerde dilatasyon olur ve ilacın direkt büzücü etkisi maskelenir.

KALP GLİKOZİDLERİNİN FARMAKOKİNETİĞİ

Kalp glikozidlerinden lipofilliği fazla olan dijitoksin, mide-barsak kanalından tam veya tama yakın derecede (% 90-100) absorbe edilir. Lipofilliği daha düşük olan digoksin genellikle % 60-80 oranında ve ince barsağın proksimal kısmından absorbe edilir. Bir incelemede digoksin'in tablet halinde verildiğinde ortalama olarak yaklaşık % 70 oranında, eliksir halinde verildiğinde ise % 80-90 oranında absorbe edildiği saptanmıştır. Yakın zamanlara kadar digoksin tabletleri önemli biyofarmasötik sorun oluşturuyorlardı; ayni miktar digoksin içeren tabletlerle oldukça farklı kan düzeyi elde edilmesi sık görülüyordu. Bu durumun düzeltilmesi için önlem alınmış ve

ayrıca digoksin'in ağızdan alınan **solüsyon (damla) şekli** ve kapsül içinde hidroalkolik solüsyon içeren kapsül şekli (Lanoxicaps adlı müstahzar gibi) çıkarılmıştır.

Barsak epitel hücrelerindeki bir efluks (ilacı lumene geri atan) pompası olan P-glikoprotein digoksinin absorpsiyonunu kısmen engeller. Kinidin, siklosporin, makrolid antibiyotikler ve azol antifungal ilaçlar bu pompayı inhibe ederek digoksinin kandaki konsantrasyonunu yükseltirler ve etkinliğini artırırlar. Bu duruma, adıgeçen pompa inhibitörlerinin aynı zamanda, digoksinin kısıtlı ölçüde olan hepatik metabolizmasında rol oynayan CYP3A4 enzimini inhibe etmelerinin de katkısı vardır. Barsak mikroflorasındaki mikroorganizmalar digoksini absorbe edilmeden önce kısmen hidroliz ederek etkisizleştirirler; geniş spektrumlu antimikrobik ilaçlar mikroflorayı azalttıklarından digoksinin absorpsiyonunu artırırlar ve digoksinin toksisitesini artırırlar.

Konjestif kalp yetmezliği durumunda barsak ödemi ve splanknik kan akımının azalmış olması digoksin'in biyoyararlanımını azaltabilir. 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.

Absorbe edilen kalp glikozidleri plazmada albümine değişik oranda bağlanmış olarak bulunurlar. Fazla liposolübl olan dijitoksin plazma albüminine en fazla (% 90 dolayında) bağlanan glikoziddir. Digoksinde bu oran ortalama % 27'dir. Digoksin ve diğer kalp glikozidleri kalp ve çizgili kas dokusunda fazla toplanıp birikirler. Myokarddaki digoksin konsantrasyonu plazmadakinin 20-100, hatta daha yüksek katıdır. Çizgili kasın kitlesinin büyüklüğü nedeniyle glikozidlerin büyük bir kısmı vücutta bu dokuda toplanırlar. Hipokalemi, çizgili kasların ve daha düşük ölçüde olmak üzere myokardın dijital bağlama kapasitesini reversibl bir şekilde azaltır. Digoksin karaciğer, böbrekler ve beyinde de önemli oranda tutulur. Bu ilaç plasentadan fetusa geçer. Meme bezlerinden süte de dağılır. Fakat fötus veya emzirilen bebek üzerinde zararlı bir etki yapacak konsantrasyonda geçiş olmaz.

Farmakolojik etkinin derecesi plazmadaki digoksin konsantrasyonunu genellikle yakından izlemez. Kalp glikozidleri i.v. yoldan verildiklerinde bile etkilerinin başlaması için bir **latent periyodun** geçmesi gerekir. Dijitoksin i.v. verildiğinde farkedilebilir bir etki yaklaşık 1-2 saatte başlar ve 6-12 saatte maksimuma erişir. Bu süre i.v. digoksin için sırasıyla 5-30 dakika ve 1.5-3 saattir. Uvabain i.v. verildiğinde ise etki 5-10 dakikada başlar ve 90 dakikada 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.

Dijitoksin ve digoksin'in eliminasyon kalıpları arasında önemli fark vardır. **Dijitoksin**'in büyük bir kısmı karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Yaklaşık % 25'i karaciğerden safra içine itrah edilir ve enterohepatik dolanıma girer. Eliminasyon yarılanma ömrünün uzun olması ve etkisinin uzun sürmesi, esas olarak, enterohepatik dolanıma girmesine bağlıdır. Dijitoksin zehirlenmesinde kolestiramin veya aktif kömür gibi barsakta dijitoksin ile kompleks yapıp onu tutan ilaçların ağızdan verilmesi eliminasyonu hızlandırır. Fenobarbital, fenitoin ve rifampin gibi karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen ilaçları kullananlarda, dijitoksin eliminasyonu hızlanmıştır. Böbrek yetmezliği dijitoksin'in eliminasyonunu etkilemez.

Hastaların çoğunda, **digoksin**'in % 80'inden fazlası değişmeden böbreklerden itrah edilmek suretiyle elimine edilir. Az sayıda hastada bu oranın düşük olduğu ve digoksin'in % 20-55 arasında değişen bir kısmının karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edildiği saptanmıştır. 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 klerensi**dir. Yaşlanma veya böbrek fonksiyon bozukluğu sonucu kreatinin klerensinin azaldığı durumlarda digoksin'in eliminasyonu yavaşlar ve eliminasyon yarılanma ömrü uzar. Serum kreatinin düzeyi iyi bir göstergе değildir; yaşlandıkça kreatinin klerensi giderek azaldığı halde, serum kreatinin düzeyi fazla değişmez. Çünkü yaşlılarda kreatinin itrahı azalırken, öte yandan sentezi de azalır. Yaşlılarda kan üre azotu ("BUN") böbreğin itrah fonksiyonunun ve dolayısıyla digoksin itrah hızının bir göstergesi olabilir. Şöyle ki kan üre azotunun yükseldiği oranda, digoksin itrahı azalır.

Kreatinin klerensindeki azalmaya göre digoksin dozunun azaltılması aşağıdaki şekilde yapılabilir:

Kreatinin klerensi	Günlük digoksin dozu
50-79 ml/dak	0.25 mg
26-49 ml/dak	0.1875 mg
10-25 ml/dak	0.125 mg

Kalp glikozidlerinin vücuttan eliminasyon hızları büyük farklılık gösterir. Dijitoksin gibi plazma proteinlerine fazla bağlanan glikozidlerin eliminasyon yarılanma ömrü uzundur. Dijitoksin için bu değer 7 gün, digoksin için ise 30 saattir. Bu iki glikozidin başlıca farmakokinetik özellikleri Tablo 42.3'te özetlenmiştir.

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.

Digoksin ve dijitoksinin dijitalleme ve idame dozları Tablo 42.4'te gösterilmiştir.

Dijitalleme için kullanılan doz, hastanın durumu acil tedavi gerektiriyorsa, i.v. yoldan yavaş (20 dakikada) injeksiyon suretiyle bir kezde bile verilebilir; fakat bu durumda genellikle bu dozun yarısının 3-4 saat ara ile iki kez verilmesi tavsiye edilir. Dijitalleme dozunu düzenli aralarla eşit bölümler halinde vermek suretiyle 24 saat içinde de dijitalleme yapılabilir. İdame dozu ağızdan uygulanır. Ağızdan verildiğinde yeterli derecede absorbe olmayan ve kısa etki süreli olan uvabain idame için kullanılmaz.

Hastanın durumu acil değilse, dijitallemenin 3-5 gün gibi nisbeten uzun bir süre içinde yapılması öngörülür; bu durumda toplam 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 (Tablo 42.4).

Bazı ülkelerde, klinik analiz olanakları yeterli olan hastanelerde ve polikliniklerde dozlamın ayarlanmasında **plazma ilaç düzeyi** ölçümlerinden, özel deyimiyle terapötik ilaç izlemeden (therapeutic drug monitoring, TDM) yararlanılır. Ancak bu ölçümler tek başlarına fazla anlamlı olmayabilir. Hipokalemi gibi kalbin dijitale karşı duyarlığını değiştiren faktörlerin ışığı altında değerlendirilmelidir. Ayrıca plazma düzeyi ile terapötik yanıt arasında sıkı bir ilişki olmaması sorun oluşturur. Nabız sayısındaki azalma dijital etkisinin derecesini izlemede iyi bir kılavuz sayılmaz. EKG'nin izlenmesi daha anlamlı ve oldukça pratik bir yaklaşımdır. P-R intervalindeki, ST segmentindeki ve T dalgasındaki değişiklikler dijital etkisinin başladığını ve sürdüğünü gösteren işaretlerdir. Bu ilaçların terapötik ve toksik plazma konsantrasyonları kısmen çakıştığı için, terapötik etki bigemini gibi görece selim sayılabilen aritmilerle elele gidebilir.

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

Kalbin dijitale duyarlığını etkileyen faktörler: Çeşitli faktörler direkt olarak veya ilacın farmakokinetiğini değiştirmek suretiyle myokardın dijitale duyarlığını azaltırlar ve çoğaltırlar. Bunlar Tablo 42.5'te özetlenmişlerdir. Burada ayrıca vurgulanması gereken faktörler yaş, hipokalemi ve hiperkalsemidir. **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 hücrelerindekl reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştırır ve bu durumda hücre-içi potasyum düzeyinin düşmesi myokard hücrelerini glikozidlere duyarlı kılar; ayrıca, hipokalemi, dijitalin bağlanma yeri (sodyum pompası) bakımından en zengin yapı olan iskelet kaslarının dijital bağlama kapasitesini azaltarak plazma düzeyini artırır. Bu durumda, dijitalin, kalp dokusunda reseptör-dışı bağlanma yerleri tarafından tutulması da azalır. Daha önce belirtilen farmakolojik etkileşme yanında, sözü edilen farmakokinetik etkileşme de hipokaleminin dijital etkinliğini ve toksisitesini artırmasına katkıda bulunur. Bu ilaçların belirli bir dozunun veya plazma düzeyinin toksisite potansiyeli sadece onun mutlak değeri üzerinden değil, fakat, daha önce değinildiği gibi, plazma potasyum düzeyinin ışığı altında değerlendirilmelidir. Örneğin kalemi normalse digoksinin toksik etkileri 2, hatta 3 ng/ml konsantrasyonunda başlar; eğer bu değer 1 ng/ml ise toksik etkiler görülmez. Eğer hipokalemi varsa 1 ng/ml'nin altındaki konsantrasyonlarda bile ciddi aritmiler ortaya çıkabilir. **Hipomagnezemi** de, hipokalemi gibi dijital toksisitesini artırır. Bunun özel bir önemi, hipokalemiye sıklıkla hipomagnezeminin eşlik etmesi ve böyle bir durum varsa hipomagnezemi düzeltilmediği sürece hipokaleminin potasyum ile tedaviye refrakter kalmasıdır.

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.

Kontrindikasyonları: Dijital tedavisinin mutlak kontrindikasyonlarının başında kalp blokları gelir. İkinci ve üçüncü derece kalp bloklarında dijital kullanılmamalıdır.

TABLO 42.4
Sık kullanılan kalp glikozidleri ile dijitalleme şemaları

Dijitalleme yolu ve süresi	Digoksin	Dijitoksin
i.v., Hızlı	0.75-1 mg, %5'lik 50 ml glukoz solüsyonu içinde en az 2 saat boyunca i.v. infüzyon	–
Oral, 24 sa*	İlk doz: 0.5 mg 8. sa : 0.25 mg 16. sa : 0.25 mg 24. sa : 025 mg Toplam: 1.25 mg	..... 0.6 mg ..... 0.3 mg ..... 0.2 mg ..... 0.1 mg Toplam: 1.2 mg
Oral, 48 sa	0.25 mg x 6 8 saat ara ile	0.2 mg x 6 8 saat ara ile
Oral, yavaş (idame dozu ile dijitalleme)	0.125-0.25 mg	0.1 mg/gün
Dijitallemenin aldığı süre	5-7 gün	10-14 gün
Mutad idame dozu (oral)	0.25-0.375 mg/gün[2]	0.1 mg/gün (veya gün aşırı) (gerekirse 0.2 mg)

1 24 sa (saat)'ten daha kısa sürede dijitalleme için metne bakınız.
2 Bunlar ortalama değerlerdir; gerçekte idame dozu günde 0.0625 mg'dan 0.5 mg'a kadar değişebilir; yaşlılarda ve böbrek yetmezliği olanlarda aralık 0.0625 - 0.25 mg'dır.

TABLO 42.5
Kalbin dijital glikozidlerinin pozitif inotrop terapötik ve aritmojenik etkilerine karşı duyarlığını etkileyen faktörler

	Genel hastalık halleri		Elektrolit bozuklukları
(+ +)	Kaşeksi (iskelet kasına bağlanma azalır)	(+ +)	Hipokalemi
(+ +)	Miksödem (eliminasyon yavaşlar)	(+ +)	Hiperkalsemi
(+ +)	Böbrek (digoksin için) ve karaciğer (dijitoksin için) yetmezliği	(+ +)	Hipomagnezemi
(- +)	Kor pulmonale	(+ +)	Hiponatremi
(- -)	Hipertiroidizm	(- -)	Hiperkalemi
		(- -)	Hipokalsemi
	Kalp hastalıkları		**Diğer ilaçlar**
(- +)	Akut myokard infarktusu	(+ +)	K+ kaybı yapan diüretikler
(- +)	Kronik myokard iskemisi	(+ +)	Kinidin ve diğer P-glikoprotein ve CYP3A4 inhibitörleri (digoksin için)
(- +)	Akut kardit	(- +)	Beta-blokörler (A-V blok)
	Yaş	(- -)	Fenobarbital, fenitoin rifampin, fenilbutazon ve diğer mikrozomal enzim indükleyiciler
(- +)	İhtiyarlık		
(- -)	Yenidoğan ve bebekler	(+ +)	Barsak mikroflorasını azaltan antimikrobikler

+ + Hem pozitif inotrop ve hem de aritmojenik etkiye duyarlık artar.
- + Pozitif inotrop etkiye duyarlık azalabilir, aritmojenik etkiye duyarlık artar.
- - Her iki tür etkiye de duyarlık azalır.

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 nisbi kontrindikasyondurlar; bu durumlarda dijitalin kalp debisini artırıcı yararlı etkisi azalmış, fakat zararlı aritmojenik etkisi artmıştır. Hasta sinus sendromu da dijitalleme için nisbi bir kontrindikasyondur.

BAŞLICA İLAÇLAR

Digoksin: D. lanata'dan elde edilen bir glikoziddir. Oral ve intravenöz yollardan verilir. Tablet şeklinde verilen dozu % 60-80 absorbe edilir. Etkisi görece çabuk başlar. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz, böbreklerden itrah edilir ve idrarda büyük bir kısmı değişmemiş olarak bulunur. Böbrek yetmezliği olgularında vücutta mutaddan yüksek konsantrasyona erişmesi ve kolayca intoksikasyon yapma olasılığı vardır. Bazı hastalar bu ilacı barsaktan düşük oranda absorbe ederler veya çabuk elimine ederler. Bu gibi kişiler ilacın etkisine karşı direnç gösterirler. Digoksin'in bir günde elimine edilen miktarı vücuttakinin % 35'i kadardır.

Bu ilaçla dijitalleme genellikle ağız yolundan veya i.v. yoldan yapılır. Dijitalleme ve idame dozları Tablo 42.4'te gösterilmiştir. Diğer dijital türlerine olduğu gibi bebekler digoksine de dirençlidirler. Erişkinlerde ortalama idame dozu vücut ağırlığının kilogramı başına hesaplandığında günde 3-5 µg/kg olduğu halde, aynı doz bebeklerde günde 10-25 µg/kg'dır. Digoksin'in absorpsiyonu her iki grupta da aynıdır; fakat dağılım hacmi bebeklerde erişkinlerdekinden daha büyüktür. Bebeklerde digoksinin myokard/plazma konsantrasyon oranı erişkinlerdekinden daha yüksek olduğu halde, onlar ilacın toksik tesirlerine erişkinlerden daha dayanıklıdırlar.

Dijitoksin: D. purpurea ve D. lanata'dan elde edilen, en lipofilik ve en uzun etkili dijital glikozididir. Mide-barsak kanalından % 90-100 oranında absorbe edilir.

Yapıca digoksine çok benzer; ondan C-12'de hidroksil grubu içermemesiyle ayrılır. Yani digoksin, 12-hidroksil dijitoksindir. Dijitoksinden karaciğerde oluşan metabolitlerden biri digoksindir.

Eliminasyon yarılanma ömrünün uzunluğu nedeniy-

le dijitoksin tedavisi altındaki hastalar idame dozunu almayı birkaç gün unutsalar bile, digoksin tedavisindeki durumun aksine, ilacın kan düzeyi belirgin derecede düşmez. Bu nedenle dijitoksin, hastane dışında uyuncu şüpheli hastalarda digoksine tercih edilir.

Lanatosid C (Cedilanid), Uvabain ve Asetildigoksin: Bunlara Kitabın 7. baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak.s. 1304).

YAN TESİRLERİ

Kalp glikozidlerinin kalp ile ilgili olan yan tesirleri esas itibariyle ilacın terapötik tesiri ile ilgili etkilerin şiddetlenmesinden ileri gelir. Terapötik indeksleri en küçük olan ilaçlardır. İnsanlarda letal doz kesin olarak bilinmez; ancak kedi ve köpek gibi kalp glikozidlerine duyarlık yönünden insana benzeyen deney hayvanlarında elde edilen sonuçlara bakarak, 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.** Kalp glikozidleri, tam bloka kadar giden her dereceden **A-V iletim bloku**na neden olurlar. Hastayı EKG ile izleme olanağı yoksa, nabız sayısının dakikada 60'ın altına düşmesinin A-V tam blok kanıtı olarak kabul edilmesi ihtiyatlı bir yaklaşım olur. Sinoatriyal düğüm bloku nadiren görülür. Bazen paroksismal atriyal taşikardi oluşur ve bu esnada A-V düğüm bloke edilmiş durumda olabilir.

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: (i) Chemoreceptor trigger zone'u uyardıkları için bulantı ve kusma yaparlar. Ayrıca iştahsızlık, bazen ishal ve karın ağrısı yapabilirler Glikozidlerin emetik etkisine duyarlık bakımından bireyler arasında fazla değişkenlik olduğu saptanmıştır. (ii) Görmenin netliğini azaltırlar. Koyu renkli cisimlerin etrafında beyaz bir hale görülmesine neden olurlar. Sarı ve yeşille ilgili diskromatopsi yapabilirler. (iii) Konfüzyon, deliryum ve halüsinasyonlar, nadiren konvülsiyonlar oluşturabilirler. Başağrısı, başdönmesi, nöraljik yüz ağrısı, uyuşukluk, yorgunluk, kırıklık ve paresteziler gibi çeşitli nöropsişik yan tesirlere neden olabilirler.

Bu sayılan tesirler, genellikle ilacın kalp üzerinde toksik etkiye yol açan doz düzeylerinde ortaya çıkarlar.

Ürtiker, diğer şekillerdeki cilt döküntüleri, eozinofili ve trombositopeni şeklinde alerjik reaksiyonları seyrek olarak meydana getirirler. Uzun süre dijital kullanan erkeklerde nadiren jinekomasti ve kadınlarda meme bezlerinde büyüme oluşur. Bunun, kalp glikozidlerinin hiç olmazsa bazı bireylerde, çok az da olsa, yapıca benzerleri olan estrojenik steroidlere dönüşmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. İki yıldan daha uzun bir süre dijital alan postmenopozal kadınların çoğunda vajinanın skuvamöz epitelinde, olgunlaşma hali oluşturdukları bildirilmiştir. Bu ilaçların hipofizde FSH salgılanmasını inhibe edebildikleri gösterilmiştir.

Kalp glikozidleri plasentadan fötal dolaşıma geçerler; fakat teratojen etkileri yoktur. Anne dolaşımından süte de geçerler; fakat bebekler bu ilaçlara dirençli oldukları için bir sorun ortaya çıkmaz.

Akut dijital zehirlenmesi: Kalp glikozidleri ile meydana gelen tehlikeli aritmilerin ve diğer akut intoksikasyon belirtilerinin tedavisi için şunlar yapılır. **(i)** İlaç kesilir. **(ii)** Mümkünse serum potasyum düzeyi ölçülür. Potasyum düzeyinin durumuna göre saptanacak bir dozda ağızdan ve acil durumlarda i.v. potasyum klorür verilir. K+ verilişi, hiperkalemi oluşmaması için dikkatli bir şekilde, EKG izlenerek ve kan düzeyi sık sık kontrol edilerek yapılmalıdır. Özellikle dijitale bağlı A-V iletim bozukluğu varsa çok dikkatli olunmalıdır; hiperkalemi, var olan iletim bozukluğunu ve kalbin diğer parametrelerini daha da bozabilir. İntravenöz potasyum klorür infüzyonu genellikle 20 mmol/saat hızında yapılır. Duruma göre toplam 40-100 mmol potasyum verilmesi gerekebilir. **(iii)** Antiaritmik olarak i.v. lidokain veya fenitoin uygulanır. Propranolol uygulanabilir; fakat bloku daha da artırma riski vardır. **(iv)** Dijitoksin enterohepatik siklusa uğradığı için bu ilaçla zehirlenenlerde yukarıdakilere yardımcı olarak ağızdan kolestiramin veya aktif kömür bulamacı verilerek ince barsaktaki ilacın reabsorpsiyonunun önlenmesi yararlı olur. **(v)** Antijenik taşıyıcı proteinlere hapten olarak digoksin eklemek suretiyle elde edilen antikorların **digoksine özgü Fab segmentleri,** digoksine ve dijitoksine karşı en güçlü antidottur; fakat pahalıdır. Bu antidot Avrupa ülkelerinde Digibind ve Digitalis-Antidot gibi adlarla pazarlanmıştır. 80 mg'lık tek dozu 1 mg digoksin ve dijitoksini nötralize eder. Yaşamı tehdit eden ağır zehirlenme hallerinde kullanılır.

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. Digoksin alan hastaların yaklaşık % 10 kadarı, digoksin'in barsakta Eubacterium lentum tarafından indirgenmesi sonucu oluşan inaktif digoksin metabolitlerini itrah ederler; bu bakteriyi öldüren antibakteriyel ilaçlarla tedavi digoksin'in eliminasyonunu yavaşlatır ve serum düzeyini yükseltebilir. Barsaktan absorpsiyon düzeyindeki diğer etkileşmelere s.533'te değinilmiştir.

KALP GLİKOZİDLERİNİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Kalp glikozidleri 200 yıldan beri konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlarla tedavi,esas olarak, tükenme durumuna gelmiş ve vücudun homeostaz mekanizmalaranının aktivasyonu sonucu devamlı stimülasyon altında bulunan kalbi ilaçla daha da stimüle etme şeklinde yorumlanabilir. Gerçi bu konunun başında belirtildiği gibi, dijitallerin yaptıkları stimulus "en fizyolojik" bir stimulus şeklinde nitelendirilebilir. Buna rağmen belirtilen durumda myokardın stimüle edilmesinin uzun vadedeki yararı tıp çevrelerinde eskiden beri tartışılan bir konudur. Dijitalle tedaviyi kuşku ile karşılayanların bu tutumunu destekleyen bir bulgu, normal sinus ritmini sürdüren yetmezlikli bir kalpte başlangıçta dijitalleme ile alınan yüz güldürücü sonucun tedavi uzun sürdüğü takdirde giderek azalmasıdır. Bunun nedeninin, kompansasyon için sempatoadrenal ve renin-anjiotensin-aldosteron sisteminde oluşan aşırı etkinliğe bağlı aşırı hemodinamik yük altında uzun süredir çalışan ve "aşırı yükleme kardiyomyopatisi" (overload cardiomyopathy) sonucu (Tablo 42.1) hücreleri zedelenmiş ve kısmen ölmüş olan myokardı ilaçla daha da kamçılamanın, kardiyomyopatiyi daha da artırması olduğu ileri sürülmüştür. Kronik konjestif yetmezlikte sistolik disfonksiyona ilave olarak diyastolik disfonksiyon gelişmesi ve dijital tarafından bunun olumlu yönde değiştirilememesi de dijitalin tedavideki başarısını kısıtlar. Ancak, son birkaç yıl içinde sonuçlanan kontrollu klinik denemeler, dijital'in kalbin sistolik fonksiyonu bozulmuş ve sinüs ritmi normal olan hastalarda kalp fonksiyonunu ve ekzersize toleransı düzelttiğini kanıtlamıştır.

Yan tesirleri görece az olan furosemid gibi **güçlü diüretiklerin ortaya çıkması, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi** ve **kalp yetmezliğinin vasodilatör 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 kalp glikozidleri, eski önemlerini halen de korumaktadır.

Kalp glikozidlerinin terapötik etkinlik 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. Ancak uzun vadedeki prognoz ve özellikle mortalite bakımından yararlarının derecesi yeterince kanıtlanmamıştır. Normal sinus ritmi bulunan hastalarda yarar dereceleri nisbeten düşüktür. Yukarıda belirtilen durumlarda güçlü diüretik ilaçlarla yapılan kronik tedavi de, konjestiyon ve sistemik ödemi azaltabilir,fakat zamanla hiperaldosteronizm ve kardiyak kaşeksi gibi ciddi komplikasyonlara neden olur. Yetmezlik tedavisinde bu iki tür ilaç birlikte kullanılırlar; daima hatırda tutulması gereken nokta, diüretiğin hipokalemi yaparak kalbi dijitale duyarlı kılabilmesi ve dijital intoksikasyonuna yol açabilmesidir.

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 ventrikülde-ki 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 cevap verir; fakat hastalık ilerlemişse, myokarddaki zedelenme artacağı için bunun tersi ortaya çıkabilir. Sinus ritmini sürdüren kronik kalp yetmezliği hastalarında tek başına diüretik ilaçla yapılan tedaviye yeterli bir cevap alınamayabilir.

tal tedavisine başlanabilir. **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.

Akut sol ventrikül yetmezliğinde parenteral olarak güçlü diüretiklerden birinin verilmesi, vazodilatörlerle tedaviye başlanılması ve böylece sol ventrikül üzerindeki yükün azaltılması en başta gelen yaklaşımdır. Bu indikasyonda kullanılan morfin'in, kısmen periferde vazodilatasyon yaparak solunum güçlüğünü hafiflettiği sanılmaktadır. Bunlara yeterli cevap alınmazsa dijital uygulanır. **Aorta kapakçığındaki darlığa** bağlı yetmezlikte dijitalleme ilk uygulanması gereken tedavi yöntemidir; kapakçıkta **yetersizlik varsa** regürjitasyonu azaltan vazodilatör ilaçlarla daha iyi sonuç alınabilir. Aynı şekilde **inoperabl mitral yetmezliğinde** özellikle başlangıçta vazodilatör tedavi tercih edilir. **Mitral stenozunda** her ne kadar pülmoner bir konjestiyon varsa da gerçekte ventrikül myokardı iflas etmiş değildir; başka bir deyişle yetmezlik sol atriyum düzeyindedir ve mitral stenozuna çoğu kez **atriyum fibrilasyonu eşlik eder**. Bu durumda fibrilasyon olsun veya olmasın dijitalleme yapılır. Şöyle ki, fibrilasyon varsa dijital ventikül atış hızını yavaşlatır ve diyastolda daha iyi dolmasını sağlayarak onun verimli çalışmasını sağlar. Fibrilasyon yoksa dijitallemenin, ani fibrilasyon oluşmasını ve onun sol ventrikül fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkisini önleme bakımından yararı olur. Kalp glikozidlerinin nadiren atriyum fibrilasyonunu normal sinus ritmine çevirdiği görülmüştür. Atriyum fibrilasyonunun hipertiroidizme bağlı olduğu olgular dijital etkisine karşı dirençlidirler; bunlarda, ilave olarak propranolol veya diğer bir beta-blokör verilerek ventrikülü yavaşlatıcı etkiyi pekiştirmek gerekebilir.

Aşağıda sayılan düşük debili yetmezlik durumları dijital tedavisine **iyi yanıt vermezler :** (i) Kronik perikardite bağlı düşük debili yetmezlik. (ii) Myokardda yaygın dejenerasyonla birlikte olan difteri veya kimyasal zehirlere bağlı toksik myokarditler. (iii) Romatizmal kardit ve diğer tür akut myokarditlere bağlı yetmezlikler. (iv) Kardiyojenik şok.

Kalp glikozidleri ventrikülün diyastolik disfonksiyonuna bağlı yetmezlik durumlarında, yeterli terapötik etkililik göstermezler. Diyastolik disfonksiyon durumunda kalp glikozidleri ve diğer pozitif inotropik etkili ilaçlar semptomları daha da kötüleştirebilir. Ayrıca; **çoğu zaman normal sol ventrikül fonksiyonu bozulmadığı halde kalp yetmezliği sendromu belirtilerinin ortaya çıktığı ve bazılarında kalp debisinin artmış olduğu aşağıdaki durumlarda da kalp glikozidleri yeterli terapötik etkinlik göstermezler :** mitral yetmezliği (mitral regurjitasyon), aorta kapağı yetmezliği (aortik regurjitasyon), kronik anemi, beriberi, arteriyovenöz fistül, Paget hastalığı, tirotoksikoz, konjenital kalp defektlerinin çeşitli tipleri.

Kronik akciğer hastalıklarına bağlı olarak gelişen ve **kor pulmonale denilen sağ kalp yetmezliğinde de dijital tedavisi genellikle başarılı olmaz.** Bu durumdaki hastaların çoğunda hastalığın ileri dönemine kadar kalp debisi normal kalır ve sağ ventrikülün dolma basıncı pek yükselmez. Ayrıca, özellikle akut solunum yetmezliği nöbetleri sırasında, hipoksiye bağlı olarak sempatik hiperaktivite gelişmesi ve ikincil asidoz ve elektrolit bozuklukları nedeniyle, kalp glikozidleri sıklıkla aritmi oluştururlar. Kor pulmonale'de diüretik tedavisi yapılır ve gerekirse vazodilatör tedavi denenir. Bunlarla iyi sonuç alınamazsa dijitalleme yapılabilir.

Akut myokard infarktüsü 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. Bu durumda zaten verilmesi gereken ADE inhibitörlerle ve tiazidler ve furosemid gibi güçlü diüretiklerle, gerekirse ve dikkatli kullanmak koşuluyla vazodilatör ilaçlarla tedavi yapılır. İnfarktuslu myokard dijitale normal ventrikül kadar fazla yanıt vermez; ayrıca bu durumda aritmi oluşması olasılığı artar. Sözkonusu durumda konjestif kalp yetmezliği hayatı tehdit edecek kadar ciddi ise ve yukarıda sayılan ilaçlara yanıt vermiyorsa akut dijitalleme denenebilir. Atriyum fibrilasyonu gelişmiş, ventrikül atışı hızlanmış ve aradan fazla bir zaman geçmemişse kardiyoversiyon veya verapamil uygulanması, bunlara yanıt alınmadığı taktirde dijital uygulanması gerekir. Myokard infarktusunun akut döneminden sonra devam eden konjestif yetmezliğin tedavisinde dijitalin yeri tartışmalıdır; ancak diüretiklere, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine ve vazodilatörlere yeterli yanıt vermeyen olgularda dijital denenebilir.

Uzun süreden beri koroner kalp hastalığı bulunan hastalarda kronik iskeminin veya geçirilmiş infarktusun myokardda yaptığı zedelenme nedeniyle kalbin dijitale yanıt verme yeteneği azalmış olabilir. Bu gibi kimselerde kalp yetmezliğine karşı profilaktik olarak dijitalleme yapılmamalıdır. Ancak beta-blokör ilaçlar ile antianginal profilaksi yapılacaksa ve kalp yetmezliği eğilimi varsa bu ilaçlarla kombine olarak, onların negatif inotrop etkisini engellemek için dijital uygulanabilir.

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.

II. Diüretikler

Diüretik ilaçlar, nefronların belirli segmentlerinde Na^+ ve su reabsorpsiyonunu inhibe ederek böbreklerden su ve tuz kaybını artıran ilaçlardır (bak. 53. Konu). Daha önce açıklanan nedenlerle konjestif kalp yetmezliği sırasında meydana gelen ödemi ortadan kaldırmak veya ortaya çıkmasını önlemek amacıyla bu sendromun tedavisi için diğer tür ilaçlar yanında sık olarak kullanılırlar. Hipervolemiyi düzeltip kalbin preşarjını azaltırlar ve 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.

Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde, başlangıçta, etkinlikleri orta derecede olan **tiazid veya tiazid-benzeri diüretikler** (hidroklorotiazid, mefrusid, klortalidon ve benzerleri gibi) tercih edilir. Aldosteron antagonisti olan **spironolakton** ile veya bazen amilorid, spironolakton veya triamteren ile kombine olarak kullanılırlar; bunlar tiazidlerin ve benzerlerinin diüretik etkilerini potansiyalize ederler ve onların hipokalemi yapmasını engelleyebilirler. Hastanın glomerüler filtrasyon hızını 30 ml/dak'ın altına düşürecek derecede fazla böbrek fonksiyon azalması varsa; tiazidler ve benzerleri yeterli derecede diürez yapamazlar. Bu nedenle ağır konjestif kalp yetmezliği halinde onlar yerine en güçlü diüretikler olan **furosemid ve benzeri kıvrım diüretikleri** kullanılır. **Metolazon** adlı tiazid-benzeri diüretik ilaç, bu durumda etkili olan bir uzun etki süreli diüretik ise de Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Sayılan diüretiklere refrakter olgularda kıvrım diüretiği ve tiazid veya tiazid-benzeri diüretik **kombinasyonu** denenebilir. Ancak, bu durumda belirgin bir hipokaleminin eşlik ettiği sekonder aldosteronizm olasılığı artar; bu potansiyel durum potasyum tutucu bir diüretik olan amilorid (günde 5 mg p.o.) ile düzeltilebilir (Francis ve Cohn, 1990).

III. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Reseptör Blokörleri

Kaptopril, enalapril, lisinopril, benazepril, silazapril, perindopril, ramipril, kinapril ve trandolapril gibi anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ağızdan verilmek suretiyle dijital ve diüretiklere yardımcı olarak 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 **anjiyotensin reseptör blokörleri** (bak. 38. Konu) halen konjestif kalp yetmezliğinde denenmektedir.

ADE inhibitörleri, kronik konjestif kalp yetmezliği sırasında gelişen renin-anjiotensin-aldosteron sistemi hiperaktivitesini, anjiotensin II oluşumunu azaltarak düzeltirler. Kalbin post-şarjını, sol ventrikülün dolma basıncını ve böylece preşarjını azaltırlar; ancak kalp debisi ve ejeksiyon fraksiyonu üzerinde yaptıkları artma orta derecededir. Ekzersize toleransı artırırlar ve solunum zorluğunu düzeltirler. Hastaneye yatırma gereksinimini azaltırlar. Kompleks ventriküler aritmilerin sıklığını azaltabilirler. Myokard ve arteriyol çeperinde, hipertansiyon ve konjestif yetmezliğe bağlı olarak gelişen hipertrofiyi düzeltebildikleri deney hayvanlarında gösterilmiştir. Çeşitli ADE inhibitörlerine ve farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerine 38. ve 88. Konularda değinilmiştir.

CONSENSUS I incelemesinde, mutad dijital ve diüretik tedavisine ilave olarak alınan enalapril'in; mortalitesi en yüksek (ilk yılda % 36) olan ağır (NYHA sınıf IV) olgularda mortaliteyi 6 aylık bir süre için % 40 oranında azalttığı bulunmuştur. "Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)" ve "Survival and Left Ventricular Enlargement (SAVE)" incelemelerinde, 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)" incelemesinde enalapril ile tedavinin, hidralazin ve organik nitrat gibi non-spesifik 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.

İstirahat halinde semptom vermeyen başlangıç (sınıf I) olgularda tek başlarına (monoterapi) bir yararlarının olduğu gösterilememiştir; hatta ufak çapta yapılan bir kontrollu incelemede tek başlarına yetersiz bulunmuşlardır. Ayrıca, bu tür olgularda genelde ilaçla tedavinin yararı tartışmalıdır. Yukarıda belirtildiği gibi bütün olgularda dijital + diüretik tedavisine ilave olarak kullanılabilirler. Ancak ağır olmayan olgularda bir kontrindikasyon yoksa, sadece diüretiklerle kombine edilerek dijitalsiz kullanılabilirler. Yukarıda belirtildiği gibi, ADE inhibitörleri yetmezlikli hastada ömrü uzatır. Ancak, bu ilaçları ve diüretikleri almakta olan hastalarda digoksin eklen-

mesinin ilave bir yarar sağlayıp sağlamadığı çoğu hafif ve orta kalp yetmezlikli olan 6800 hastada plasebo kontrollu olarak incelenmiş ve tüm kardiyak nedenlere bağlı mortalitenin ADE inhibitörü + plasebo alan gruptakinden daha az olmadığı bulunmuştur (Digitalis Investigation Group, 1997). Ancak 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** anjiotensin oluşumunu azaltmalarından doğan **çeşitli temel etkilerinin rolü** vardır. Arteriyolleri ve daha az derecede olmak üzere venülleri genişlettiklerinden kalbin hem postşarjını ve hem de preşarjını azaltırlar. Anjiotensinin sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesi üzerindeki fasilitatör etkisinin ve vazopresin salıverici etkisinin kısmen ortadan kalkması da **vazodilatör etki**ye katkıda bulunabilir. Pulmoner veç basıncını düşürürler. Ayrıca aldosteron salgılanmasını azaltmak, konjestif kalp yetmezliği olgularının büyükçe bir bölümünde gelişen sekonder aldosteronizmi düzelmek ve renal kan akımını artırmak suretiyle **indirekt diüretik ve natriüretik etki** yaparlar; hipervolemiyi azaltırlar. Yetmezlikli hastalarda kalp debisini artırırlar; hipotansiyona bağlı refleks taşikardi yapmazlar. İkili çarpımı (kan basıncı x kalp hızı) azaltarak, nisbi olarak tükenmiş ve iskemik durumdaki kalbin oksijen gereksinimini azaltırlar. Hastanın ekzersiz kapasitesini artırırlar. Böbrek kan akımını artırmalarına karşın glomerüler filtrasyon hızını, bazen azaltabilirler. 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.

Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda özellikle hacim deplesyonu ve hiponatremi varsa, ADE inhibitörlerinin ilk dozu aşırı hipotansiyon yapabilir; **diüretik almakta olan hastalarda** bu olay daha belirgin olur. Onun için ilk doz düşük tutulmalı,hasta gözetime alınmalı ve diüretik ilaç almakta ise, 1-2 gün önce kesilmelidir. İki gün içinde doz artırılır ve daha sonra diüretiğe yeniden başlanabilir. Bu ilaçların konjestif kalp yetmezliği olgularında klasik vazodilatörlere ve diüretiklere göre bir üstünlüğü, **böbrek kan akımını ve fonksiyonunu genellikle bozmamalarıdır**; aksine böbrek kan akımını ve böbrek fonksiyonunu düzeltme eğilimi gösterirler. 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.

Aspirin ve benzeri prostaglandin sentez inhibitörleri ADE inhibitörlerinin konjestif kalp yetmezliğindeki yararını azaltırlar, mortalite ve morbiditeyi artırabilirler. Bu nedenle söz konusu hastalarda antitrombositik tedavi gerektiğinde aspirin pek tavsiye edilmez.

Losartan, valsartan vb. **anjiotensin reseptör blokörleri** ile halen kısıtlı sayıda deneme yapılmıştır. 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 ön bulguları da bunu doğrulamaktadır. Anjiotensin reseptör blokörleri **halen kalp yetmezliğinde indikasyon almamış**tır. Bu grup ilaçlara 38. Konuda değinilmiştir.

IV. 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; total periferik damar rezistansını artırır. Son olay iki nedenle sakıncalı bir durumdur: zaten azalmış olan kalp debisinin artırılmasını engeller ve ayrıca yorgun olan kalbin işini çoğaltır. Başka bir deyişle vücudun kronik konjestif kalp yetmezliğinde, 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 tedavisi**nde de yararlıdırlar.

Vazodilatör ilaçların hepsi az veya çok, arteriyoller dilatasyon yaparlar ve böylece periferik damar rezistansını ve kalbin **postşarjını** ("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 preşarjını ("preload") ve dolayısıyla ventrikküllerin diyastolik hacmini ve dolma basıncını da düşürürler. Hidralazin esas olarak arteriyol dilatasyonu yapar ve venüllere pek dokunmaz.

Periferik damar rezistansını düşürmek suretiyle vazodilatör ilaçlar, kalbin postşarjının 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 rezistansı, P'yi etkileyerek sistolik impedansı değiştirir.

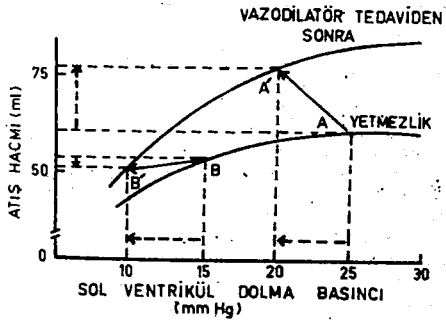
Arteriyel basınç azalmasının ejeksiyonla ilgili fizyolojik parametrelere etkisi: Sistolik impedans azalmasının, deneysel kalp-akciğer preparatlarında sol ventrikül fonksiyonuna ilişkin Starling eğrisini dijitalin yaptığına benzer bir şekilde sola ve yukarı kaydırdığı gösterilmiştir (Şekil 42.7). Böylece 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 rağmen) elde edilmektedir. (Şekil 42.7'de 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 42.7'de 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 basıncını 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 ventrikülün basınç-hacim kangalı üzerindeki olumlu etkisi, Şekil 42.3'te dijital için gösterilene benzer.

İLAÇLAR VE KULLANILIŞLARI

Konjestif kalp yetmezliğinin bazı şekillerinde vazodilatörler, tek başlarına veya sıklıkla diüretiklerle kombine olarak ve **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 preşarjı ve hem de postşarjı düşürür; nitrogliserin infüzyon hızı düşükse sadece venülleri genişletir ve preşarjda azalma yapar; infüzyon hızı artırıldığında nitroprusiyatinkine benzer etki yapar.

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



Şekil 42.7. Sol ventrikülün dolma basıncı ile atış hacmi arasındaki ilişki şeklinde gösterilen Starling eğrisinin vazodilatör ilaçlarla yapılan tedavi sonucu değişmesi (alttaki eğri tedaviden önceki, üstteki 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).

pre- ve post-şarjının 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.

TABLO 42.7
Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan vazodilatör ilaçlar

Grup	İlaç	Dozlama
A. AĞIZDAN UYGULANANLAR (Kronik uygulama için kullanılırlar)		
Postşarjı azaltanlar	Hidralazin	100–300 mg p.o., günde 3–4 kezde
	Nifedipin (bunun yerine diğer dihidropiridin türevleri de kullanılabilir)	10 mg p.o., günde 2–3 kez (akut akciğer ödemi varsa sublingual)
	Fentolamin	50 mg p.o., günde 4–6 kez
Preşarjı azaltanlar	İzosorbid dinitrat	20–40 mg p.o, 4 saatte bir veya 80 mg p.o., günde 4 kez veya akut akciğer ödeminde 10 mg sublingual, 2–3 saatte bir
	Nitrogliserin[2]	0.6–2.4 mg sublingual, 5–10 dakikada bir (akut akciğer ödeminde) veya kronik olarak 20–60 mg/gün (flaster şeklinde)
Pre- ve postşarjı azaltanlar[5]	Prazosin Hidralazin + izosorbid dinitrat	1–10 mg p.o., günde 3 kez[6] Yukarıdaki dozlarda
B. İNTRAVENÖZ UYGULANANLAR (Akut durumlarda ve genellikle kısa süreli uygulanırlar)		
Pre- ve postşarjı azaltanlar	Sodyum nitroprusiat[1]	0.5–3 mg/kg/dak i.v. infüzyon
	Nitrogliserin[2]	Başlangıçta 5 µg/dak, yeterli cevap alınana kadar 3–5 dak'da bir 5–20 µg/dak'lık artmalarla infüzyon hızı 200 µg/dak'a kadar yükseltilebilir.
	Fentolamin	5–30 µg/kg/dak. i.v. infüzyon
Pozitif inotrop ve vazodilatör etkili sempatomimetikler[3]	Dopamin[4]	0.5–10 µg/kg/dak. i.v. infüzyon
	Dobutamin	2.5–10 µg/kg/dak. i.v. infüzyon
	Salbutamol	0.1–0.5 µg/kg/dak. i.v. infüzyon
	Dopeksamin	0.5–6 µg/kg/dak i.v. infüzyon
Pozitif inotrop ve vazodilatör ilaçlarla kombine tedavi	Dopamin veya dobutamin + sodyum nitroprusiat	Her birinin dozu yukardakiler gibi
	Digoksin + sodyum nitroprusiat	Digoksin 0.5 mg i.v. injeksiyon ve nitroprusiat yukardaki gibi i.v. infüzyon

1. Sodyum nitroprusiat'ın farmakolojisine ve uygulanmasına 38. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.
2. Nitrogliserin, günde 60 mg'a kadar varabilen bir dozda TTS (flaster) şeklinde verilebilir; bu, i.v. infüzyona eşdeğer bir uygulamadır. Ağızdan veya flaster şeklinde verilen dozlarda ve i.v. infüzyon hızı düşükse sadece venülleri genişletir ve preşarjı düşürür.
3. Sempatomimetik ilaçlarla ilgili ayrıntılı bilgi 2. Cilt 73. Konuda verilmiştir.
4. Akut myokard infarktusuna bağlı akut konjestif yetmezlikte, yetmezlik ciddi ise denenebilir.
5. Kronik konjestif kalp yetmezliğinde vazodilatör tedavi için bu tür ilaçlar, sadece postşarjı ve/veya preşarjı azaltan ilaçlara tercih edilirler.
6. Başlangıçta doz yüksekse senkop yapabilir.

Bir süre vazodilatörler ve diüretiklerle tedavi edilen hastalarda düzelme sürdürülemezse tedavi rejimine dijital de eklenir. Ayrıca başlangıçtan beri dijitalle tedavi edilen hastalarda dijitale karşı refrakterlik geliştiğinde ona ilave olarak kullanılabilirler ve yeniden düzelme yapabilirler.

Kronik konjestif kalp yetmezliği tedavisi için vazodilatörler ağız yolundan kullanılırlar; dozlamları Tablo 42.7.A'da gösterilmiştir. Bundan önceki kısımlardan birinde sunulan **anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri** ve **anjiotensin reseptör blokörleri** 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. İlginç olarak, prazosin (20 mg/gün) alan grupta ejeksiyon fraksiyonu ve mortalitedeki değişme plasebo grubununkinden farklı olmamıştır. Bütün gruplardaki hastalar sözü edilen ilaçlar yanında diüretik ve digoksin kombinasyonu almışlardır.

Vazodilatör ve/veya pozitif inotropik sempatomimetik ilaçlarla tedavi: Akut konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan **beta-mimetik tipteki sempatomimetik ilaçlar,** vazodilatör etkileri yanında **pozitif inotropik** etki de gösterirler ve böylece düşük olan kalp debisini ikili bir mekanizma ile artırırlar. Genellikle tek başlarına kullanılırlar; kalp debisinin ileri derecede düşük olduğu durumlarda ise diğer vazodilatörlerle kombine şekilde uygulanırlar. Refrakter akut konjestif kalp yetmezliği olgularında kısa-süreli olarak denenmişler ve başarılı bulunmuşlardır. Bu ilaçlar **dopamin, dobutamin, dopeksamin** (bak. 73. Konu) ve **salbutamol**'dur. **Dopamin,** i.v. infüzyonla uygulanır; uygun dozlarda (Tablo 42.7) kalpteki β_1-reseptörleri aktive ederek kalbin kontraktilitesini artırır; ayrıca periferik vasküler etkisiyle vazodilatasyon yapar. Ancak kronik konjestif kalp yetmezliğinde, sempatoadrenal hiperaktivite nedeniyle kalpte beta-reseptörler azalmıştır (down-regulation); bu nedenle beta-mimetik ilaçlara verilen cevapta azalma olabilir. **Dobutamin** β_1-reseptörlere selektif etki yapan beta-mimetik bir ilaçtır; i.v. infüzyonla uygulanır. Bu ilaca ileride ayrıntılı olarak değinilmiştir. Dopeksamin, damarlarda dopamin D_1 reseptörleri ile β_2-adrenerjik reseptörleri aktive ederek vazodilatasyon yapar kalp cerrahisi sırasında gelişen akut yetmezlikte ve kronik konjestif kalp yetmezliğinin akut hecmelerinde i.v. infüzyonla 0.5-6 µg/dakika hızında kullanılır. Kardiyostimülan etki yapan bütün bu ilaçların ortak yanı, myokard kontraktilitesini artırmaları yanında, atış hızında sadece hafif yükselme yapmalarıdır. **Salbutamol,** β_2-adrenerjik reseptörleri selektif olarak aktive eden vazodilatör bir ilaçtır. Direkt vazodilatör etkili, selektif olmayan bir beta-blokör olan **karvedilol** ağır konjestif kalp yetmezliğinde ek ilaç olarak kullanılabilir. Bu ilaca aşağıda ayrıca değinilmiştir.

Sözkonusu tüm vazodilatör ilaçların diğer farmakodinamik etkileri, yan tesirleri ve diğer farmakolojik özellikleri antihipertansif ilaçlar, antianginal ilaçlar, sempatomimetik ilaçlar ve alfa-blokörler ile ilgili konularda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Uygulama: Bu ilaçlar **akut konjestif kalp yetmezliğinde,** genellikle i.v. infüzyon şeklinde uygulanırlar; infüzyon duruma göre birkaç gün sürebilir. Dozları Tablo 42.7'de gösterilmiştir. 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 (bak. 38. Konu).

Konjestif kalp yetmezliğinin **kronik tedavisi** için ağız yolundan kullanılan vazodilatörler tercih edilir. Bunların başlıcaları hidralazin, nifedipin, prazosin ve izosorbid dinitrattır. Ayrıca günde 60 mg'a kadar varabilen dozda nitrogliserin, TTS (flaster) şeklinde uygulanabilir. Prazosin'in başlangıçta birden yüksek doza verilmesi ileri derecede hipotansiyon ve buna bağlı senkopa neden olur. Prazosin'in,nitratların ve sempatomimetik vazodilatörlerin devamlı olarak kullanılmasıyla hipotansif etkilerine karşı kısmi bir tolerans gelişebileceği hatırda tutulmalıdır.

Karvedilol: Hem direkt ve hem de selektif α_1-adrenerjik reseptör blokörü olmasına bağlı vazodilatör etkisi bulunan 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 ADE inhibitörü, digoksin ve diüretiklere ek olarak kullanılır. Terapötik etkinliği esas olarak beta-blokör etkisine ve vazodilatör etkisine bağlıdır. Halen ağır yetmezlik olgularında (COPERNICUS Denemesi) ve ayrıca başka bir çalışmada mortalitede ADE inhibitörlerine ek bir azalma yapıp yapmadığı bakımından (CAPRICORN Çalışması) incelenmektedir. Bu ilaç antihipertansif ve antianginal olarak da kullanılır (bak. 38. Konu).

Orta şiddetteki (NYHA II ve III sınıfı) konjestif kalp yetmezliğinde ağızdan başlangıçta günde 2 kez 3.125 mg verilip en az iki haftalık aralarla dozu ikiye katlayarak günde 50 mg'a kadar verilebilir. Postüral hipotansiyon, başağrısı, bradikardi, A-V blok, impotens, periferik ödem ve uyku bozukluğu yapabilir.

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 ksamoterol ve dobutamin'e aşağıda değinilmiştir. Vazodilatör etkinlikleri belirgin olan diğer beta-adrenerjik agonistlere ve dopamin'e vazodilatör tedavisi ile ilgili bölümde değinilmiştir.

Fosfodiesteraz İnhibitörü Kardiyotonik İlaçlar

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 inhibitörüdür; özellikle **fosfodiesteraz tip III** (FDE III) 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. Vazodilatördür. Konjestif kalp yetmeliğinde eksersize 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 cevap 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 dakika) i.v. injeksiyonla 50 µg/kg verilir; sonra 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 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.

Dobutamin

Kalpteki β_1-adrenerjik reseptörleri selektif olarak aktive ederek pozitif inotropik etki yapan bir katekolamin türevidir. Farmakolojik özelliklerine 73. Konuda değinilmiştir.

Dobutamin özellikle, akut myokard infarktusu, kardiyomyopatiler kardiyojenik ve septik şok ve kalp cerrahisi sırasında ortaya çıkan **akut konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde** kullanılır. Başlangıçta 2-5 µg/kg/dak hızında i.v. infüze edilir.Kalp debisini yeterli derecede artıramadı ise infüzyon hızı, 30 dakikada bir basamaklı olarak artırılarak 20 µg/kg/dak tavanına kadar çıkarılabilir. Taşikardi, aritmiler, başağrısı, bulantı ve tremor gibi yan tesirler dozun artırılmasını engelleyebilir. **Sodyum nitroprusiat ile** sıklıkla kombine edilerek kullanılır; böylece vazodilatör etki ile birlikte myokard kontraktilitesinde artma elde edilir. Dobutamin akut konjestif yetmezlikte ve kronik yetmezliğin ağır şekillerinde kısa süreli infüzyon (48-72 saatlik devamlı infüzyon) suretiyle yoğun bir şekilde incelenmiş ve yararlı bulunmuştur. Ağır kronik yetmezlikte yaptığı düzelme bazen haftalarca devam edebilir. Uygulama 72 saatin ötesine uzatıldığı takdirde, bazı hastalarda tolerans başladığı görülmüştür. Dobutamin atriyoventriküler iletimi artırdığından, hastada atriyum flater veya fibrilasyonu varsa bunların durumunu kötüleştirebilir.

VI. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokörleri

Beta-blokörler konjestif kalp yetmezliğinde kural olarak kontrindikedirler. Ancak 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 **kardiyoselektif etkili** bisoprolol, karvedilol ve yavaş-salan ve metoprolol 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 ile diüretiklere ek olarak 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.

Bu nedenle sistolik ventrikül disfonksiyonuna bağlı, hafif veya orta derecedeki (ejeksiyon fraksiyonu<%35), stabil seyreden ADE inhibitörlerine diüretiklere yeterli yanıt vermeyen konjestif kalp yetmezliği hastalarında, özellikle myokard iskemisi de varsa, adıgeçen kardiyoselektif beta-blokörler, birinci sıra ilaçlara ek olarak ve düşük dozlarda başlayıp duruma göre artırarak kullanılır. Bu uygulama uzmanlaşmış hekimlerce yapılmalıdır.

Beta-blokörlerin konjestif kalp yetmezliğini düzeltebilmelerinin hücresel ve moleküler ve farmakodinamik düzeydeki mekanizmaları son yıllarda kısmen deney hayvanları üzerindeki denemelerle aydınlatılmaya başlanmıştır. Başlıca mekanizmalar şunlardır: (i) Aşırı sempatik stimülasyona ve yetmezlik halindeki myokarddaki kolaylaştırıcı faktörlere bağlı olarak öldürücü olabilen, tehlikeli ventriküler aritmilerin önlenmesi. ii) Myokard dokusunda kalp yetmezliği oluşması sırasında gelişen ve ventrikül gelişmesine yol açan yeniden yapılanma (remodelling)'in önlenmesi ve ventrikül hacminin küçültülebilmesi. iii) Myokard hücrelerinde enerji üretilmesindeki bozukluğu düzeltmeleri ve oksidatif stresi azaltmaları.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

A. KALP GLİKOZİDLERİ

1. Digoksin müstahzarları:

- Digoxin Tablet (Novartis): 0.25 mg'lık tablet. 50 Tablet-kutu.
- Digoxin Damla (Novartis): 0.5 mg/ml'lik oral solüsyon (30 damla = 0.5 mg). 30 ml/şişe.
- Digoxin Ampul (Novartis): 0.5 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Digoxin Nativelle Tablet (Adilna-Sanovel): 0.25 mg'lık tablet. 40 tablet/kutu.
- Lanoxin Tablet ve PG tablet (Glaxo Wellcome): Sırasıyla 0.25 mg ve 0.05 mg digoksin içeren tabletler. 100 Tablet/şişe (ikisi de).
- Lanoxin Elixir (GlaxoSmithKline): Mililitrede 0.05 mg digoksin içeren eliksir. 60 ml/şişe.

2. Dijitoksin müstahzarları:

- Digitoxin (Novartis): 0.1 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
- Digimerck (Santa Farma): 0.1 mg'lık tablet. 40 Tablet/kutu.

3. Dijital antidotu müstahzarları:

- Digitalis-Antidot, B.M. (Boehringer Mannheim, Almanya): Kuru toz halinde 80 mg koyun kaynaklı digoksine-özgü antikor Fab segmenti içeren viyal. 1 Viyal ve 6 Viyal/kutu (i.v. injekte edilir).

B. VAZODİLATÖRLER

1. Dopamin müstahzarları:

- Giludop 50 (Dr. F. Frik): 50 mg/5 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu (i.v. infüzyon için).
- Giludop 200 (Dr. F. Frik): 200 mg/10 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu (i.v. infüzyon için).

2. Dobutamin müstahzarları:

- Dobutrex (M. Nevzat): 250 mg kuru madde içeren viyal. 1 Viyal/kutu (i.v. infüzyon için).

3. Salbutamol müstahzarları:

- Ventolin Tablet (GlaxoSmithKline): 2 mg'lık ve 4 mg'lık tabletler. 100 Tablet/kutu.
- Ventolin Şurup (GlaxoSmithKline): 2 mg/5 ml'lik şurup 150 ml/şişe.
- Ventolin Ampul (GlaxoSmithKline): 0.05 mg/1 ml'lik ve 0.25 mg/5 ml'lik ampuller, 5 Ampul/kutu (0.05 mg'lik ampul) ve 10 Ampul/kutu (0.25 mg'lik ampul) (i.v. infüzyonla uygulanır).

4. İzoprenalin (isoproterenol) müstahzarları:

- Aludrin-Ampullen (Boehringer, Almanya): 0.2 mg/ml'lik ampul.
- Aludrin-Tabletten (sublingual) (Boehringer, Almanya): 20 mg izoprenalin sülfat içeren sublingual tablet. 20 ve 200 Tablet/kutu.

5. Sodyum nitroprusiat, hidralazin, nifedipin ve prazosin müstahzarları:

- Bak.: 38. ve 40. Konunun sonu.

6. 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. DİGİTAL-DIŞI İNOTROPİK İLAÇLAR

1. Milrinon müstahzarları:

- Corotrop (Sanofi Wintrop, Almanya): 10 mg/10 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.

2. Dobutamin müstahzarları:

- Bak. 73. Konunun sonu.

43. Konu
BETA - ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Giriş • Temel Farmakolojik Özellikleri • Dozlam • Selektif-olmayan Beta-blokörlerin Farmakolojik Özellikleri • Propranolol • Kardiyoselektif Beta-Blokörlerin Farmakolojik Özellikleri • Beta-blokörlerin Farmakokinetiği • Beta-blokörlerin Kullanıldığı Yerler • Yan Tesirleri • Kontrindikasyonları • Etkileşmeler • Müstahzar Örnekleri •

Bu ilaçlar beta-adrenerjik reseptörleri reversibl bir şekilde bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun veya tonusunun ya da beta-mimetik (agonist) ilaçların, çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize ederler. Etkiledikleri organlar veya dokular üzerinde sempatik sinir sisteminin ve adrenal medulladan salgılanıp kanda dolaşan adrenalinin sürekli etkinliği (tonusu) yoksa, özgül etkileri meydana gelmez. Bu tonik etkinlik ne kadar güçlü ise beta-reseptörlerin bloke edilmesine bağlı özgül ilaç etkileri o kadar fazla olur. Örneğin kalpte, ekzersiz yapıldığında sempatoadrenal etkinlik refleks sonucu artar; bu nedenle beta-blokörlerin etkileri ekzersiz sırasında, istirahat sırasındakine göre daha belirginleşir. Kalp beta-reseptörlerin en yoğun bulundukları organdır ve sempatoadrenal sistem kalbi stimüle eder (örneğin pozitif inotrop, pozitif kronotrop ve pozitif dromotrop etki yapar). Beta-blokör ilaçların kalpte bu sistemin etkinliğini azalttıkları ya da kaldırdıkları için, beta-blokörler kalpte inhibitör etki yaparlar (negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etki gibi). Damarlardaki beta-reseptörler aracılığı ile sempatoadrenal sistem genelde inhibitör (vazodilatör) etki yapar. Damarlarda kalpteki durumun aksine beta-reseptörer yanında yerine göre az veya çok yoğun alfa-reseptörler de vardır ve sözü edilen sistem bunlar aracılığı ile, dolaylı olarak damarları büzer. Şöyle ki beta reseptörler bloke edilince vazodilatör etkinlik ortadan kalktığı için, bu ilaçlardan sonra damarlarda vazokonstriksiyon güçlenir.

Beta-reseptörlerin **iki ana tipi** vardır; bunlar **β_1 ve β_2-adrenerjik reseptörler**dir. Bunlardan sonra atipik bir beta-reseptör tipleri olan **β_3-reseptörler** (lipoliz ve kalpte inhibisyona aracılık eder) ve **β_4 reseptörler** (kalpte stimülasyona katkıda bulunur) tanımlanmıştır. Beta-adrenerjik reseptörlerin, çeşitli agonist ve antagonistlere afiniteleri değişiktir (ayrıntılı bilgi için bak. 73. Konu). B_3 ve B_4 reseptörlere karşı, halen bilinen beta-blokör ilaçların afinitesi genellikle düşüktür ve bunların henüz selektif bir antagonisti bulunamamıştır.

Beta-adrenerjik reseptörlerin moleküler özellikleri, adaptif değişmeleri, dağılım ve fonksiyonları: Beta-adrenerjik reseptör molekülleri; duyarlı (hedef) hücrelerde, sitoplazma membranında yerleşmiş olan ve bağlanma noktaları membranın dış yüzünde bulunan ve G_S proteini ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli büyük protein molekülleridir. Beta-blokörlerin çeşitli organ veya yapılardaki özgül farmakolojik etkilerinin iyi anlaşılabilmesi için, beta-reseptörlerin çeşitli yapılardaki dağılımının ve ne gibi bir etkiye aracılık ettiklerinin hatırda tutulması gerekir. Bu konuya ve beta-reseptörlerin moleküler özelliklerine 70. Konuda değinilmiştir.

TEMEL FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Bu ilaçların tıpta yaygın görülen önemli kardiyovasküler hastalıklarda sık kullanılan ilaçlar olmaları nedeniyle çok sayıda örnekleri geliştirilip pazarlanmıştır. Bunlar arasında klinik kullanılış ile ilgili temel farklar veya benzerlikler aşağıdaki 5 temel özellikleri bakımındandır (ayrıca farmakokinetik özellikler bakımından da farklılıklar ve benzerlikler vardır, bunlara ileride değinilmiştir):

1. Selektifilik (seçicilik): Halen tedavide kullanılan beta-blokörlerin çoğu, β_1 ve β_2 reseptörlere 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-reseptörlere karşı, β_2 reseptörlere kıyasla daha yüksek afinite gösterirler yani **β_1-reseptörler üzerinde göreceli bir selektif etki gösterirler;** bunların β_1-reseptörleri bloke etme güçleri, β_2-reseptörleri bloke etme güçlerinden daha fazladır. Bundan dolayı, mutad dozlarda; β_2-reseptörlerin blokajı aracılığı ile oluşan etkileri (bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon ve metabolik etkiler gibi) pek belirgin bir derecede oluşturmaksızın, kalpte yeterli derecede bloke edici etki oluştururlar. Çünkü kalpte sempatoadrenal tonusun oluşmasında β_1-reseptörler aracılık ederler. Bu nedenle β_1-reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara **kardiyoselektif ilaçlar** adı da verilir. β_2-reseptörleri selektif olarak bloke eden maddeler de vardır (α-metilpropranolol, ICI 118 551 ve metoksamin türevi N-izopropilmetoksamin, butoksamin ve dimetil-izopropilmetoksamin gibi). Ancak selektif β_2-blokörlerinin terapötik bakımdan bir değerinin olmaması nedeniyle, bunlar ilaç üretici firmalarca ilaç olarak geliştirilmemişlerdir. β_2-reseptör blokajı; beta-blokör ilaçların yararı bakımından değil, zararı (yan tesirler) bakımından önemlidir. Yukarıda adı geçen ICI 118 551 maddesi β_3 reseptörleri de bloke eder.

Deneysel farmakolojide afinitenin bir ölçütü, ilacın **disosiyasyon sabitesi** K_d'dir. Bu, ilaç moleküllerinin, in vitro deneylerde bir dokudaki fonksiyonel reseptör popülasyonunun yarısını işgal etmesi için gereken molar ilaç konsantrasyonu demektir. Bu sabite ne kadar küçükse, ilacın reseptöre afinitesi o kadar fazladır Radyoligand bağlama tekniği ile yapılan incelemeler metoprolol ve praktolol'un β_1-reseptörlere olan afinitesinin, β_2-reseptörlere karşı olana göre 10-20 kez daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Atenololde ise bu oran yaklaşık 3'tür. Bu ilaçların in vitro deneylerde β_1- veya β_2-reseptör içeren izole organlardaki pA_2 değerlerine bakarak da kardiyoselektif olup olmadıkları kestirilebilir (pA_2 için bak. Konu 11/I).

Kardiyoselektif ilaçların selektifliklerinin mutlak değil, göreceli olduğu; aşağıdaki sayısal örnekle somut bir şekilde belirtilebilir. Deney hayvanlarındaki in vivo incelemelerde kardiyoselektif deneysel bir ilaç olan praktolol'un kalpte beta-blokaj yapma gücü, propranololun 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 s. 553'te değinilmiştir.

2. İntrinsik sempatomimetik etkinlik (İSE): Bazı beta-blokör ilaçlar parsiyel agonisttirler; yani beta-reseptörleri duruma göre bloke veya aktive ederler. Bu niteliğe sahip bir beta-blokörün net etkisi sadece intrinsik sempatomimetik (agonistik) etkisinin gücüne değil, fakat çeşitli organlarda mevcut sempatik tonus ve kanda dolaşan adrenalin ve noradrenalin düzeyine de bağlıdır. Kalpte ve diğer organlarda sempatoadrenal etkinlik yüksekse, böyle bir ilacın blokör etkisi üstün gelir. Sempatoadrenal tonus düşükse veya organlarda sempatektomi yapılmışsa sempatomimetik etki gözükür, blokör etki maskelenir. İSE'si en yüksek olan beta-blokör pindolol'dur; diğer İSE'li ilaçlar oksprenolol, asebutolol, karteolol ve seliprolol'dur. İSE 'li blokörlerin kalpte myokardı deprese edici ve iletimi yavaşlatıcı etkileri ve bronkokonstriktör etkilerinin diğer ilaçlarınkine göre az olması beklenir. Bu tür ilaçların bronkospazma veya periferik spastik damar hastalıklarına ya da kalp blokuna eğilimi olan kimselerde tercih edilmesi tavsiye edilir; fakat onların sözkonusu durumlarda gerçekten terapötik bir üstünlük gösterdikleri tartışmalı bir konudur. Lipid metabolizması üzerindeki istenmiyen etkileri belirgin değildir. Propranolol'un İSE'si yoktur Diğer beta-blokör ilaçlar böbrek kan akımını genellikle azalttıkları halde, pindolol bunu artırır.

3. Lipofilikliğin derecesi ve buna bağlı farmakokinetik farklar: Başta propranolol (lipid/su partisyon katsayısı 1000'den fazla) olmak üzere, beta-blokör ilaçların çoğu fazla lipofiliktir. Ancak aşağıdaki tabloda gösterilen yedi ilaç fazla lipofilik değildir, başka bir deyişle **hidrofilik ilaçlar**dır. 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 tercihen kullanılabilirler. Buna karşılık, kısa etki süreli olan lipofilik ilaçlar (propranolol gibi), stabil-olmayan angina, aritmiler ve akut myokard infarktüsü gibi durumlarda tercih edilebilirler; çünkü istenmiyen bir hemodinamik bozukluk oluştuğunda ilacın kesilmesi ile bozukluk daha çabuk düzelir. Çok kısa etkili esmolol böyle durumlarda tercih edilir.

Beta-blokörlerin (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	Sotalol
Propranolol	Karteolol	Tertatolol
Timolol		

4. Membran stabilizasyonu: Propranolol ve diğer bazı beta-blokörler, eksitabl hücrelerin sitoplazma membranındaki Na+ kanallarını bloke ederler; böylece membranı depolarizasyona karşı stabilize ederler. Lokal anestezik 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 beta-blokör ilaçların bu etkinliği belirgin değildir.

5. Melez (hibrid) etkinlik: Beta-blokör etkilerine ilave olarak; kalp-damar hastalıklarının tedavisi bakımından yararlı olan diğer tür etkileri de olan beta-blokörler tasarlanıp geliştirilmiştir. Bunlardan **seliprolol**'un β_2-agonisti olmasına bağlı vazodilatör ve bronkodilatör etkileri yanında α_2 adrenerjik reseptör blokörü etkisi vardır. Akut etki olarak periferik damar rezistansında artma değil, azalma yapar. **Karvedilol**'un α_1-adrenerjik reseptör blokörü, antioksidan ve hafif kalsiyum kanal

blokörü etkinliği vardır. **Labetolol** beta-reseptörler yanında, α_1-reseptörleri de bloke eder; ancak bu iki tür etkinlik aynı molekülde değil, molekülün farklı stereoizomerlerinde bulunduğundan bu ilaç psödohibrid etkili kabul edilir. **Nadolol**'un ve **tertatolol**'un renal vazodilatör etkinliği vardır ve bu iki ilacın ve olasılıkla diğer vazodilatör beta-blokörlerin 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. Beta-blokör bir ilacın, sayılan ilave etkileri onun hipertansiyon tedavisindeki değerini artırır; ancak bu beklentinin kronik uygulamada gerçekleşme ve sürdürülme derecesi klinik denemelerle sadece bir kısmı (karvedilol gibi) gösterilmiştir. İlacın ilave olarak α_1-blokör etkisinin olması, onun lipid metabolizması üzerindeki sakıncalı etkilerini azaltabilir.

Dozaj

Selektif-olmayan beta-blokörlerin başlıca kullanılış yerlerindeki dozlamları Tablo 43.2'te gösterilmiştir. Propranolol ve diğer lipofilik beta-blokörlerin 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. Bu amaçla, bir kontrindikasyon yoksa, beta-blokör ilacın, terapötik dozda verilen bir beta-mimetik ilaç veya standart bir ekzersiz ile oluşturulan taşikardiyi ne oranda azalttığına da bakılabilir.

SELEKTİF-OLMAYAN BETA-BLOKÖRLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Beta-blokör ilaçların bir kısmı (propranolol, labetalol, nadolol, oksprenolol, pindolol, tertatolol, timolol ve beta blokörü ilaç olarak kullanılmayan sotalol gibi), selektif-olmayan blokörlerdir. Bunların farmakolojik özelliklerinden her biri için ayrı ayrı sözedilmeyecektir. Non-selektif blokörlerin prototipi olan ve halen tıpta kullanılan beta-blokörlerin en eskisi olan propranolol'un farmakolojisinden, diğer ilaçlarla karşılaştırmalı olarak aşağıda ayrıntılı biçimde söz edilmiştir. Propranolol ve diğer beta-blokörlerin farmakokinetik özelliklerine aşağıda toplu olarak değinilmiştir. Beta-blokörlerin farmakolojik ve farmakokinetik profilleri Tablo 43.3 ve 41.3'de özetlenmiştir. Selektif-olmayan beta-blokörlerin başlıca kullanılış yerlerindeki dozlamları Tablo 43.2'te gösterilmiştir. α_1-reseptör blokörü etkili non-selektif beta-blokör olan labetalol'a 38. Konuda değinilmiştir.

Propranolol

1960'ların ortasında, önce angina pektoris tedavisi için klinik uygulamaya girmiştir; halen de değerini koruyan bir beta-blokör ilaçtır. İlaç olarak rasemik şekli kullanılır. Etkin olan **levo** izomeridir; **dekstro** şeklinin beta-reseptörleri bloke etme gücü, çeşitli organlara göre değişmek üzere, levo şeklininkinin 1/10-1/100'ü kadardır. Tam bir antagonisttir, **intrinsik sempatomimetik etkinlik (İSE)** göstermez.

Propranolol'un tedavi dozlarında oluşturduğu etkilerin büyük bir kısmı, kalp ve diğer organların beta-adrenerjik reseptörlerini 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 doğru orantılıdır. İstirahat halinde tonus zayıf olduğu için, propanolol'un etkileri fazla belirgin olmaz; sempatik denervasyon yapılmış kalpte de mutad dozlarda belirgin bir etki yapmaz. Fiziksel ekzersiz, hipoksi, tirotoksikoz, heyecan ve benzeri stres hallerinde sempatoadrenal tonus artmış olduğu için propranolol'un kardiyak etkileri belirgin olur. İskemik kalp hastalıklarında kalbi, sayılan stimülan etkenlerin aşırı stimülasyonundan korur.

Kalbin kontraktilitesini ve atış hızını azaltır **(negatif inotropik ve negatif kronotropik etki).** Atış hacmini, kalp debisini ve kalp indeksini azaltır. Normal kimselerde bu parametrelerde ekzersiz esnasında veya Valsalva manevrası sırasında fizyolojik olarak önemli artmalar olur (örneğin ağır bir ekzersiz sırasında kalp debisi 5 katına çıkabilir); eğer kişi, aynı ekzersizi veya manevrayı beta-reseptörlerin propranolol ile blokajından sonra tekrarlarsa, artmaların ilaçtan öncekine göre çok daha düşük oranda olduğu gözlenir.

Propranolol ventriküllerin sistolik ejeksiyon hızını ve sistol esnasında ventrikül içinde basınç gelişmesinin 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.

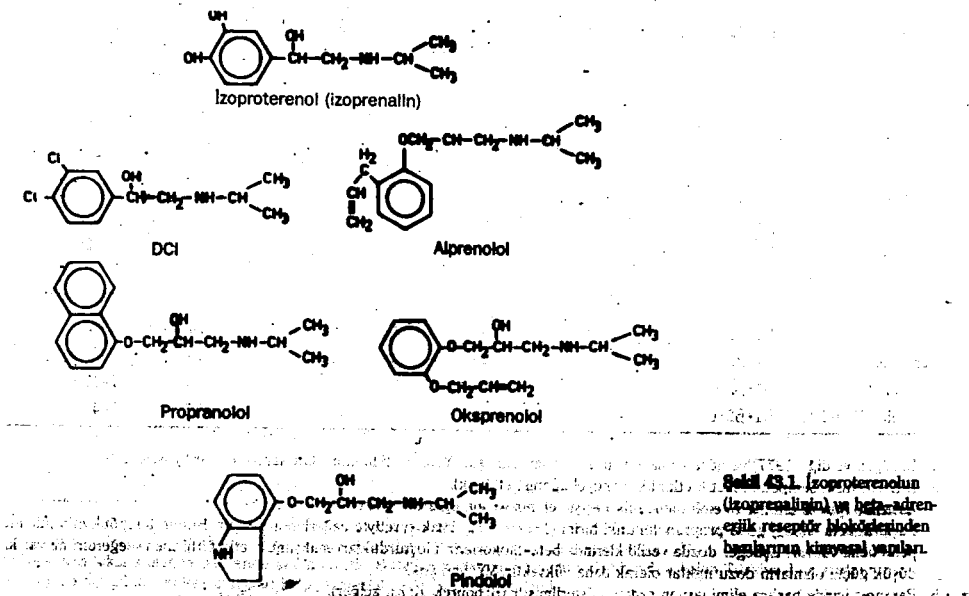
Kalpte iletim sistemini ve myokard içinde impuls iletimini yavaşlatır; A-V iletimin süresini uzatır ve EKG'de P-R aralığını genişletir. Sinoatriyal düğüm ve otomatisite gösteren diğer yapılarda diyastolik spontan depolarizasyonun hızını düşürür; otomatisiteyi inhibe eder. Vücutta aşırı katekolamin deşarjı veya dışardan beta-mimetik 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 genişletmeye çalışan β_2-reseptörleri bloke ettiği için, sempatoadrenal sistemin alfa-adrenerjik reseptörler aracılığı ile oluşturduğu vazokonstriksiyonun bastırdığı vazodilatör etkiyi ortadan kaldırdığı için vazokonstriksiyonu güçlendirir; akut verilişinde böylece, total periferik damar rezistansını artırır. Buna karşın, kalp debisini düşürmesi nedeniyle kan basıncını artıramaz, hafif düşürür. Ağır ekzersizin kan basıncında yaptığı yükselmeyi kısmen frenler. Beyin damarları hariç, fakat koronerler ve böbrek dahil **bütün damar yataklarında kan akımını azaltır;** bu olayda bölgesel damar rezistansının artması yanında kalp debisinin düşmüş olması da rol oynar. Myokardda subepikardiyal kan akımını daha fazla azaltarak kanın redistribüsyonuna neden olur; bu, antianginal etki yönünden istenilen bir durumdur. İSE'si olanlar veya α_1-blokör etkisi ya da diğer temel etkileri nedeniyle vazodilatör etki yapan labetolol, karvedilol, nebivolol ve seliprolol gibi beta-blokörler, periferik damar rezistansını düşürürler ve belirgin akut kan basıncı düşmesi yapabilirler. Renal vazodilatör etkisi bulunan nadolol ve tertatolol ile olasılıkla yukarıda sayılan vazodilatör ilaçlar dışında kalan beta-blokörler, böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürmeleri nedeniyle zamanla su ve tuz retansiyonuna neden olabilirler.

Propranolol, hipertansiyonlu hastalarda hergün verilmek suretiyle **kronik uygulanırsa,** başlangıçta kalp debisini azalttığı için kan basıncını düşürür; ancak debi azalmasına total periferik damar rezistansının artması eşlik ettiğinden kan basıncı düşmesi debi düşmesinden beklenene göre az olur, hatta kan basıncını yükseltir. Zamanla, tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile (bak. 38. Konu) vazodilatasyon yaparak total periferik damar rezistansını, progresif bir şekilde azaltır ve ilaç vermeden önceki düzeyin altına indirir. Bu nedenle; beta-reseptör blokörü verilen hipertansiyonlu hastalarda bu ilaçların kan basıncını düşürücü etkisi birkaç haftalık latent bir süreden sonra doruk düzeye çıkar.

Feokromositoma ve klonidin- kesilmesi sendromu gibi aşırı katekolamin salıverilmesine bağlı durumlarda gelişen hipertansiyonu, tehlikeli şekilde artırabilir. Bunun nedeni, maskelenmiş durumda bulunan ve kan basıncı yükselmesini kısmen frenleyen vazodilatör sempatoadrenal tonusu ortadan kaldırmasıdır. Anılan durumlarda bir alfa-blokör ilaç ile birlikte olmaksızın antidot olarak tek başına propranolol kullanılmamalıdır.

Propranolol splanknik alanda kan akımını azaltır, portal ven basıncını düşürür ve superior portosistemik kollateral dolaşımdaki kan akımını azaltır. Ancak bu et-



Şekil 43.1. İzoproterenolun (izoprenalinin) ve beta-adrenerjik reseptör blokörlerinden bazılarının kimyasal yapıları.

ki klinik bakımdan anlamlı olacak derecede değildir. Bundan dolayı, özofagus varisi nedeniyle kanama riski olan karaciğer sirozu hastalarında kanamayı önlemek için kullanılır. Yapılan incelemeler bu indikasyonda ilk kanama insidensini ve kanamadan ölüm insidensini düşürdüğünü göstermiştir. Non-selektif etkili diğer beta-blokörler de bu indikasyonda kullanılabilirler.

Propranolol'un hafif antitrombositik etkinliği vardır; ancak bu etki, klinik bakımdan anlamlı olacak derecede değildir (bak. 9. Baskı 1. Cilt s.550).

2. Bronşlar: Bronş ve bronşiyolların β_2-reseptörlerini bloke etmek suretiyle akciğerde havayolları üzerindeki genişletici sempatoadrenal tonusun etkisini azaltır. Böylece havayollarının rezistansında artma yapar. Zorlu ekspirasyon hacmini düşürür. Bu etkiler 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: Yağ dokusunda sempatoadrenal tonusa bağlı olarak meydana gelen lipolizi, lipositlerin membranındaki β_1- ve daha düşük derecede olmak üzere β_3-reseptörleri bloke etmek suretiyle inhibe eder. Sempatoadrenal hiperaktivite veya dışardan sempatomimetik ilaç verilmesi sonucu plazmada oluşan serbest yağ asidleri düzeyi artmasını azaltır. Aynı etkenlerin karaciğerde glikojenolizi artırmak suretiyle meydana getirdikleri hiperglisemiyi azaltır. Pankreasın sempatik sinirlerinin stimülasyonuna bağlı olarak gelişen insülin salgısındaki artmayı inhibe eder. İstirahat halinde normal kimselerde glisemi ve plazma immünoreaktif insülin düzeyi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur; insülin injeksiyonuna bağlı olarak glisemide meydana gelen düşmenin derecesini pek etkilemez, fakat onun normal düzeye dönmesini belirgin şekilde yavaşlatır. Bunun nedeni, hipoglisemiye karşı refleks savunma reaksiyonu olarak gelişen sempatoadrenal hiperaktivitenin karaciğer üzerindeki glikojenolitik etkisini bloke etmesidir. İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç alan diyabetli hastalarda propranolol tedavisine başlanırsa hipoglisemi nöbetinin taşikardi, palpitasyon ve titreme gibi ön-belirtileri propranolol ile suprese edildiğinden hastanın önlem alma olanağı ortadan kalkar; hasta kolayca hipoglisemi komasına girebilir. 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-reseptörlerin blokajına bağlıdır.

Propranolol'un ve diğer beta-blokörlerin 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. Ancak propranolol'un tavşanlarda kolesterolla oluşturulan ateromatozisi azalttığı gözlenmiştir. İnsanda lipid metabolizması ile ilgili sözkonusu etkiler β_1'e selektif bir ilaç olan metoprolol tarafından daha az derecede oluşturulduğundan bunların, β_2-reseptörlerin ve β_3- reseptörlerin blokajı ile ilgili olabilecekleri ileri sürülmüştür. Beta-blokör etkilerine ilave olarak α_1-blokörü veya intrinsik sempatomimetik etkinliği olan ilaçlar lipid metabolizmasını etkilemeyebilirler.

TABLO 43.1

Beta-reseptör blokörlerinin farmakolojik profilleri[1]

İlaç	Selektivite	İSE[2]	Lipofilliklik	Oral biyoyararlanım (%)[3]	Membran stabilizasyonu	Beta-blokaj gücü[4]	Eliminasyon yarılanma ömrü[5] (sa)
Propranolol (Dideral)	β1+β2	0	+	25-30*	++	1	2-5 (K)
Oksprenolol (Trasicor)	β1+β2	+	+	20-75*	+	0.5-1	1-2 (K)
Pindolol (Visken)	β1+β2	++	+	75-100	±	6	2-5 (B+K)
Sotalol	β1+β2	0	0	90-100	0	0.3	7-16 (B)
Nadolol (Betadol)	β1+β2	0	0	20-50	0	1	14-24 (B)
Timolol	β1+β2	0	+	40-75	0	6	2-5 (K)
Metoprolol (Lopressor)	β1	0	+	40-75*	±	1	3 (K)
Atenolol (Tensinor)	β1	0	0	50-60	0	1	6-9 (B)
Asebutolol (Prent)	β1	±	+	20-60*	+	0.3	2-7 (K) (diasetolol: 8-12)
Esmolol	β1	0	-	VY	0	VY	0.13
Betaksolol	β1	0	0	80-90	0	6	10-25 (K)
Bisoprolol (Concor)	β1	0	0	90	0	12	8-12 (B+K)
Seliprolol	β1	+	0	30-74	0	0.6	4-12 (B)
Tertatolol (Artex)	β1+β2	0	0	60*	0	24	3 (K)
Karteolol	β1+β2	+	0	85	0	10	6 (B)
Karvedilol	β1+β2	0	-	25-35	0	VY	7-10(K)
Labetolol (Trandate)	β1+β2+α	0	-	24-40*	±	0.5	3-4

1. Brodgen ve diğ. (1977)'ye göre ve ilave yapılarak hazırlanmıştır. Yeni bir β-blokör olan nebivolol kardiyoselektiftir.
2. İSE: İntrinsik sempatomimetik etkinlik (parsiyel agonist etkinlik).
3. Asterikle işaretli olanlar önemli ölçüde ilk geçişte eliminasyona uğrarlar. VY: veri yok.
4. İlaçların 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).

TABLO 43.2

Selektif-olmayan bazı beta-blokör ilaçların başlıca kullanılış yerlerindeki dozajları

İlaç	Dozaj: Stabil angina[1,2] (oral)	Hipertansiyon[1,2] (oral)	Aritmiler (yavaş i.v.)
Propranolol	120-240 mg/gün 2-3 kezde (Ortalama: 160 mg/gün, iki kezde)	120-640 mg/gün 2-3 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 bir kezde (ortalam: 120 mg)	80-240 mg/gün bir kezde	40-160 mg bir kezde
Timolol[3]	10-45 mg/gün 2-3 kezde	10-60 mg/gün 1-2 kezde	–
Sotalol	–	–	80-320 mg/gün oral, 1-2 kezde
Karteolol[3]	2.5-10 mg, bir kezde	2.5-10 mg, bir kezde	–
Karvedilol[4]	25-50 mg, iki kezde	12.5-25, bir kezde	–
Tertatolol	20 mg/gün 2-3 kezde	20 mg/gün 2-3 kezde	–

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 kesilmek; "rebound" yan tesirler oluşabilir. 3. Glokom tedavisi için lokal kullanılışına ileride değinilmiştir. Sistemik kullanılmayı özgü müstahzarları halen Türkiye'de pazarlanmamıştır. 4. 6.25-25 mg günde iki kez konjestif kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılır.

Propranolol; insanda tiroid hormonu olan T4'ü daha etkin olan T3'e çeviren mikrozomal **5'-deiyodinazı** inhibe eder; bu etki onun beta-blokör etkisinden bağımsızdır.

Beta-agonistler, K+'un dolaşan kandan, başta çizgili kaslar olmak üzere dokulara uptake'ini artırarak hipokalemi yaparlar. Non-selektif beta-blokörler ve selektif β_2- ve β_3 reseptör blokörü olan ICI 118 551 adrenalin'in hipokalemik etkisini bloke eder. Ekzersiz sırasında çizgili kaslardan K+ çıkışı artar ve hiperkalemi eğilimi olur; fakat aynı zamanda katekolamin salgılanmasının artması bu eğilimi tamponlar. Eğer beta-blokör ilaç verilmişse, bu tamponlama olmaz ve hiperkalemi eğilimi ortaya çıkar.

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 veya renal sempatik sinirlerin deneysel olarak stimülasyonu renin salgısını artırır. Renin salgısının sempatik kontrolunda jükstaglomerüler aparat hücrelerinin beta-adrenerjik reseptörleri rol oynar. Beta-blokörler artmış olan renin salgısını inhibe ederler. İstirahat durumundaki spontan renin salıverilmesi üzerine inhibitör etkileri fazla belirgin değildir.

Propranolol, renin salgılanmasını inhibe edebilmesine karşın kalp debisini düşürüp böbrek kan akımını azalttığı için su ve sodyum tutulmasına neden olabilir. Ancak bu etkisi, beta-blokörler dışındaki diğer sempatolitik ilaçların çoğununkine göre zayıftır.

Propranolol'un santral etkileri: Propranolol fazla lipofilik bir beta-blokör ilaç olduğu için SSS'ne kolayca girer. Uyuşukluk, bellek bozulması, dezoriyantasyon, halüsinasyonlar, korkulu ve "canlı" rüya görme, uykusuzluk, yorgunluk ve isteksizlik yapar. Nadiren, katatoni ile kendini gösteren tam bir psikotik depresyon hali oluşturabilir.

Emosyonel stres veya adrenalin ve diğer beta-mimetik 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 muhtemeldir.

TABLO 43.3

Kardiyoselektif beta-blokör ilaçların başlıca kullanılış yerlerindeki dozlamları

İlaç	Doslam		
	Stabil angina[1] (oral)	Hipertansiyon[1,2] (oral)	Aritmi[3] (yavaş i.v.)
Atenolol	50–100 mg/gün 1 veya 2 kezde	50 mg/gün 1 kezde	–
Metoprolol	150–300 mg/gün üç kezde (ortalama: 200 mg/gün)	100–450 mg/gün, bir veya iki kezde (ortalama: 250 mg/gün)	–
Asebutolol	400–1200 mg/gün 2–3 kezde (ortalama: 900 mg/gün)	400–800 mg/gün 1–2 kezde	12.5–50 mg
Seliprolol	200 mg/gün bir kezde	200 mg/gün bir kezde	–
Betaksolol[4]	20 mg/gün bir kezde	20 mg/gün bir kezde	–
Bisoprolol	10–20 mg/gün bir kezde	–	–
Nebivolol	–	5 mg/kg bir 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. infüzyon hızı 5 dakikada bir artırılır, i.v. injeksiyonla da verilebilir.

1. Tedaviye alt sınırdaki dozla başlanır, haftalık veya daha uzun aralarla istenilen derecede kan basıncı düşmesi olana veya yan tesir ortaya çıkana kadar doz artırılır. 2. Uzun süren tedaviden sonra ilaç birden kesilmez; "rebound" yan tesirler oluşabilir. 3. 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. 4. Glokom tedavisi için lokal kullanılışına ileride değinilmiştir. 5. Unstable angina ve belirli aritmilerin acil tedavisi için kullanılır (bak. 40. ve 41. Konu).

KARDİYOSELEKTİF BETA-BLOKÖRLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Beta-blokörlerin kardiyoselektiflikleri daha önce değinildiği gibi, mutlak değil, göreceli dir 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. Daha önce değinilen vazodilatör etkili beta-blokörler bu bakımdan daha da iyidir. **(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.

Kardiyoselektif beta-blokörler, selektif-olmayan beta-agonist ilaç olan izoproterenol'un kalp üzerindeki stimülan etkilerini bloke ederler; fakat vazodilatör ve bronkodilatör etkilerini ancak zayıf bir şekilde bloke ederler.

Selektif-olmayan blokörler gibi, selektif olanlar arasında da İSE, membran stabilizasyonu (kinidin-benzeri etki) ve farmakokinetik özellikleri bakımından farklar vardır. Bu farklılığın klinik cephesi, selektif-olmayan ilaçlar için belirtildiği gibidir.

Selektif etkili beta-blokörlerin farmakolojik ve farmakokinetik profilleri Tablo 43.1 ve 43.4'te özetlenmiştir ve başlıca kullanılış yerlerindeki dozlamları Tablo 43.3'te gösterilmiştir.

BETA-BLOKÖRLERİN FARMAKOKİNETİĞİ

Beta-blokör ilaçların bir kısmının (propranolol, oksprenolol, labetolol, metoprolol ve asebutolol 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 sayılan ilaçların karaciğerden ilk geçişleri sırasında **ilk-geçiş eliminasyonu**na önemli ölçüde uğramalarıdır. Beta-blokörlerin çoğunun karaciğerdeki metabolizmasında CYP2D6 enzimi önemli rol oynar. Bu enzim genetik polimorfizm gösterir (bak. 13. Konu). Amiodaron, kinidin, simetidin ve bazı antidepresan ilaçlar bu enzimi inhibe ederler (bak. 5. Konu). Vurgulanması gereken bir nokta, lipofilik ilaçların çoğunun ilk geçişteki inaktivasyon derecelerinin **bireylerarası büyük değişkenlik** göstermesidir. Anılan ilaçların terapötik dozları da buna uygun olarak bireysel farklılık gösterir ve yeterli bir tedavi için dozun ayarlanması uzun zaman alabilir. Propranolol'un belirli bir dozu bir grup hastaya oral yoldan verildiği zaman, meydana gelen kan konsantrasyonlarının değişik olduğu ve en yüksek değerin en düşük değerin yirmi katına yakın bulunduğu, hastalardaki değerlerin bu geniş aralık içinde dağılmış olduğu saptanmıştır. Bu durum sözkonusu ilaçlarla tedavide **dozun bireyselleştirilmesinin önemini** gösterir. Bu ilaçların parenteral dozları ile oral dozları arasında oldukça büyük fark vardır.

Diğer bazıları (atenolol, betaksolol, sotalol, nadolol, seliprolol, tertatolol, karteolol ve pindolol) karaciğerden ilk geçişte önemsiz derecede metabolize edilirler; ancak bu ilaçların çoğu mide-barsak kanalından % 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. Örneğin ağızdan belirli bir dozda pindolol alan bir grup hastada plazma konsantrasyonu maksimum 4 katlık bir fark göstermiştir. Yukarıda adı geçen ilaçlar fazla lipofilik olmayan (hidrofilik) ilaçlardır.

Beta-blokörler plazmada proteinlere (albumin, 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. Deney hayvanlarında propranolol'un beyindeki konsantrasyonu, plazmadakinin 15 katı olarak bulunmuştur; bu katsayı metoprolol için 1–3'tür. Propranolol, beyinde fazla toplanması nedeniyle, SSS ile ilgili yan tesirleri görece sık oluşturur. Akut myokard infarktusu, infeksiyon vb. stres hallerinde, plazma α_1- asidik glikoprotein düzeyi yükseldiğinden beta-blokörlerin bağlanmaları artar, farmakokinetiklerinde ve etkinliklerinde değişme olabilir.

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 beta-blokör özellik gösterir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda bu ilaçların eliminasyonları yavaşlar ve vücutta birikebilirler; bunun için dozlarının azaltılması gerekir. Aynı önlemi, konjestif kalp yetmezliği gibi karaciğer kan akımının azaldığı durumlarda da almak gerekebilir.

Propranolol'dan başka aşağıdaki diğer ilaçlar da karaciğerde aktif metabolitlere dönüşürler: asebutolol, karvedilol, metoprolol ve tertatolol. Aktif metabolitin eliminasyon 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 en az lipofilik veya en hidrofilik olan beta-blokörlerdir; bunlar betaksolol hariç karaciğerde metabolize edilmeksizin, olduğu gibi ve tümüyle böbreklerden itrah edilirler. Nadolol, itrahı, 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.

Beta-blokörlerin **farmakokinetik profilleri** Tablo 43.4'te gösterilmiştir. İlacın lipofilik veya hidrofilik olşunun klinik uygulama yönünden gösterdiği öneme daha önce değinilmiştir.

Beta-blokörlerin **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 beta-blokörlerin eliminasyon yarılanma ömürleri ve etki süreleri propranolol ve diğer lipofilik ilaçlarınkinden uzundur. Ancak metoprolol ve pindolol gibi ilaçların eliminasyon yarılanma ömürleri kısa olduğu halde, etkileri uzun sürer ve günde tek doz şeklinde alınabilirler. Halen antiaritmik ve antihipertansif olarak kullanılan **esmolol**, alyuvarların asetilkolinesterazı tarafından parçalanır, eliminasyon yarılanma ömrü 8 dakika kadardır ve çok kısa etkilidir; sadece i.v. infüzyon suretiyle kullanılır. Kardiyoselektif ilaçlar olan betaksolol, bisoprolol ve seliprolol'un eliminasyon yarılanma ömürleri atenolol'unki gibi uzundur.

Beta-blokör ilaçlar plasentayı geçip fötal dolaşıma girebilirler; doğuma yakın bu ilaçları 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

TABLO 43.4

Beta-blokörlerin farmakokinetik profili[1]

İlaç	Oral biyoyararlanım[2]	Karaciğerden ilk geçişte inaktivasyon	Başlıca eliminasyon yolu	Aktif metabolit oluşumu	Proteine bağlanma (%)
Propranolol	25-30	+	KB[3]	+	93
Oksprenolol	20-75	+	KB		?
Pindolol	75-100	–	1. Bİ[4] 2. KB		57
Metoprolol	40-75	+	KB		12
Atenolol	50-60	–	Bİ		5>
Asebutolol	20-60	+	1. Bİ 2. KB	+	84
Betaksolol	85-90		Bİ		?
Sotalol	90-100	–	Bİ		54
Nadolol	20-50	–	Bİ	+	20
Timolol	40-75	–	1. KB 2. Bİ		60

1. Heel ve diğ. (1980)'den yararlanarak hazırlanmıştır. Eliminasyon yarılanma ömürleri Tablo 44.1'de gösterilmiştir
2. Bazı ilaçlar için ortalama değerler gösterilmiştir. Biyoyararlanımın tam olmaması, bazı ilaçlar için absorpsiyonun tam olmamasına değil, karaciğerden ilk geçişte önemli ölçüde inaktive edilmeye bağlıdır
3. KB: Karaciğerde biyotransformasyon
4. Bİ: Böbreklerden itrah: Nadolol'un yaklaşık % 100'ü değişmeden itrah edilir. En az değişmeden itrah edilen asebutolol olup % 15'i değişmeden itrah edilir. Bİ suretiyle elimine edildiği gösterilen ilaçların değişmeden itrah oranları bu iki uç değer arasında değişir.

akımını % 25'e kadar çıkabilen bir oranda azaltır ve (ii) hepatositlerde mikrozomal enzimleri kısmen inhibe eder. Bu etkileri, diğer birçok beta-blokör 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).

BETA-BLOKÖRLERİN KULLANILDIĞI YERLER

1. Hipertansiyon (bak. 38. Konu).

2. Stabil angina (bak. 40. Konu).

3. Bazı taşiaritmiler (bak. 41. Konu).

4. Akut myokard infarktusunun tedavisi ve infarktus-sonrası profilaksi (sekonder 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, infarktusun olduğu, oksijen sağlanması ileri derecede azalmış myokard bölgesinde ve çevresinde oksijen tüketimini artırarak göreceli oksijen yetmezliğini artırırlar; böylece nekroz oluşmasını ve onun 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 ventrikül taşiaritmisi gelişmesini engellemek için **atenolol ve metoprolol** tedavide etraflı bir şekilde denenmişlerdir. İnfarktus bölgesinin genişlemesini kısıtladıkları ve ventrikül fibrilasyonu insidensini azaltabildikleri genellikle saptanmıştır. Ancak bazı olgularda elverişsiz sonuçlar da alınmıştır. Bazı araştırmalar mortalitenin azaldığını gösterirken, diğerlerinde bu ilaçların uygulandığı grupla uygulanmadığı grup arasında bir fark bulunmamıştır.

Beta-blokörlerle tedavinin akut myokard infarktusundaki başarı şansını azaltan noktalardan biri şudur: bu hastalıkta ventrikküllerin pompalama fonksiyonu sağlam kalan myokard bölgesi tarafından kıtınkıt sürdürülmektedir ve sempatoadrenal tonusun refleks olarak artırılması ile sağlam bölgelerin marjinal performansının yeterli durumda tutulmasına çalışılmaktadır. Böyle bir durumda beta-reseptörlerin blokajı ile sağlam bölgeden sempatik tonusun kaldırılması, kolayca ventrikül kasının iflasına neden olabilir. Ayrıca, impuls iletimi üzerine şiddetli iskeminin yaptığı olumsuz etkiyi beta-blokörler kendi etkileriyle artırabilirler.

Düşük riskli (bradikardisi, hipotansiyonu ve sol ventrikül yetmezliği olmayan) ve akut myokard infarktusu başladıktan sonra 24 saat içinde hastaneye giren 6000'e yakın hasta üzerinde yapılan MIAMI (Metoprolol in Acute Myocardial Infarction) incelemesinde, başlangıçta 15 mg i.v. ve sonra 15 gün ağızdan günde 200 mg metoprolol verilmesi, mortaliteyi plasebo verilen kontrol grubuna göre % 13 azaltmış, fakat fark anlamlı bulunmamıştır. ISIS-I incelemesinde ise 16027 düşük riskli hastada infarktus başladıktan sonra 8 saat içinde 5-10 mg i.v. ve daha sonra bir hafta ağızdan günde 100 mg atenolol alan hastalarla plasebo alanlar karşılaştırılmıştır. Atenolol tedavisinin kardiyovasküler mortaliteyi % 15 oranında ve anlamlı bir şekilde azalttığı bulunmuştur; ancak bu yararlı durum ilk 36 saate kısıtlı kalmıştır. İlk 24 saat içindeki ölümleri atenolol % 32 oranında azaltmış ve 36 saatten sonraki mortalite yönünden atenolol alanlar ile plasebo alanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu denemelere ve timololla yapılan çalışmaları kapsayan bir meta-analize dayanılarak, myokard infarktusunun akut döneminde beta-blokörlerle tedavinin mortaliteyi yaklaşık % 13 azalttığı bildirilmiştir.

Bu nedenle, akut myokard infarktusunun erken döneminde, bir kontrindikasyon yoksa 5 dakika boyunca yavaş i.v. injeksiyonla atenolol verilebilir ve 10-15 dakika sonra kez tekrarlanır; onun yerine metoprolol da kullanılabilir.

Bu konuda yeterli sayıda hasta üzerinde yapılan diğer incelemeler, tartışmalı duruma açıklık getirmiş ve tedavi kriterlerini ortaya koymuştur. Aşağıdaki kontrindikasyonlar yoksa beta-blokörler 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.

En belirgin yarar hipertansiyonu ve sinüs taşikardisi bulunan akut myokard infarktuslu grupta olur. Bazı kliniklerde akut myokard infarktuslu hastaların yaklaşık yarısında, beta-blokörlerin halen kullanıldığı ve uygulamaya semptomların başlamasının ardından ilk birkaç saat içinde başlandığı bildirilmiştir.

Bir süreden beri beta-blokör 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.

Akut infarktus geçirmiş hastalarda yeniden infarktus oluşmasını ve ani ölümleri önlemek bakımından profilaktik olarak ağızdan devamlı beta-blokör uygulanması yani **sekonder profilaksi** başarılı olur. Bunun için metoprolol, atenolol, asebutolol, propranolol ve timolol uygundur.

Sol ventrikül disfonksiyonu varsa karvedilol ve yavaş-salan metoprolol tercih edilir. Bu uygulama en az 2-3 yıl sürdürülmelidir. 1970'lerde kısıtlı sayıda olguda alprenolol ile yapılan profilaktik uygulamalarda, uygulama yapılan grupta kardiyak nedene bağlı mortalitenin kontrol grubuna göre yaklaşık % 50 azaldığı bulunmuştur.

Daha sonra A.B.D. ve Norveç'te propranolol, metoprolol ve timolol ile çok sayıda hasta üzerinde yapılan incelemelerde profilaksi yapılan grupta ve yapılmayan kontrol grubunda ölüm oranları propranolol ile % 7.2'ye karşılık % 9.8, metoprolol ile % 5.7'ye karşılık % 8.9 ve timolol ile % 10.6'ya karşılık % 17.5 olarak bulunmuştur. Bu incelemelerde beta-blokör ilaç uygulamasına genellikle akut miyokard infarktusunun başlangıcından 5-21 gün sonra (propranolol verilenlerde), 7-28 gün sonra (timolol verilenlerde) veya hastaneye yatırılır yatırılmaz (metoprolol verilenlerde) başlanılmıştır; uygulama 39 aya kadar izlenmiştir. Norveç'te timolol (günde 2 kez 10 mg oral) ile yapılan bir incelemenin en az altı yıllık sonuçları da 1985 yılında yayımlanmış (Pederson, 1985) ve erken dönemde gözlenen yararlı koruyucu etkinin, bu süre içinde de devam ettiği saptanmıştır. Oksprenolol ve pindolol gibi İSE'si olan beta-blokörlerle yapılan incelemeler, bunların infarktus sonrası dönemdeki mortaliteyi azaltmadığını göstermiştir.

Bütün bu incelemelerde uzun süre beta-blokör ilaç uygulanması yukarıda belirtildiği gibi mortalite oranını ve özellikle ani ölümleri azaltmıştır.Bazı incelemelerde tekrar infarktus oluşmasını da önledikleri görülmüştür. Beta-blokörlerin sözkonusu **kardiyoprotektif etkinliği**nin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. İlacın antiaritmik, anti-iskemik, antihihipertansif ve belki de antitrombositik özelliklerinin korumaya katkısı olduğu sanılmaktadır. İlacın kardiyoselektif olup olmamasının veya membran stabilize edici etkisinin olup olmamasının kardiyoprotektif etkinlik yönünden önemi olmadığı anlaşılmıştır.

Myokard infarktusunun gerek akut dönemdeki tedavisinde ve gerekse infarktustan sonraki sekonder profilakside beta-blokör ilaçlar, **kalsiyum kanal blokörü ilaçlara üstündürler.**

Sekonder profilaksi yapılan olgularda, adıgeçen ilaçlarla birlikte düşük dozda **aspirin** de verilir (bak. 50. Konu). Statin türevi bir hipolipidemik ilaç da düşünülebilir.

5. Hipertiroidizm: Bu hastalıktaki belirtilerden bir kısmı (özellikle kalp-damar sistemiyle ilgili olanlar), dokuların sempatoadrenal uyarıya karşı duyarlığının artmış olmasına bağlıdır. Bu nedenle beta-blokör ilaçlar antitiroid 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 gözün tam kapanmamasını düzeltirler. Propranolol plazmada triiyodotironin düzeyini düşürür; fakat bu değişiklik diğer bazı beta-blokörler tarafından oluşturulmaz. Beta-blokörler 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 İSE'si olmayan beta-blokörler tercih edilirler; genellikle, selektif-olmayan propranolol kullanılır. Fakat atenolol ve metoprolol gibi kardiyoselektif ilaçlar da aynı derecede etkili bulunmuşlardır. Beta-bokörler öte yandan, kalp debisini düşürmeleri nedeniyle dokuların kan akımını azaltırlar; bu hastalıkta oksijen gereksinimi artmış olduğundan kan akımının azalması, hipoksiyi ve karaciğerde fokal patolojik değişme insidensini artırabilir.

Bu hastalarda uzun süren beta-blokör uygulamasından sonra; ilaç birden kesilirse, duruma göre olağan diğer kesilme belirtilerine ek olarak tiroid krizi ("storm") ortaya çıkabilir.

6. Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati (idiyopatik subaortik stenoz): Seyrek görülen bu hastalığın standart tedavisi beta-blokörler ile 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: Beta-blokörlerin bu durumda kullanılışına 42. Konuda değinilmiştir.

8. Migren: Kardiyovasküler hastalıkları nedeniyle beta-blokör tedavisi gören migrenli hastalarda migren nöbeti sıklığının azalması ve ilaç kesilince bu koruyucu etkinin kaybolması, sözkonusu ilaçların migrende profilaktik ilaç olarak yararlı olduklarının tesadüfen bulunmasına yol açmıştır. Migrenli hastalar üzerinde yapılan incelemelerin ekserisinde, beta-blokörlerin kronik uygulanması ile olguların çoğunda (fakat hepsinde değil) nöbet sıklığının genellikle % 50'den fazla azaldığı saptanmıştır. Bu denemelerde daha çok propranolol (günde ağızdan 80-120 mg) kullanılmıştır; günlük doz 320 mg'a kadar çıkartılabilir. Bir çalışmada beta-blokör etkinliği çok düşük olan D-propranolol'un da etkili olması, sonuçların sadece beta-blokaja bağlı olmadığını düşündürmektedir. Metoprolol ve timolol'un da etkili olduğu saptanmıştır; fakat pindolol gibi İSE'li beta-blokörlerin migrene karşı etkisiz olduğu bulunmuştur.

Migrenin nedeni bilinmediği gibi beta-blokörlerin bu hastalıkta profilaksi yapmasının mekanizması da kesinlikle bilinmemektedir. Propranolol'un meninks damarlarında vazodilatör etkiye aracılık eden β_2-reseptörleri 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, alfa-blokör ilaçlara ilave olarak beta-blokörler kullanılabilir. Beta-blokörler bu indikasyonda kesinlikle tek başlarına kullanılmamalıdırlar.

Beta-mimetik etkili sempatomimetik ilaçlarla olan zehirlenmelerde ve "klonidin-rebound fenomeni" gibi dolaşımda katekolamin düzeyinin arttığı durumlarda da aynen feokromositoma tedavisinde olduğu gibi kullanılırlar.

10. Glokomun lokal tedavisi: Timolol maleat'ın % 0.25-0.5'lik solüsyonunun göze damlatılması normal deneklerde ve **kronik açık-açılı** glokom olgularında göz-içi basıncını düşürür; aynı etki ağız yolundan timolol verildiğinde de oluşur. **Karteolol, betaksolol ve levobunolol**'un oftalmik solüsyonu da bu indikasyonda lokal kullanılır. Diğer beta-blokör ilaçların sistemik uygulanması ile de benzer sonuçlar alınmıştır. Dar-açılı glokomda belirgin bir etkinlik göstermezler. Timolol selektif-olmayan tipte bir beta-blokördür.

Timolol solüsyonunun lokal uygulanması, açık-açılı glokomun standard tedavisi sayılmaktadır. Bu ilaç aynı indikasyonda lokal kullanılan pilokarpin'e (% 1-4'lük solüsyon) göre biraz daha fazla, adrenalin'e (% 0.5-2'lik solüsyon) göre ise belirgin derecede fazla etkili bulunmuştur. Göze lokal uygulandığında göz-içi basıncındaki azalma 20 dakikada başlar ve 12-24 saat kadar sürer. Timolol solüsyonu, günde 2 kez damlatılmak suretiyle uygulanır. Sayılan beta-blokör-olmayan ilaçlara göre diğer bir üstünlüğü, pupilla çapında veya akomodasyonda belirgin değişiklik oluşturmamasıdır. Uygulanan miktarın % 80'e kadar varabilen bir kısmı absorbe edilebilir.

Timolol ve diğer beta-blokörlerin göz-içi basıncını düşürmeleri, processus ciliaris epitel hücrelerinde aköz hümör yapımını azaltmaları ile ilgilidir. Aköz hümörün drenajını etkilemezler. Sözkonusu etkinin beta-reseptörlerin 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 beta-reseptörler aracılığı ile drenajın artırılmasına bağlı olabilir.

Timolol maleat; lokal pilokarpin veya lokal adrenalin veya sistemik asetazolamid tedavisi ile kombine uygulanırsa bu ilaçların göz-içi basıncı üzerindeki düşürücü etkisini artırır. Timolol solüsyonu uygulanmasına başlandığında, ilk 1-2 hafta içinde etkisinde hafif bir azalma olur; bundan sonra 1-2 yıl boyunca uygulandığında bile etkinlikte azalma olmaz.

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 kalp yetmezliği ve kalp bloku olan hastalarda sistemik etkileri sorun oluşturabilir.

Karteolol, selektif-olmayan İSE'li hidrofilik bir beta-blokördür. % 1'lik veya % 2'lik solüsyonu göze günde 2 kez damlatılır. **Betaksolol,** β_1'lere selektiftir ve % 0.5'lik solüsyon halinde günde 2 kez damlatılarak kullanılır. Adrenalin'in iridokorneal açıdaki trabekülleri β_2-reseptörlerini etkileyerek aköz hümör drenajını artırmak suretiyle oluşturduğu terapötik etkisini önlemediği için betaksolol, adrenalin solüsyonu ile birlikte kullanılabilir ve böylece etkinliği artar. Sistemik yan tesirlerinin diğer beta-blokörlerinkilerden daha zayıf olduğu bildirilmiştir. **Levobunolol'er,** %0.5'lik solüsyonu göze günde 2 kez bir damla damlatılır.

11. Anksiyete halleri: Anksiyetenin eşlik ettiği psikiyatrik bozukluklarda propranolol'un anksiyete, onunla birlikte oluşan aşırı sempatik sistem aktivasyonu belirtilerine ve diğer somatik belirtilere 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 beta-blokör olan propranolol'un en geniş kullanılma alanını oluşturan hipertansiyonlu olgularda, ilacın kesilmesini gerektirecek derecedeki yan tesir insidensinin yaklaşık % 10 olduğu saptanmıştır. Diğer bazı beta-blokörlerle (oksprenolol, metoprolol ve atenolol gibi) insidens daha düşüktür.

Beta-blokörlerin yan tesirleri beta-reseptör blokajına bağlı olanlar ve olmayanlar diye iki ana grupta toplanabilirler. Aşağıdaki yan tesirlerden **ii'den ix'a kadar olanlar beta-reseptör blokajına bağlıdırlar.**

En sık görülen yan tesirler şunlardır:

(i) Beta-blokörler ağızdan alındıklarında bulantı,

kusma, diyare ve flatulans gibi **gastrointestinal bozukluklar** görece sık görülür. İlacın yemekten sonra alınması bu belirtileri azaltır.

(ii) Bronkokonstriksiyon: Astmalı veya kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda beta-blokörler astma nöbetine neden olurlar. Bu ilaçları reçeteye yazmadan önce, hastada böyle bir durum olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. Normal kimselerde de havayollarının rezistansını artırırlar; fakat bu sorun oluşturacak derecede olmaz. Beta-blokörlerin yaptığı bronkospazm adrenalin ve diğer beta-mimetik ilaçlarla kolay giderilemez; onlara rezistans gösterir, fakat teofiline duyarlıdır.

Pindolol gibi İSE'li beta-blokörler, uzun süreli tedavide bronkokonstriksiyona bağlı yan tesirleri propranolola göre daha az oranda meydana getirirler; aynı olumlu durum, kardiyoselektif beta-blokörler için de geçerlidir.

(iii) Kalp yetmezliği: Kalp yetmezliği eğilimi olan olgular hariç tutulursa, beta-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, beta-blokör 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: Beta-blokörler dozları ve veriliş süreleri ile orantılı bir şekilde glukoza dayancı (toleransı) azaltırlar. Açlık kan şekerinde 20-30 mg/dl'ye kadar varan bir derecede bir yükselme yapabilirler. 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 hipogliseminin şiddetini ve süresini, hipoglisemiyi tamponlamaya çalışan refleks sempatoadrenal etkinliği azaltarak, artırırlar. Ayrıca hipogliseminin haberci belirtilerinden bazılarını (taşikardi ve tremor gibi) maskeleyebilirler. Hipoglisemi sırasında salıverilen katekolaminlerin alfa-mimetik etkinliğini artırarak hipertansif krize neden olabilirler. Glukoz metabolizması ile ilgili bu yan tesirler kardiyoselektif ilaçlarla daha az olur.

(vi) Lipid metabolizmasının bozulması: Buna s.552'de değinilmiştir. Bu etkilerin insülin salgılanmasındaki azalmanın lipid metabolizmasına yansıması ile ilgili olması olasıdır.

(vii) Ekzersize toleransın azalması: Beta-blokörler 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 damar hastalığı bulunan kimselerde beta-blokör 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: Beta-blokörlerle 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, miyokard 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. Bu süre içinde adrenalin veya noradrenalin i.v. infüzyonla verildiğinde, bunlara duyarlığın artmış olduğu görülebilir.

Yukarıda sayılan komplikasyonların oluşumunda, kalp-damar sisteminde uzun süren beta-blokajın, beta-reseptör dansitesini artırarak sempatik stimülasyona karşı aşırı duyarlık yapmasının ve ayrıca koronerlerdeki lezyonun beta-blokör tedavinin sağladığı şemsiye altında belirtisiz bir şekilde zamanla fazlalaşmış olmasının katkısı vardır.

Kesilme sendromunu önlemek için, uzun süre beta-blokör ilaç tedavisi gören hastalarda **ilaç birden kesilmemelidir;** ilacın dozu 1-2 hafta içinde giderek azaltılarak (yamuklanarak) **kesilme yavaş yapılmalıdır.**

Birden kesilmesi sonucu, kesilme sendromuna yol açan diğer bir ilaç grubu, klonidin ve benzeri ilaçlardır (guanfasin ve metildopa gibi) ve bunların kesilme sendromu beta-blokörler tarafından şiddetlendirilir. Bu iki grup ilaç, hipertansiyon tedavisinde olduğu gibi, birlikte kullanılıyorlarsa; kesilecekleri zaman önce beta-blokör ilaç yavaş olarak kesilir ve bundan birkaç gün sonra klonidin veya benzeri ilacın yavaş olarak kesilmesine başlanır.

(x) SSS ile ilgili yan tesirler: Propranolol ve onun gibi SSS'ne kolayca girebilen lipofilik beta-blokör ilaçlar letarjiye, başdönmesine, mental depresyona, belleğin bozulmasına ve psikotik bozukluklara neden olabilir. Bunlara propranolol başlığı altında değinilmiştir.

(xi) Diğer yan tesirler: Diğer ilaçlar gibi beta-blokör 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. Beta-blokör kullananlarda gözde kuruluk olursa, ilacın kesilmesi uygun olur. Beta-blokörler 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.

Beta-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).

Beta-blokörlerin nadir olarak görülen yan tesirleri arasında alopesi, geçici sağırlık, retroperitoneal fibrozis, Peyronie hastalığı ve ateş bulunur.

Doğal olarak oluşan hipertiroidizm, uzun süren beta-blokör tedavisi esnasında maskelenebilir ve tedavi kesilince ortaya çıkabilir. Anne dolaşımından ilacın fötal dolaşıma geçmesi sonucu neonatlarda yaptığı yan tesirlere ileride değinilmiştir.

Akut beta-blokör zehirlenmesi ve tedavisi: Beta-blokör 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, gözlem altında tutulmakla yetinilir. Yukarıda sayılan mutad belirtilerin oluştuğu ciddi zehirlenmelerde **"atropin+beta-stimülan ilaç"** tedavisi yapılır. Beta-stimülan 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 izoroterenol infüze edilmesinin gerektiği ve diğer bir olguda tedavi için hastanenin bütün izoproterenol stokunun harcandığı bildirilmiştir.

Diğer bir seçenek **glukagon** tedavisidir. Glukagon beta-adrenerjik reseptörler aracılığı ile olmaksızın, kalpte adenilat siklaz enzimini reaktive eder ve intraselüler sAMP düzeyini yükseltir. Bu ilaç 2.5-7.5 mg/saat hızında i.v. infüzyonla uygulanır. Denenmekte olan bir alternatif **milrinon**'dur (bak. 42$_s$ Konu); bu ilaç fosfodiesterazı inhibe ederek intraselüler sAMP düzeyini yükseltir ve propranololun yaptığı kardiyovasküler depresyonu tersine çevirebilir.

Astması ve diğer tür kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda beta-blokörlerin mutad dozları ile bile meydana gelebilen bronkospazmı çözmek için, beta-mimetik ilaçlara bu durumda rezistans olması nedeniyle, onlar yerine teofilin (aminofilin) i.v. olarak verilebilir.

KONTRİNDİKASYONLARI

(i) Kalp ile ilgili durumlar: Ağır bradikardiler, konjestif kalp yetmezliği, aorta stenozu, kardiyojenik şok ve perikardit gibi düşük debili kalp hastalıkları, 2 ve 3. derece bloklar mutlak kontrindikasyonlardır. Fakat hastayı dijitallemek ve diüretik tedavisine başlamak koşuluyla beta-blokörler yetmezlikli hastalarda kullanılabilirler. 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: Ağır bronşiyal astma mutlak kontrindikasyondur. Hafif astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, bazı akciğer infeksiyonları ve alerjik rinit göreceli kontrindikasyonlardır; bu durumlarda kardiyoselektif beta-blokörler, β_2-stimülan bir bronkodilatör ilaçla (örneğin salbutamol ve terbutalin gibi) birlikte uygulanabilirler. Pindolol gibi İSE'si yüksek, fakat selektif olmayan bir ilacın, sözkonusu durumlarda belirgin bir üstünlüğü yoktur; ayrıca salbutamol veya benzeri bir ilaç vermek gerekirse pindolol, β_2-stimülan ilacın etkinliğini antagonize eder. Hafif astmatik durumu olan ve uygun bir beta-blokör ilaca dayanç gösteren bir hastada astma krizi oluştuğunda, krizin adrenalin veya benzeri beta-stimülan ilaçlarla tedavi şansının azalmış olduğu hatırda tutulmalıdır.

(iii) Periferik vasküler hastalıklar: Obstrüktif periferik damar hastalıkları (aterosklerotik tromboanjiitis gibi) mutlak kontrindikasyonlardır. Raynaud sendromu ve diğer vazospastik periferik damar hastalıkları göreceli kontrindikasyonlardır; böyle durumlarda bir kalp hastalığı nedeniyle beta-blokör kullanmak gerekirse kardiyoselektif ve İSE'si olanlar tercih edilmelidir.

(iv) Diabetes mellitus: İnsülin tedavisi altındaki diyabet olgularında göreceli kontrindikasyon vardır. Bu durumda kardiyoselektif olan beta-blokörler tercih edilmelidir.

(v) SSS ile ilgili durumlar: Ağır depresif hastalık propranolol için mutlak kontrindikasyon sayılır; bu durumda, fazla lipofilik olan diğer beta blokörlerin de (metoprolol, oksprenolol ve pindolol gibi) kullanılmaması uygun olur. Aynı ilaçların halüsinasyonlu mental hastalıklarda da kullanılmaması tavsiye edilir. Fazla lipofilik olmayan atenolol denenebilir.

(vi) Karaciğer ve böbrek yetmezliği: Karaciğer parenkimasının veya kan akımının azaldığı durumlarda, biyotransformasyon suretiyle inaktive edilen propranolol ve benzeri lipofilik ilaçların dozunu azaltmak suretiyle kullanmak mümkündür. Böbrek hastalıklarında, pindolol hariç diğer bütün blokörlerin dozunun azaltılması ve iyi ayarlanması tavsiye edilir. Bu önlemlere uyulmak koşuluyla karaciğer ve böbrek hastalıkları bir kontrindikasyon sayılmazlar.

(vii) Cerrahi girişimler: Koroner kalp hastalığı ve hipertansiyonu olanlar gibi kronik beta-blokör tedavisi uygulanan olgularda cerrahi girişim yapılması gerekirse ilacın kesilmemesi daha yararlı olur. Kısa süreli bir durum için beta-blokör kullanılıyorsa, girişimden 24-48 saat önce ilacın kesilmesi tavsiye edilir. Beta-blokör tedaviye devam edilen durumlarda genel anestezi sırasında fazla bradikardi oluşursa atropin ve ciddi hipotansiyon oluşursa, β_1-stimülan ilaç infüzyonu veya injeksiyonu ile tedavi yapılır.

(viii) Yaş: 65 ve özellikle 70 yaşından yukarı hastalarda beta-blokör ilaçlar başka bir seçenek yoksa, dikkatli bir şekilde dozunu ayarlayarak kullanılmalı, fakat uygun bir seçenek varsa kullanılmamalıdır. Yaşlı kimselerde beta-blokörlerin yan tesirleri daha sıktır ve daha ciddi olabilir.

(ix) Gebelik: Beta-blokörlerin insanda fötus için güvenli oldukları kesinlikle bilinmemektedir. Ayrıca uterustaki β_2-reseptörlerin blokajı uterus tonusunu artırabilir ve kontraksiyonları başlatabilir. Bu nedenlerle gebelik sırasında bu ilaçların kullanılması tavsiye edilmez.

Çeşitli kontrindikasyon durumları veya yan tesirler karşısında beta-blokör ilacın türünü değiştirmek suretiyle sorunun kısmen olsun önlenmesi mümkündür. Bu konuda tavsiye edilen önlemler Tablo 43.5'te gösterilmiştir.

Etkileşmeler: İnsülin veya sulfonilüre türevi oral antidiyabetiklerle tedavi altındaki hastalarda kullanıldıklarında bu ilaçların hipoglisemik etkilerini daha önce açıklandığı şekilde artırırlar. Hipoglisemi oluştuğunda tedavi için injekte edilirse adrenalin'in etkinliğini azaltırlar. Bronşiyal astmalılarda kullanılan adrenerjik ilaçların bronkodilatör etkisini 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, propranolol'un antihipertansif etkinliğini azaltır. Fenilefrin, fenilpropanolamin, psödoefedrin ve diğer bazı sempatomimetik ilaçlar göz veya burun damlası şeklinde veya ağızdan antigripal müstahzarlar içinde alınırlarsa, beta-blokör ilaç tedavisi altındaki hastada belirgin kan basıncı yükselmesi yapabilirler.

Beta-blokörler 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. Beta-blokörlerle tedavi edilmekte olan hastalara dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörler ağız yolundan verilebilir. Ancak özellikle verapamil gibi kardiyodepresör etkili kalsiyum antagonistlerinin beta-blokörlerle birlikte kullanılmaları tehlike yaratabilir; hipotansiyon asistoli ve ciddi aritmilere neden olur. Hastaya daha önce beta-blakör ilaç verilmişse bunun etkisi geçmeden i.v. verapamil verilmelidir.

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-İ belirtileri	Tok karna ilaç alınması
Hipoglisemi	Kardiyoselektif ilaç kullanılması
Uyunç eksikliği	Uzun etkili hidrofilik ilaçların veya yavaş-salan şekillerin kullanılması

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. SELEKTİF-OLMAYAN BETA-BLOKÖRLER

1. Propranolol hidroklorür müstahzarları:
- Dideral (Sanofi-Doğu): 40 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.

2. Oksprenolol hidroklorür müstahzarları:
- Trasicor (Novartis): 80 mg'lik tablet. 40 Tablet/kutu (üretilmiyor).

3. Pindolol müstahzarları:
- Visken Tablet (Novartis): 5 mg'lik tablet. 30 Tablet/kutu.
- Apo-Pindol (Biocer): Yukardaki gibi.

4. Nadolol müstahzarları:
- Betadol (Bristol Myers-Squibb): 40 ve 80 mg'lık tablet (üretilmiyor).

5. Timolol müstahzarları:
- Tableti Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Göz damlası:
- Timoptic, % 0.25 ve % 0.5 (MSD): % 0.25 ve % 0.5 timolol maleat içeren göz damlaları. 5 ml/şişe (ikisi de).
- Timosol % 0.25 ve % 0.5 Göz damlası (Bilim): % 0.25'lik ve % 0.5'lik göz damlaları, 5 ml/şişe (ikisi de).
- Timotem % 0.25 ve % 0.5 (İ.E.): Yukardaki gibi.
- Cusimolol (A. İbrahim): % 0.5'lik göz damlası. 5 ml/şişe.

6. Karteolol müstahzarları:
- Carteol % 1 ve % 2 Göz Damlası (A. İbrahim): % 1'lik ve % 2'lik steril göz damlası. 3 ml/şişe (ikisi de).

7. Tertatolol müstahzarları:
- Artex (Servier): 5 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

8. Sotalol müstahzarları:
- Bak. 41. Konunun sonu.

9. Levobunolol müstahzarları:
- Betagan Liquifilm (Allergan): % 0.5'lik göz damlası. 5 ml/şişe.

II. KARDİYOSELEKTİF BETA-BLOKÖRLER

1. Atenolol müstahzarları:
- Tensinor (A. İbrahim): 50 mg'lık ve 100 mg'lık tablet. 14 Tablet/kutu (ikisi de).
- Nortan (Sanofi-Doğu): Yukarıdaki gibi.

2. Metoprolol tartrat müstahzarları:
- Lopresor (Novartis): 100 mg'lık çentikli tablet. 20 Tablet/kutu.
- Lopresor SR (Novartis): 200 mg'lık yavaş-salıveren tablet (bölünebilir). 14 Tablet/kutu.
- Beloc Tablet (Eczacıbaşı): 100 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Beloc Durules (Eczacıbaşı): 200 mg'lık yavaş salıveren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Beloc ZOK Tablet (Eczacıbaşı): 50 mg'lık ve 100 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).

3. Asebutolol müstahzarları:
- Prent Tablet (Bayer): 200 mg'lık çentikli tablet. 30 Tablet/kutu.
- Prent Ampul (Bayer): 25 mg/5 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

4. Bisoprolol fumarat müstahzarları:
- Concor (Santa-Farma): 5 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

III. DİĞERLERİ

1. Labetolol hidroklorür müstahzarları (bak. 38. Konunun sonu).

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. Diğer İlaçlar • Antihiperlipemik Tedavinin Klinik Farmakolojisi • Hiperlipidemilerde İlaçlarla Profilaksinin Başarısı • İlaç Uygulanması ile ilgili İlkeler • Metabolik Sendrom • Sekonder Hiperlipidemiler • Müstahzar Örnekleri •

Hipolipidemik ilaçlar, hiperlipidemisi (hiperkolesterolemi ve/veya hipertrigliseridemisi) olan hastalarda kronik olarak ağızdan uygulanmak suretiyle 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.

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 başka 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 yaklaşık 500.000'dir. 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 primer ve özellikle sekonder 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 44.4'te gösterilmiştir.

Hiperlipidemi ile Ateroskleroz Arasındaki İlişki

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 KKH meydana gelmesine birçok olguda ÇDDL kolesterolu dahil total kolesterol düzeyindeki yükselme eşlik ettiği için ve 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 onun en büyük ögesi olan **düşük dansiteli lipoprotein kolesterolu (DDL-k) ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi** gösteren epidemiyolojik ve diğer tür 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 en üst beşte-birde (yaklaşık 230 mg/dL'nin üstünde) bulunan orta yaşlı erkeklerde 65 yaşından önce koroner hastalığından ölüm (koroner ölümü) riski yaklaşık %10 olduğu halde, kolesterol düzeyi, en alt beşte-birde (yaklaşık 170 mg/dl'nin altında) bulunanlarda risk %3'tür. Erkeklerde total veya DDL kolesterolu düzeyindeki her bir %10'luk artmanın koroner kalp hastalığı riskini yaklaşık %10 artırdığı (örneğin %10'dan %11'e çıkardığı) kestirilmiştir. YDL kolesterolu düzeyindeki her bir 5 mg/dl'lik artmanın bu riski yaklaşık %10 azalttığı keştirilmiştir (Baron, 2002). **(iii)** Deney hayvanlarını kolesterolden zengin olan ve böylece serum kolesterol düzeyini yükselten diyetle beslemek suretiyle, onların arterlerinde aterosklerotik lezyonlar oluşturmak mümkündür. **(iv)** 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, periferik dolaşımda ve koroner dolaşımda önce, asetilkolin ile meydana getirilen endotele-bağımlı vazodilatasyonun (**nitrik oksid** salıverilmesindeki artmanın), sonra kan akımının mekanik etkisiyle yaptığı NO salıverilmesi 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), intimada proliferasyona uğramaları ve kandan damar çeperine monositlerin ve makrofajların infiltrasyonu gibi olaylar gelişir. Kandan, adıgeçen inflamatuvar hücrelerin, hatta T lenfositlerinin 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, anjioplastiden 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 **ateroma plakları,** intimada esas olarak, köpük hücreleri ile infiltre olmuş ve proliferasyona uğramış düz kas hücrelerinden ibarettir. Aterom plakları, arter lümeninde **daralma (stenoz)** yapar ve daha öteye giden kan akımını azaltarak iskemiye bağlı semptomları tetikler. Plaklar lümenin 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 tamamiyle tıkanabilir; böylece akut tam tıkanma belirtileri ortaya çıkar (**akut myokard infarktusu**nda olduğu gibi). 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 1511 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, fibrinojen düzeyi yükselmesinin daha fazla rol oynaması olasılığı 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 insan öznelere verildiğinde damar endotelinden nitrik oksid salıverilmesini artırarak lokal vazodilatasyon yapar. Bunun derecesi, erkek öznelerde hiperkolesterolemi varsa azalır; fakat premenopozal kadın öznelerde 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, 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.

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 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 (bak. 45. Konu).

LİPOPROTEİNLER VE HİPERLİPOPROTEİNEMİLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Plazma Lipidleri ve Lipoprotein Fraksiyonları ve Hücresel Lipoprotein Reseptörleri

Plazmadaki **temel lipidler kolesterol** ve **trigliseridler**dir; az miktarda **fosfolipidler** de bulunur. Bunlar tekbaşlarına suda çözünmeyen ve plazmada çözünmüş olarak taşınma olanağı bulunmayan maddelerdir. Plazmada, oldukları gibi değil, **özel apoproteinlerle birleşmek** suretiy-

le 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. Lipoprotein küresel 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 metabolizması**nda aktif bir rol oynarlar ve diğer bazıları lipoproteinlerin, o lipoproteine özgü hücre membranı reseptörleri tarafından **tanınması**nı ve onlarla etkileşmesini sağlarlar.

Vücutta lipoproteinlerin hücreler arasında taşınmasında ve hücrelere uptake yapılmasında 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 4536 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 membranı üzerindeki **DDL reseptörleri,** doğal ligandları olan apo-B100'ü tanırlar ve böylece DDL'nin bu hücrelerin içine girmesini sağlarlar. Kolesterol türevleri hücre membranlarını bu reseptörler aracılığı ile aşabilirler.

Apo-B'nin diğer tipi olan daha küçük moleküllü **apo-B48,** apo-B100'ün amino ucundaki 2152 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 tipi**dir; 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. Kilomikronların trigliserid molekülleri, kapilerlerden geçerken koparılır ve sonuçta kilomikronlar daha ufak olan **kilomikron kalıntısına** ("chylomicron remnant") dönüştürülürler. Bu partiküllerde apo-B48'den başka apo-E molekülü de bulunur; apo-E hücrelerin DDL reseptörleri tarafından tanınır ve böylece kilomikron kalıntıları çeşitli hücrelere girerek kandan temizlenir.

Sözkonusu durum nedeniyle 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 afinitesi**ni düşürür ve onların kandan temizlenmesini azaltır; böylece çeşitli **kalıtsal hiperlipidemiler** oluşur. Ayrıca apo-B molekülündeki amino asidlerin asetilasyonu veya serbest radikaller tarafından bozulması onların **makrofajların** 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-E3 izoformu normal popülasyonda egemen olan şekildir; klasik tip III hiperlipoproteinemili hastalarda bu şekil yoktur veya ileri derecede azalmıştır, onun yerini aynı görevi yapamayan apo-E2 şekli almıştır. Karaciğer hücreleri üzerindeki apoprotein E'ye özgü reseptörlerin apo-E2 izoformuna afinitesi düşük olduğu için, bu hastalarda plazmadan ÇDDL'lerin ve kilomikron kalıntılarının temizlenmesi azalmıştır.

Plazmanın **temel lipid düzeyinin ölçülmesi, en az üç parametre**yi 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 yapılarak 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 (bak. s.1354).

Hiperlipidemiler, lipid metabolizmasının primer bir bozukluğu şeklinde meydana gelebildikleri gibi, bazı hastalıklara bağlı olarak **ikincil hiperlipidemi** şeklinde de ortaya çıkabilirler (bak. s.581-82). Hipolipidemik ilaçlar esas olarak primer hiperlipidemilerin tedavisi için kullanılırlar; ikincil hiperlipidemilerde ise primer 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 içerikleri 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 moleküller**inin, 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 metabolitler**dir; **DDL prekürsörü**dürler. 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. $2\text{-}3x10^3$ kilodalton dolayındadır). % 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 (ör-

neğin 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, DDL girişi ve hücre içinde DDL katabolizması hızlanır. Plazmadaki DDL düzeyi veya **DDL/YDL oranı** ile ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişmesi arasında yakın bir ilişki vardır.

DDL'nin daha yoğun ve daha küçük çaplı **B tipi** ve daha az yoğun ve büyük çaplı (çoğunluğu 25.5 nm'den büyük) **A tipi** vardır. **B tipi** (küçük) DDL peroksidasyona daha yatkındır ve daha fazla aterojeniktir.

DDL-kolesterolu (DDL-k) düzeyi direkt olarak ölçülmez, açlık serumunda total kolesterol, trigliserid ve YDL kolesterolu ölçüldükten sonra Friedwald formülüne 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 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.

(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) ve kolesterolun dokulardan karaciğere **geri taşınması**nda ve metabolizmasında, 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 partikülleridir. 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 insidensinin 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 **aterojenez yarasının 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.

TABLO 44.1.

Lipoproteinlerin içerdiği lipid ve protein öğeleri ile ortalama yüzdeleri

Lipoprotein	Dansite (g/dL)	Nötral yağ	Kolesterol (serbest ve ester)	Fosfolipid	Protein
Kilomikronlar	0.95	84	7	7	2
ÇDDL	0.95-1.006	50	24	18	8
DDL	1.019-1.063	11	46	22	21
YDL	1.063-1.21	8	20	22	50

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). Plazmadaki ana YDL şekli olan YDL_{2A}, ÇDDL ile karşılıklı değiştokuş reaksiyonuna girer; ÇDDL'den trigliseridleri alır ve ona kolesterol esterlerini verir. Sonuçta trigliseridden zenginleşmiş ve kolesterolden fakirleşmiş olan YDL_{2B} oluşur; o da karaciğer hücrelerine girerek orada hepatik trigliserid lipaz (HL) tarafından YDL_3'e çevrilir ve siklus kapanır.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**).

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 (primer hipoalfaliproteinemi 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 44.2'de gösterilmiştir.

Apoprotein reseptörleri: Karaciğerde sentez edilip kana salıverilen veya ince barsaklarda oluşan çeşitli lipoproteinlerin, kandan uzaklaştırılmaları yani vücuttaki çeşitli hücrelere girmeleri hücrelerin membranı üzerinde yerleşmiş olan ve özellikleri aşağıda açıklanan özel

TABLO 44.2

Total kolesterol, çeşitli lipid fraksiyonu kolesterolü ve trigliserid düzeylerinin (mg/dL) derecelendirilmesi

Düzeyler	Dereceler
Total kolesterol	
200 >	istenilen
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 on yıllık risk yüzdesi dikkate alınır (bak. Tablo 44.3).

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 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)**; 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 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 suprese eder ve kolesterol sentezini inhibe eder. **(iii)** Hücredeki "asil KoA: kolesterol transferaz"ı 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 hiporkolesterolemi, mutant 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. Buna bağlı olarak plazma total kolesterol ve DDL kolesterolu düzeyi, birinci durumda normalin 8 katına ve ikinci durumda 2-3 katını geçebilir.

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). Lp(a)'nın 30 mg/dL (immunoesey yöntemiyle ölçüldüğünde) sınırının üstünde olması aterosklerotik vasküler hastalık riskini artırır; bu derecede yükselmiş Lp(a) düzeyi insanların % 20 kadarında saptanmıştır. KKH olgularının yaklaşık % 15'inde familyal Lp(a) yüksekliği bulunmuştur. Molekülün özgül öğesi olan apo(a), yapıca **plazminojenin serin protaz bölümüne benzer;** fakat plazminojenin, doku plazminojen aktivatörünün bağlandığı noktasını içermez. Lp(a), plazminojenin etkinlik kazanmasını engelleyerek fibrinolizi inhibe eder; plaklar üzerinde trombus oluşumu eğilimini artırmak suretiyle aterojenik etki gösterir. DDL düzeyini azaltan diyetler ve ilaçlar (kolestiramin ve HMG CoA inhibitörleri gibi) lipoprotein (a) düzeyini düşürmezler; sadece niasin düşürür. Lipoprotein (a) fazlalığının **tedavi edilmesi gerği** tartışmalıdır; ancak hastada KKH varsa niasin ile tedavisi üzerinde fikir birliği vardır.

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.

Dislipidemilerde genetik yatkınlık önemli bir rol oynar. Lipid fraksiyonlarının hücrelerde işlenmesinde rol oynayan birçok enzim, taşıyıcı ve reseptör proteinlerinin sentezini düzenleyen genlerdeki mutasyonlar lipid dengesini bozar. **Mutasyonu sonucu, dislipidemiye yol açan fonksiyonel moleküller** arasında LDL reseptörleri, LDL partiküllerinin hücre membranındaki bu reseptörlere bağlanmasını sağlayan Apo-B100 molekülü (ailesel defektif Apo-B100), ateroprotektif YDL sentezi için gerekli Apo A-I molekülü ve ÇDDL ve kilomikron oluşturulmasında kritik öneme sahip MTP molekülü bulunur. Bazı hiperlipoproteinemilerde kolesterol efluks düzenleyici protein genindeki anormallikler rol oynar.

Hiperkolesterolemi büyük ölçüde kalıtsal veya ailesel bir klinik durumdur. Kişinin kolesterol veya DDL düzeyini, %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 yukarıda değinildiği gibi 8 kat yükselir ve çoğu 30 yaşından önce aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktan ölür; tedavi için karaciğer transplantasyonu gerekir. Anormal gen bakımından **heterozigot olgular**da 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.

Aterojenezisle ilişkisi daha az kesin bir durum olan hipertrigliseridemi de kısmen genetik kaynaklıdır. Ailesel hiperkilomikroneminin nedenlerinden biri olan genetik lipoprotein lipaz anormalliği de, diğer bir ailesel hipertrigliseridemi şekli olan disbetalipoproteinemi gibi nadir görülen bir durumdur. Hiperkolesterolemi ve hipertrigiliserideminin birlikte bulunduğu ailesel kombine **hiperlipidemiler** de vardır.

HİPOLİPİDEMİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Hipolipidemik ilaçların çoğu, primer etkilerine göre, lipoprotein sentezini azaltanlar ve lipoprotein katabolizmasını artıranlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bazı ilaçların etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Bunlar, halen geçerli görüşlere göre bu sınıflardan uygun olanına sokulmuşlardır.

Primer etkisiyle lipoprotein sentezini azaltan ilaçlar, sekonder olarak katabolizmayı artırabilirler; bu durumun belirgin bir örneği statinlerdir. Etki mekanizmalarına göre bu iki gruba girmeyen ilaçlar sonda ayrı bir grup halinde sunulmuşlardır.

Aşağıdaki ilaçlardan safra asidi bağlayan ilaçlar, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ve niasin hiperlipoproteinemilerin tedavisinde **birinci sırada** yer alan ilaçlardır. Fibrik asid türevleri ve diğerleri onların alternatifi olan ikinci sıra ilaçlardır. ancak **Türkiye'de uygun niasin müstahzarlarının bulunmaması** nedeniyle fibrik asid türevleri onların yerine ön sıraya geçmiştir.

I. LİPOPROTEİN SENTEZİNİ AZALTAN İLAÇLAR

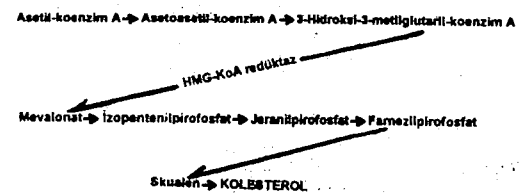
1. HMG-KoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ (STATİN'LER)

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** 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. Bu olay sonucu, karaciğer hücrelerindeki kolesterol ve lipoprotein düzeyinin düşmesi, bu hücrelerin yüzeyindeki DDL reseptörlerinin dansitesinde (sıklığında) artmaya yol açar **(reseptör up-regulation**'u yapar). Böylece sözkonusu ilaçlar hem lipoprotein sentezini azaltmak ve hem de apo-B içeren lipoproteinlerin (başta aterojenik DDL olmak üzere) karaciğer hücrelerine ve diğer hücrelere girişini ve orada yıkımını (katabolizmasını) artırmak suretiyle kanda **DDL kolesterolu** ve **total kolesterol** düzeyini düşürürler. **Hipertrigliseridemi**yi bir dereceye kadar düşürebilirler. Öte yandan antiaterojenik nitelikte olan **YDL düzeyi**nde artma yaparlar. Ancak hipertrigliseridemiyi düşürücü ve YDL kolesterolunu yükseltici etkinlikleri fibratlarınkine göre daha düşüktür.

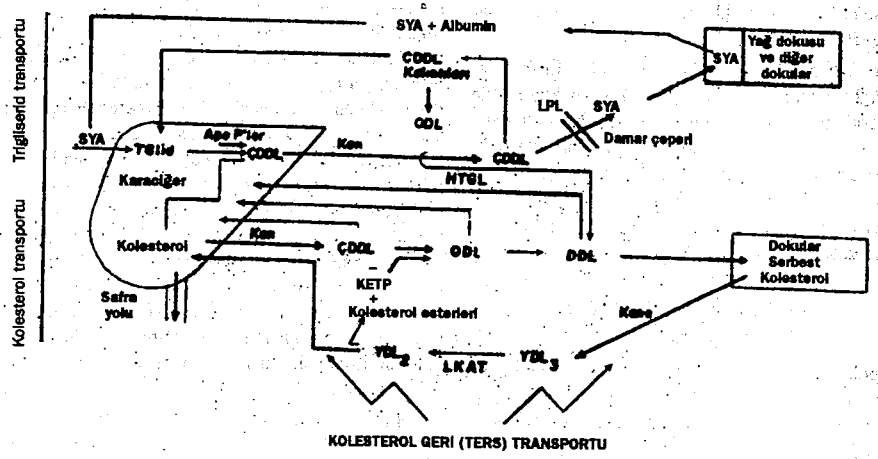
Hiperkolesterolemi, familyal apo-B100 eksikliği ve hipertrigliseridemi ile hiperkolesteroleminin birlikte olduğu karma hiperlipidemilerde **koroner kalp hastalığı ve inmeye karşı primer ve özellikle sekonder profilaksi** için kullanılırlar. Profilaksi için genellikle düşük dozda kullanılırlar (bk. Klinik 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 cevap vermeyen homozigot ailesel hiperkolesterolomili çocuk ve genç erişkinlerde total kolesterol düzeyinde yaptıkları düşme daha azdır. (% 6-20); bu olgularda hepatositlerin DDL reseptörlerinin oluşmadığı dikkate alınırsa, cevabın 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 nedeniy-



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 **eksojen yolak 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).



le belirgin bir uyunç sorunu yaratmamaları, bu ilaçlara üstünlük sağlayabilecek özelliklerdir. Uzun süreli denemelerle ateroskleroz gelişmesini yavaşlatarak koroner arter hastalığı gelişme riskini azaltırlar; ayrıca koroner arter hastalığı bulunan, akut myokard infeksiyonu geçirenler dahil, hastalarda **sekonder profilaksi** sağladıkları, bütün kardiyovasküler olay insidensini ve mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir. Aterosklerotik lezyonların gelişmesini yavaşlattıkları ve hatta geriletebildikleri koroner anjiyografisi ile de doğrulanmıştır. Ayrıca serebral damarlardaki ateroskleroz gelişmesini yavaşlatarak **inme ve geçici iskemik atak** insidensini azaltırlar.

Ortak indikasyonları: Bu ilaçların indikasyonlarını saptarken, hastanın total serum kolesterolunun yüksekliği yanında, hastada, başta koroner kalp hastalığı olmak üzere aterosklerotik damar hastalığı (iskemik yani hemorajik-olmayan inme, geçici iskemik nöbet gibi serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı gibi) öyküsü olup olmadığı, diğer risk faktörlerinin bulunup bulunmadığı araştırılır. Total serum kolesterol düzeyi 5 mmol/L veya daha fazla ve 10 yıllık KKH riski %30'un üzerinde olan hastalarda, yaşam biçimi değiştirme ve diğer non-farmakolojik önlemler sonuç vermediyse **primer profilaksi** için indikedirler (10 yıllık risk saptama için Kayaalp, 2001'e bakınız). Hastada yukarıda sayılan KKH-dışındaki vasküler hastalıklar varsa bu durumda hem KKH profilaksisi ve hem de bu bu hastalıkların ilerlemesini önlemek için kullanılabilirler; sözkonusu vasküler hastalığı olanlarda KKH ortaya çıkması riski yüksektir. Angina veya akut myokard infarktusu öyküsü olan 75 yaş altındaki kişilerde, serum total kolesterol düzeyi 5 mmol/L veya daha yüksekse **sekonder profilaksi** için kullanılırlar; bunlarda koroner olay ve tüm kardiyovasküler olay insidensinde ve total mortalitede azalma yaparlar. 75 yaşın üstündekilerde yararları halen kanıtlanmamıştır. Koroner baypas ameliyatı geçirmiş olanlarda veya anjiyoplasti yapılmış olanlarda da indikedirler.

Primer ve sekonder profilaksida **öngörülen hedef** total serum kolesterol düzeyini 5 mmol/L'nin altına düşürmek ve eğer ilaç daha fazla düşme yapıyorsa başlangıç düzeyinde %20-25'lik bir düşme sağlamaktır. DDL kolesterolu bağlamında bu değerler 3 mmol/L ve yaklaşık %30'dur.

Ortak yan tesirleri ve kontrindikasyonları: Bu grup ilaçların en sık görülen yan tesirleri bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklar başağrısıdır. Seyrek görülen, fakat ciddi sayılan yan tesirleri **myozit-lizis**

seri sendrom ve buna bağlantılı myozit ile hepatotoksik etkilerine bağlı karaciğer bozukluğudur. **Yüksek dozda** kullanılırlarsa veya CY3A4 inhibitörü ilaçlar gibi eliminasyonlarını azaltan ilaçlarla (provastatin hariç) ya da **fibratlar veya nikotinik asidle birlikte** alınırlarsa çizgili **kaslar üzerindeki toksik etkileri şiddetlenir** ve **rabdomyoliz** meydana gelebilir. Rabdomyoliz şeklindeki ağır kas hasarı milyonda bir görülür. Serum kreatin kinaz düzeyinin 10 kezden fazla artması çizgili kaslar üzerindeki toksik etkinin ve serum transaminazlarının aşırı artması hepatoksik etkinin habercisidir.

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 geçer ve devam ederse ilaç kesilmelidir. Karaciğer hastalığı öyküsü olanlarda ya da aşırı alkol alanlarda ihtiyatlı kullanılmalıdırlar. Açıklanamayan kas ağrısı olan hastaların hekime başvurması söylenmelidir.

Teratojenik etkileri nedeniyle **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.**

Aşağıda lovastatin'in ilk tedaviye giren statin türevi olması nedeniyle bu grup ilaçların prototipi olarak kabul edilerek farmakolojisine daha ayrıntılı olarak değinilmiştir.

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. Günde 40 mg dozunda verildiğinde yaptığı düşme % 30 dolayında bulunmuştur. Bu azalma günde 12 g dozunda verilen kolestiramin'in yaptığının yaklaşık 2 katı kadardır. Heterozigot familyal hiperlipoproteinemi olgularında yaptığı düşme, biraz daha az olur; homozigot olgularda daha da az düşme yapar. Lovastatin'in aynı gruptaki diğer ilaç olan mevastatin'e göre bir üstünlüğü, dozu artırılınca plazma trigliserid düzeyini de düşürmesi ve YDL düzeyini yaklaşık % 10-13 gibi belirgin bir oranda artırmasıdır.

Lovastatin mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir; eliminasyonu yavaştır. Bu nedenle günlük dozu, bir veya iki kezde yemek sırasında alınabilir; günde tek doz veriliyorsa yukarıda belirtilen şekilde verilir. Diğer statinler gibi, karaciğerde esas olarak CYP3A4 enzimi tarafından yıkılır. Bu nedenle bu enzimi inhibe eden ilaçlarla (ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, verapamil, nifedipin, diltiazem gibi) alındığında plazma düzeyi ve toksisitesi artar. Total kolesterol düzeyi 300 mg/dL'nin altında olan hastalarda tedaviye günde 20 mg ile, daha yüksek olanlarda 40 mg ile başlanır. Dört haftalık aralarla, alınan yanıta göre günlük doz günde 80 mg'a kadar artırılır.

En sık görülen **yan tesirleri** olguların yaklaşık % 15'inde mide-barsak tahrişine bağlı olarak ortaya çıkan konstipasyon veya diyare, dispepsi, flatulens, abdominal ağrı veya kramp ve bulantıdır. Yaklaşık aynı oranda, döküntü ve prutitus oluşturur. Seyrek olarak uyku bozukluğu yapabilir. Karaciğer ve çizgili kaslar üzerindeki toksik etkilerine yukarıda değinilmiştir. Myopati, lovastatin ve benzeri ilaçlar tek (monoterapi) olarak kullanılıyorlarsa seyrek (% 0.1'den az olguda) görülür. **Fibratlar, veya nikotinik asid ile** ya da ketakonazol, itrakonazol, siklosporin veya eritromisin gibi CYP3A4 enzimi inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanılıyorlarsa bu yan tesirin sıklığı yukarıda belirtildiği gibi artar.

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. Lovastatin gibi CYP3A4 enzimi ile yıkılır ve bu enzimi inhibe eden ilaçlar toksisitesini artırır.

Pravastatin: Lovastatine yapıca benzer; fakat onun gibi lakton şeklinde değil açık hidroksi asid şeklindedir. 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. CYP3A4 enzimi tarafından önemli ölçüde metabolize edilmediğinden lovastatin, simvastatin ve atorvastatinin aksine bu enzimi inhibe eden ilaçlarla etkileşme potansiyeli düşüktür.

Fluvastatin: Yapısı ve farmakolojik etkileri bakımından yukarıdaki ilaçlara benzer. Günde 1 kez 20-40 mg ağızdan verilir. Diğerlerine göre daha ucuzdur. Bu nedenle maliyet etkililiği görece yüksektir.

Atorvastatin ve serivastatin: Diğer statinler gibi plazma total kolesterol ve DDL kolesterolü düzeyini güçlü bir şekilde düşürürler. Atorvastatinin kolesterol düzeyini düşürme açısından etkililiğinin diğer statinlere göre daha fazla olduğu ileri sürülmüştür; ağızdan günde

10-20 mg dozunda kullanılır. 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 tam olarak aydınlatılmamıştır.

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.

Etki mekanizmaları: Trigliserid düzeyindeki azalmayı kısmen, karaciğer hücresinde ÇDDL sentezini ve hücreden salgılanmasını azaltmak suretiyle yaparlar; bu etki, olasılıkla substrat yağ asidlerinin yağ dokusundan salıverilmesinin ve karaciğere sunulmasının azaltılması sonucu oluşur. Daha belirgin bir etkileri kapiler endotelinde lipoprotein lipazı stimüle ederek ÇDDL'den trigliseridlerin koparılmasını ve lipolizi artırmalarıdır. Bu olay sonucu ÇDDL'den DDL oluşumunun artması beklenirse de sonuç böyle olmaz. Fibrik asid türevleri, olasılıkla ÇDDL kalıntılarının uptake'ini artırarak DDL'ye dönüşümünü azaltırlar. Fibrik asid türevlerinin DDL düzeyi üzerindeki etkileri değişkendir ve hipertrigliserideminin derecesine bağlıdır. Hipertrigliseridemi durumunda doğal olarak, fraksiyonel DDL klerensi yüksektir ve DDL partiküllerinin boyutları küçülmüş ve kolesterol içeriği azalmıştır; fibrik asid türevleri ile tedavi hipertrigliseridemiyi düzeltince bu durum tersine çevrilir ve DDL klerensi azalır ve düzeyi yükselir. Yukarıda belirtildiği gibi sözkonusu ilaçlar ÇDDL'nin DDL'ye dönüşümünü artırmazlar. Hastada DDL yükselmesi yanında normotrigliseridemi varsa yukarıdaki durumun aksine fibrik asid türevleri DDL düzeyini düşürürler; bu etki DDL yükselmiş olduğu takdirde daha belirgin olur. DDL düzeyini düşürmelerinde karaciğer hücrelerinde DDL reseptörlerini artırıp hücreye girişi hızlandırmalarının da katkısı vardır.

YDL'yi yükseltmeleri ÇDDL trigliserid düzeyini azaltmalarına bağlıdır. 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.**

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 ve hepatotoksisite yapma potansiyelleri vardır. Statinlerle kombinasyonları çizgili kasa toksisitelerini artırır.

Kullanılışları: Fibratlar primer 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.

Klofibrat: Bu grup ilaçların ilk kullanılmış olanıdır. Başlangıçta belirtilen nedenlerle günümüzde kullanılmaz, farmakolojik özelliklerine Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde s. 1365-67'de değinilmiştir.

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 (primer 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.

Fenofibrat: Bundan önceki iki ilaca farmakolojisi ve farmakokinetik özelikleri bakımından benzeyen fibrik asid türevi bir ilaçtır. Kolesterol düzeyini klofibrattan daha fazla (genellikle % 20'den fazla bir oranda) düşürür. Bu nedenle, yukarıdaki iki ilacın aksine, primer 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 (bak. s. 1194) 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 primer 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; bu etki ağızdan uygulanmaya başlandıktan sonra 4-6 saat içinde belirginleşir. ÇDDL sentezinin azalmasında, bu ilacın aşağıda belirtilen yağ dokusundan serbest yağ asidi salıverilmesini azaltıcı etkisinin kısmen katkısı vardır. DDL düzeyinin düşmesi nedeniyle plazmadaki kolesterol düzeyini de düşürür, ancak bu etkisi birkaç gün sonra ortaya çıkar. Bu gecikmenin nedeni DDL'nin plazmadaki yarılanma ömrünün uzun olması ve oluşumundaki azalmanın, ilaçtan önce oluşmuş fraksiyonun yavaş eliminasyonu nedeniyle, plazma düzeyine yansımasının zaman almasıdır. 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.

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.

Nikotinik asidin bir üstünlüğü **geniş spektrumlu** bir antilipidemik ilaç olmasıdır. Başlıca kullanılış yeri 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. 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 sağlayabilir. Peptik ülserli hastalarda ülserin aktivasyonuna neden olabilir; bunlarda veya bu hastalığı daha önce geçirmiş olanlarda kullanılmamalıdır.

Seyrek olarak, hepatit ve kolestatik tipte sarılık yapabilir. Bazı hastalarda glukoz metabolizmasını bozduğu ve karbonhidratlara karşı toleransı azalttığı saptanmıştır; hiperglisemi ve glukozüri yapabilir. Diyabetli hastalarda kontrindikedir. Hiperürisemi görece sık olarak görülen bir yan tesirdir; bazı hastalarda tedaviye devam edildiği halde kendiliğinden kaybolabilir. Gutlu hastalarda kullanılmamalıdır. Bu metabolik etkileri reversibldir ve ilaç kesilince ortadan kalkarlar. Seyrek olarak aritmi oluşmasına neden olabilir. Nadiren ciltte kuruma, akantozis nigrikans ve kasık ve koltukaltı bölgesinde hiperpigmentasyon yapabilir.

Nikotinik asid, vazodilatör etkisi nedeniyle, bazı antihipertansif ilaçların yaptığı ortostatik hipotansiyonu artırabilir.

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 KOLESTİRAMİN VE KOLESTİPOL

Kolestiramin ve kolestipol mide-barsak kanalından absorbe edilmeyen yüksek molekül ağırlıklı **sentetik anyon değiştirici reçineler**dir. 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 düzeyinde **genellikle artma** yaparlar; bu nedenle tip II hiperlipidemi dışında kullanılmazlar.

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 antiko lesterolemik 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. Trigliserid ve ÇDDL düzeyi tedavinin ilk haftalarında geçici olarak yükselir ve sonra genellikle başlangıçtaki düzeye döner.

Kolestiramin ve kolestipol, **primer nitelikteki tip II hiperlipoproteinemilerde (özellikle bunların IIa şeklinde) plazma kolesterol düzeyini düşürmek için en fazla tercih edilen ilaçlardır.** Kolestipolun klinik değeri, kolestiramininki kadar incelenmemiştir. ÇDDL ve ODL düzeylerinin yükseldiği tip III, IV ve V ve tip IIb 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. Kısmî safra yolu tıkanmasına bağlı kaşıntıya ve primer 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 32 g düzeyine çıkarmak gerekir. 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 alınırsa özofagustan geçmesi zordur.

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 iki 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. DİĞER İLAÇLAR

Omega-3 polidoymamış yağ asidleri olan eikozapentaenoik asid ve dokozaheksaenoik asid bakımından zenginleştirilmiş hayvansal bir ürün olan özel **balık yağı konsantratı** ("fish oil") ağır hipertrigliseridemi olgularında kullanılabilir; hiperkolesterolemi varsa onu yükseltebilir. Ağızdan yemek sırasında günde 2 kez 5 g alınır.

Psyllium (ispaghula) hafif veya orta derecede hiperkolesterolemisi olan ve diyete yeterince cevap 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

Hiperlipidemilerde İlaçlarla Profilaksinin Başarı Derecesi

Diyette doyınamış yağ ve kolesterol düzeyi yüksekliği ile plazma kolesterol düzeyinin yüksekliği, başka bir deyişle DDL düzeyinin yüksekliği arasındaki ve bununla ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı (KKH) arasındaki ilişki (özel bir deyimle diyet: kolesterol: KKH üçlüsü/triadı) çeşitli epidemiyolojik araştırmalarda inandırıcı bir şekilde ortaya konmuştur. Kolesterol ve DDL kolesterolu düzeyindeki artma ile koroner kalp hastalığındaki paralel artmanın nicelendirilmesine ilişkin çalışmalar sonucu aşağıdaki yaklaşık ilişki ileri sürülmüştür. Plazma kolesterol veya DDL kolesterolü düzeyindeki her 10 mg/dl'lik artmaya koroner kalp hastalığı riskinde yaklaşık %10'luk bir artma (örneğin riski %15'ten %16.5'a çıkması) eşlik eder (Baron, 2000). Buna karşılık YDL düzeyindeki her 5 mg/dl'lik artma, bu riski yaklaşık %10 azaltır. YDL'deki değişmenin risk üzerindeki etkisi, başlangıçta da belirtildiği gibi, kadınlarda erkeklerdekinden daha fazladır; oysaki total veya DDL kolesterolundaki değişmenin riske yansıması kadınlarda daha düşüktür. Bütün bu kolesterol düzeyi değişmelerinin risk üzerindeki artırıcı veya azaltıcı etkisinin boyutu yaşlanmayla azalır. **75 yaştan sonra** bu ilişkinin kaybolduğu ve kolesterol düzeyindeki artmanın riski artırmadığı ileri sürülmüştür.

Bu nedenle plazma kolesterol düzeyinin düşürülmesi, ateroskleroz ve komplikasyonlarının önlenmesi için gereklidir. Sadece trigliserid düzeyinde olan yükseklik ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki tartışmalıdır.

Yükselmiş olan kolesterol düzeyinin düşürülmesinin en güvenli yolu, **diyetin düzeltilmesi**dir. **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 ile kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitesinde oluşan değişme incelenmiştir. Anılan risk faktörlerinin kontrol altına alınması kardiyovasküler hastalıklardan ölümü 30-64 yaş arasındaki erkeklerde % 13 oranında ve aynı yaş segmentindeki kadınlarda % 31 oranında düşürmüştür. 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, birçok denemede incelenmiştir. 1965-1978 yılları arasında Avrupa'da üç şehirde 30-56 yaşlardaki 15745 erkek denekte DSÖ desteği ile **primer profilaksi** amacıyla yapılan prospektif bir inceleme ve di-

gerleri A.B.D.'de yapılan Koroner İlaç Projesi (Coronary Drug Project) ve "Lipid Research Clinics Program" (LRCP) adlı inceleme, İskandinav ülkelerinde yapılan Oslo İncelemesi ve "Helsinki Heart Study" ve İngiltere'de yapılan STARS İncelemesidir. Bu incelemelerin özelliklerine ve sonuçlarına Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde ayrıntılı olarak değinilmiştir (bak. s. 1374-76).

Daha sonra **simvastatin ile** 4444 koroner kalp hastasında 5 yıl süre ile yapılan Scandinavian Simvastatin Survival Study (1994)'te ve ayn ilaçla 381 hastada 4 yıl süre ile yapılan Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS) (1994)'te ve aynı ilaçla yapılan ufak çaplı Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) (1997)'de ve atorvastatin ve simvastatin ile yapılan 1 yıl süreli bir incelemede (Dart ve diğ., 1997) statinlerle yapılan uzun süreli tedavinin, koroner kalp hastalığı ve onunla ilgili kardiyak olayların insidensini plazma kolesterol düzeyindeki doza-bağımlı düşmeye paralel olarak düşürdüğü gösterilmiştir. Bildirilen olumlu etki genellikle, en az 1 yıllık tedaviden sonra belirgin hale gelmiştir.

Statinlerle yapılan kolesterol düşürücü tedavinin koroner arter ve diğer arterlerde **aterosklerotik lezyonun ve damar lümeni daralmasının ilerlemesini durdukları** veya **kısmen geri döndürdükleri** kanıtlanmıştır. Bu olumlu klinik etki, özellikle aterom plaklı koroner arter segmentleri üzerinde yapılan girişimsel çalışmaların ve ayrıca koroner arterle ilgili revaskülarizasyon yöntemleri (baypaslama, balon anjioplastisi ve stent takma gibi) uygulanmış hastalar üzerindeki incelemelerin çoğunda (fakat hepsinde değil) gözlemlenmiştir. Post Coronary Artery Bypass Graft (Post-CABG) (1997) incelemesinde, daha önce baypaslama yapılmış 1341 hastada 4 yıldan uzun süren kolestiraminli veya onsuz yoğun lovastatin tedavisinin (DDL-k 2.4-2.5 mmol/L'ye düşürülmüş), daha düşük dozla yapılan tedaviye (DDL-k 3.4-3.5 mmol/L'ye düşürülmüş) göre, koroner kalp hastalığının ilerlemesini (ven greftinde ateroskleroz gelişmesini) %31 azalttığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada lovastatin tedavisinin balon anjiyoplastisinden sonra **tekrar stenoz gelişmesini** geciktirdiği bulunmuşsa da daha sonraki bir çalışmada 6 aylık tedavi ile bu nokta doğrulanmamıştır (Weintraub ve diğ., 1994). Ancak, diyet ve kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığını ve femoral arterdeki lezyonları gerilettiği STARS çalışmasında da gösterilmiştir (Watts ve diğ., 1992).

Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) adlı çalışma, DDL-k'si hafif veya orta derecede yükselmiş hastalarda uzun süreli fluvastatin tedavisinin, **minimum lümen çapında** (MLÇ'de) zamanla meydana gelen **azalmayı,** başka bir deyişle koroner arter çeperindeki aterom plağının ilerlemesini, plasebo verilenlere göre yavaşlattığını göstermiştir (Herd ve diğ., 1997). Öte yandan, FLARE (Fluvastatin Angiographic Restenosis Trial) denemesinde, DDL-k düzeyi fazla yükselmiş ve balon anjioplastisi geçirmiş hastalarda bir yıla yakın bir süre günde 80 mg fluvastatin verilmesi, plağın ilerleyip tekrar stenoza yol açmasını etkilememiştir (Serruys ve diğ., 1998).

Daha sonra yapılan birçok klinik denemede ilaçla serum total ve DDL kolesterolu düzeyini düşürmenin, kardiyovasküler olay insidensini ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltma bakımından öneminin, **primer profilaksi** (kan kolesterol düzeyi yüksek, fakat koroner kalp hastalığı olmayan kimselerdeki uygulama) ve **sekonder profilaksi** (hem kolesterol düzeyi yüksek hem de klinik belirti veren koroner kalp hastalığı bulunan kimselerde uygulama) durumlarında **farklı boyutlarda** olduğu görülmüştür. Sekonder profilaksi, primer profilaksiye göre daha başarılıdır ve yararlıdır. Bu nedenle artık, diyet tedavisine ek olarak statinlerle ve bazen diğer ilaçlarla **sekonder profilaksi rutin uygulama haline gelmiştir.** Buna paralel olarak A.B.D. de yapılan bir incelemede 65 yaş ve daha yukarısında, 1990 ile 1996 arasında, statin kullanımının 4 kat arttığı bildirilmiştir (Lemaitre ve diğ., 1998). Öte yandan primer profilaksinin yararı ve gerekliliği de artık kabul edilmektedir. 1995'te sonuçları yayımlanan West of Scotland Study adlı primer profilaksi denemesinde pravastatin'in orta yaşlı erkek hastalarda myokard infaktusu insidensini plasebo verilenlere göre %31 oranında ve total mortaliteyi istatistiksel anlamlılığı sınırda olmak üzere %22 oranında azalttığı bulunmuştur. DDL kolesterol düzeyi pek yükselmemiş, fakat YDL düzeyi ortalamanın altında olan orta yaşlı 6805 erkek ve kadında lovastatin ile yapılan daha yeni **AFCAPS/TexCAPS** çalışmasında primer profilaksinin ilk majör koroner olay insidensini %37 oranında azalttığı, fakat mortaliteyi değiştirmediği (plasebo verilenlerde 77, lovastatin verilenlerde 80 ölüm) gözlemlenmiştir. Sözü edilen primer ve sekonder 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 meta-analiz çalışması, **75 yaşını geçmiş kişilerde** hiperkolesteroleminin bir risk faktörü olmadığını göstermiştir. Bu nedenle birçok hekimin, bu yaş sınırını geçenlerde kolesterolemiyi izlemekten ve lipid düzeyini düşürücü tedaviden vazgeçtiği bildirilmiştir (American College of Physicians, 1996). Ancak bu yaş grubunda sekonder profilaksi duruma göre yapılabilir ve ayrıca NCEP II, bu yaş diliminde tedavinin kesilmemesini tavsiye etmiştir.

Sekonder profilaksi ve özellikle primer profilaksi uygulanmasına karar verilirken sonlanım bakımından **dikkate alınması gereken diğer bir nokta,** yukarıda belirtilen klinik sonlanımlar bakımından elde edilecek yarar yanında, maliyetçe etkililik ("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 henüz hekimler arasında yerleşmemiştir. Bu açıdan **sekonder profilaksinin maliyetçe etkililiği,** olguların iyi seçilmesi ve izlenmesi koşuluyla tartışma götürmez; böyle bir tedaviye **düşük doz aspirin** (75-150 mg/gün) uygulaması da eşlik etmelidir. Aspirinin koroner arter hastalığı riskini azaltıcı etkisi kolesterol düşürücü ilaçlarınkine yakındır.

TABLO 44.3

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 ve 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 **başka tabloda** yapılmıştır. Diyabet, koroner eşdeğeri klinik durum kabul edildiği için artık listede yer almamaktadır. Sondaki not da listeden çıkartılmıştır.

İlaç Uygulanması İle İlgili İlkeler

Genel ilkeler: Belirtilen amaçlar için hipolipidemik ilaçlarla tedavi ve profilaksi yapılırken **aşağıdaki ilkeleri** gözönünde bulundurmak gerekir:

(i) Primer 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 etkinliği 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 (tercihen 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 tedavi gerekip gerekmediği** Tablo 44.3'te gösterilmiş ve tedavide öncelik sırası ileride belirtilmiştir.

(ii) Primer hiperlipidemilerin tedavisinde **ilk basamak, terapotik 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 44.5'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 faktörlerinin düzeltilmesi**ne

TABLO 44.4

Farklı risk kategorilerindeki hiperkolesterolemili kişilerde terapötik yaşambiçimi değişikliğini (TYD) ve ilaç tedavisini uygulamaya başlama için esas alınan DDL-k düzeyi ve uygulama ile erişilmesi istenilen DDL-k düzeyi[1]

Risk kategorileri	DDL-k hedefi	TYD'ye başlama düzeyi	İlaç tedavisinin düşünüleceği düzey
KKH yok ve 0-1 başka risk faktörü	160>	160<	190≤
KKH yok ve 2 veya fazla, başka risk faktörü			
- On yıllık risk[2]: %10>	130>	130≤	160≤
- On yıllık risk[2]: %10-20	130>	130≤	130≤
- On yıllık risk[2]: %20<	100>	100≤	130≤(100-129 ilaç opsiyonel)
KKH'li veya KKH eşdeğeri[3] bulunan hasta	100>	100≤	100≤

1. NCEP ATP III (2001)'e göre hazırlanmıştır.
2. On yıllık risk Framingham Risk Skorlama tablolarına göre hesaplanır. Bu riskin %20'den fazla olması KKH eşdeğeri olarak da kabul edilir.
3. KKH eşdeğeri sayılan klinik durumlar şunlardır: diabetes mellitus, periferik arter hastalığı, karın aortu anevrizması, semptomatik karotid arter hastalığı

Kısaltmalar: DDL-k: DDL kolesterolu; KKH: koroner kalp hastalığı; TYD: terapötik yaşambiçimi değişiklikleri (terapötik diyet ve diğerleri).

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.

(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) İlaçların bazıları 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 **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.

(vii) Yukarıda değinildiği gibi, elde edilecek yarara karşı tüketilecek ilacın bedeli tartılarak uygulamanın maliyet etkililiği iyi değerlendirilmelidir.

(viii) Sekonder hiperlipidemilerde **primer 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 44.3'te gösterilmiştir.

Hiperkolesterolemi olgularında serum DDL-kolesterolu (DDL-k) düzeyine, risk faktörlerinin sayısına ve primer profilaksi için hastada **10 yıl içinde KKH hastalığı oluşma riski**ne (**"on-yıllık risk"**) göre diyet ve ilaç tedavisine başlanılması gereken DDL-k düzeyleri ve erişilmesi öngörülen DDL-k düzeyleri Tablo 44.4'te gösterilmiştir. On yıllık risk Framingham Risk Skorlama Tablolarına göre hesaplanır. Bu riskin %20'den fazla olması KKH eşdeğeri klinik durum olarak kabul edilir. Konu ile ilgili İngiliz uzman derneklerinin kullandığı Ortak İngiliz Dernekleri Koroner Riskini Öngörme grafikleri, sistolik kan basıncı ve total kolesterol/YDL-k oranını temel değişken olarak ele alır ve 2001 Formülerinin sonunda gösterilmiştir (bak. Kayaalp, 2001).

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.

TABLO 44.5

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 değiştirilmesi. TK: Total günlük kalori.

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. 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). 19698 denekte prospektif olarak yapılan Kopenhag Kenti Kalp İncelemesinde iskemik inme riski ile plazma trigliserid düzeyi arasında anlamlı bir korrelasyon bulunmuştur; gliserid düzeyindeki 1 mmol/litre'lik bir artmanın göreceli riskte 1.12'lik artma yaptığı kestirilmiştir (Lindenstörm ve diğ., 1994). Ancak burada da ilişkinin YDL azalması ile ilgili indirekt bir ilişki olma olasılığı vardır.

Hipertrigliserideminin **başlıca nedenleri** aşırı kilo ve obezite, fiziksel etkinliğin (eksersiz) azlığı, sigara tiryakiliği, aşırı miktarda alkol (saf alkol olarak eşdeğeri olarak günde 40 g'dan veya üç "içki" biriminden fazla) kronik alkol alınması, yüksek miktarda karbonhidratla beslenme (günlük enerjinin %60'tan fazlasının karbonhidratla karşılanması), çeşitli hastalıklar (tip 2 diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom gibi), belirli ilaçlar (glukokortikoidler, estrojenler, oral kontraseptifler, retinoidler ve yüksek dozda beta-blokörler gibi) ve çeşitli genetik dislipidemilerdir.

TABLO 44.5
Sekonder 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
Anoreksia nervoza	Hiperkolesterolemi	–
Alfa-blokörler	–	YDL'de artma
Beta-blokörler (yüksek dozda)	Hipertrigliseridemi	YDL'de azalma
Diyabet	Hipertrigliseridemi	YDL'de azalma (tip II diyabette)
Estrojenler	Hipertrigliseridemi	YDL'de artma
Glukokortikoidler	Hipertrigliseridemi	YDL'de artma
Hipotiroidizm	Hiperkolesterolemi	–
İzotretinoin	Hiperkolesterolemi	YDL'de azalma
Kadında hiperandrojenizm	Hipertrigliseridemi	YDL'de azalma
Kilo alma	Hipertrigliseridemi	YDL'de azalma
Klorlu hidrokarbon insektisidler	Hiperkolesterolemi	YDL'de artma
Kolestaz (örn. primer biliyer siroz)	Hiperkolesterolemi (Lp-X)	–
Kronik böbrek yetmezliği	Hipertrigliseridemi	YDL'de azalma
Nefrotik sendrom	Hiperkolesterolemi	YDL'de azalma
Oral kontraseptifler	Hipertrigliseridemi	YDL'de azalma olabilir
Projestinler	Hiperkolesterolemi	YDL'de azalma
Retinoidler	Hipertrigliseridemi	–
Siklosporin	Hiperkolesterolemi	–
Sistemik lupus	Hipertrigliseridemi	–
Tiazid diüretikleri	Hiperkolesterolemi/ Hipertrigliseridemi	YDL'de azalma
Yanıklar	Hipertrigliseridemi	–

1. Stone, 1994'ten alınmıştır.

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 karbonhidrat 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 (bak. 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, (metabolik) sendrom X, dismetabolik sendrom veya çoklu metabolik sendrom gibi adlarla da anılan bu klinik durum KKH'nın risk faktörlerinden çoğunu içerir. Orta derecede hipertrigliseridemisi (150–400 mg/dL) veya daha yüksek değeri olan şişman hastalar bu sendrom bakımından incelenmelidir. Bu sendrom ateroskleroz ve KKH gelişmesi riskini artırır. Genetik bozukluklara ve aşırı kilo/obezite ve fiziksel etkinliğin (ekzersizin) azlığı, yüksek miktarda karbonhidrat alımı (günlük enerji alımının %60'tan fazlasının karbonhidrat olması) gibi nedenlere bağlıdır. Düzeltilebilir lipid riski (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi) ve lipid-dışı riskler ve nedenler düzeltilirler. Buna eşlik eden tromboz eğilimi kontrol altına alınır.

Sekonder Hiperlipidemiler

Lipid metabolizması ile ilgili herhangi bir bozukluğun tedavisine başlamadan önce bozukluğun, başka bir primer hastalığa veya ilaca bağlı edinsel bir bozukluk olup olmadığını ortaya koymak gerekir. Bu durumda **primer hastalığın tedavisi** veya ilaca bağlı ise o ilaç yerine, mümkünse hiperlipidemi yapmayan **alternatif bir ilacın konulması** esastır. Sekonder hiperlipidemiler ya aterojenik bir lipoprotein profiline yol açarlar ve böylece koroner kalp hastalığı riskini yükseltirler veya kilomikronemiye eşlik ettiği ağır bir hipertrigliseridemiye ve buna bağlı akut pankreatit riskine yol açarlar. Sekonder hiperlipidemilerin nedenlerinden başlıcaları Tablo 44.5'te gösterilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. LOVASTATİN MÜSTAHZARLARI:
- Mevacor (MSD): 20 mg'lık tablet 15 tablet/kutu.
- Lovagen (Eczacıbaşı): 20 mg'lık ve 40 mg'lık tabletler. 15 Tablet/kutu (ikisi de)
- Lovacor (Deva): 20 mg'lık tablet. 15 Tablet/kutu.

2. PRAVASTATİN MÜSTAHZARLARI:
- Provachol (Bristol-Myers Squibb) 10 mg'lık ve 20 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).

3. FLUVASTATİN MÜSTAHZARLARI:
- Lescol (Novartis): 20 mg'lık ve 40 mg'lık kapsüller. 28 Kapsül/kutu (ikisi de).

4. SİMVASTATİN MÜSTAHZARLARI:
- Zocor (MSD): 10 mg'lık ve 20 mg'lık tabletler. 28 Tablet/kutu (ikisi de).
- Zovatin (Eczacıbaşı), Lipovas (İlsan) ve Simvakol (Nobel): 10 mg'lık tablet.

5. ATORVASTATİN MÜSTAHZARLARI:
- Lipitor (Pfizer): 10 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

6. GEMFİBROZİL MÜSTAHZARLARI:
- Lopid (Eczacıbaşı): 600 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu ve 100 tablet/kutu.

7. FENOFİBRAT MÜSTAHZARLARI:
- Lipofen-SR (Nobel): 250 mg'lık modifiye-salan mikropelet kapsül. 20 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.

9. KOLESTİRAMİN MÜSTAHZARLARI:
- Kolestran (İlsan): 4 g'lık saşe (poşetcik). 30 Saşe/kutu ve 60 saşe/kutu.

10. PSYLLIUM MÜSTAHZARLARI:
- Psyllax (Saba): 6 g'lık saşe (poşetçik). 20 Saşe/kutu.

11. OMEGA-3 YAĞ ASİDLERİ
- Marincap (Koçak): 500 mg balıkyağı konsantratı ("fish oil") içeren kapsül. 60 Kapsül/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 • 4. 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 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. **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. 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 oluşumu**na ve **yapay yüzeyler** (yapay damar greftleri ve kalp kapakçığı protezleri gibi) **üzerinde trombus oluşması**na 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 zincir**idir. 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 aktif 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 biyosentezin 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 kofaktörler**dir. **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 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 tetikleyici**si bu faktördür. En fazla, beyin, cilt, mukoza, aktive edilmiş damar endoteli ve damar adventisyasında bulunur. Doku faktörü; tetiklemeyi, faktör VII ve VII'a'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 kininojen**dir (bak. 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++ 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 dig. 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 cam, kaolin partikülleri ve diğer yüzeyler 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

1. Doku tromplastini'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.

XII ile onun XIIa'ya aktivasyonunda rol oynayan prekalikrein ve HMW-K hemostazın (in vivo pıhtılaşmanın) başlatılması için gerekli değildirler; nitekim bunların eksikliğinde kanama eğilimi oluşmaz. Bu nedenle faktör XI'in aktivasyonu için alternatif bir yolağın varolduğuna inanılmaktadır.

(ii) Ekstrinsik (doku faktörüne bağımlı) yolak: Damarın zedelenmesi üzerine kanın damar çeperindeki subendoteliyal hücrelerin membranından salıverilen bir lipoprotein olan **doku faktörü**ne 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++'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 ikişer çift α- β ve γ zincirlerinden oluşan **dimerik** bir proteindir ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin pekçoğu gibi karaciğerde sentezlenir; fakat diğer faktörlerden farklı olarak aynı zamanda bir **akut faz proteini**dir ve infeksiyonlar dahil inflamasyon ve benzeri stres durumlarında sentezi ve plazma düzeyi strese bir reaksiyon olarak yükselir. Trombin, her bir α segmentinin ve her bir β segmentinin N- uçlarından ufak bir peptid segmenti koparark fibrinojeni önce **fibrin monomerler**ine (faktör Ia'lara) dönüştürür; böylece jel görünüşünde bir pıhtı oluşur. aPTZ ve PZ testlerinde "pıhtılaşma" bu basamakta biter. Jel içinde fibrin monomerleri birbirlerine kovalent-olmayan bağlarla bağlanmışlardır. Daha sonra bir transglutaminazın (faktör XI-IIa'nın) 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 tarafından 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 partikküllü bir madde (kaolin gibi) ilave etmek suretiyle yapılır. aPTZ, koagülasyonun intrinsik yolağının ve faktör XII, HMW-K, prekalikrein, 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 fizyolojiksalinle ekstraksiyon 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. 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 teşhis 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, LACI)'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'nın 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 bir serin proteaz zimojendir; onlar gibi N-ucuna yakın kısmında gama karboksi glutamik asid (Gla) rezidüleri içerir. Kofaktörü, gene K vitaminine-bağımlı 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, 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). 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 (bak. s. 608).

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 nisbeten 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 ekstraksi-

yon ve saflaştırma suretiyle elde edilen, lineer zincir yapısında kompleks bir sülfatlanmış polisakkarid ve özel bir terimle glukozaminoglikandır. Hayvanlar aleminde mast hücreleri ve bazofil lökositlerin içindeki salgı granüllerinde bir proteine kovalent bağlanmış olarak bulunur; bunun 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-O-sülfat, (ii) N-sülfatlanmış glukozamin 3,6-O-disülfat ve 6-O-sülfat, (iii) glükuronik asid ve (iv) idüronik asid 2-O-sülfat. Bu öğeler heparin molekülünde belirli bir kalıba göre sıralanmışlar ve kendi aralarında glikozid tipi bağlar (-O-) 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" içermesidir.

Düşük molekül ağırlıklı (molekül ağırlığı 5.000–8.000 daltondan az) **heparin fraksiyonu,** diğer adıyla fraksiyonlanmış heparin veya **miniheparin,** yüksek molekül ağırlıklı fraksiyona ve **fraksiyonlanmamış** (standart) **heparine** göre daha güçlü antitrombotik etkinlik gösterir. Düşük-molekül-ağırlıklı heparinler trombositlerle, heparine göre daha az etkileşirler; bu nedenle trombosit fonksiyonunu daha az inhibe ederler. Trombosit faktör 4 ve histidinden-zengin glikoproteinler gibi endojen antiheparinik maddelerle daha az nötralize edilirler. Düşük molekül ağırlıklı heparinin **üstünlükleri**ne ayrıntılı olarak ileride değinilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparin preparatlarının bir türü, fraksiyonlandırma suretiyle değil de heparin'in fragmentasyonu suretiyle hazırlanır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin fraksiyonu, damar endotelinden daha az lipoprotein lipaz salıverir. Aynı fraksiyon, A III tarafından faktör XIIa, faktör Xa ve kalikrein'in inhibe edilmesini potansiyalize eder, fakat faktör IXa ve XIa'nın 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.

Etki mekanizması: 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,** bak. s. 585)'ü **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.

A III, adıgeçen pıhtılaşma faktörlerinin lizin rezidüsüne bağlanır ve pıhtılaşma faktörü molekülünde öyle bir konformasyon değişmesi yapar ki kendisinin arginin rezidüsü, aktive pıhtılaşma faktörünün aktif merkezinin serin rezidüsüne bağlanarak pıhtılaşma faktörünü etkisiz hal sokar. Böylece 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 engellenmiş olur.

Heparin'in egemen antikoagülan etkisi tarafından maske edilmiş zayıf koagülan bir etkisi de vardır. Şöyle ki heparin seyrek de olsa, **paradoksik trombos** yapar ve bu etki, fraksiyonlanmamış heparinde, düşük molekül ağırlıklı olana göre daha belirgindir. Bu beklenmeyen etkinliğin **iki nedeni** vardır: **(i)** Fraksiyonlanmamış heparin

serbest trombini inaktive ettiği halde, fibrine bağlı trombini inaktive edemez. Aynı şekilde, trombus içinde hapsedilmiş trombositlere bağlı faktör Xa'yı da inaktif hale getiremez. Bu nedenle trombusla ilişkili bu iki koagülasyon faktörü (enzimi) heparin tedavisi sırasında trombusun büyümesine neden olabilir. Ayrıca tedavi kesilince trombusun büyümesini sürdürmesine neden olur. **(ii)** Heparin trombositleri inaktive eden prostasiklini nötralize eder ve ayrıca trombositten ADP salıverilmesini artırır. Bu nedenle trombosit agregasyonunu artırabilir.

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 trombozа karşı koruma yapmasında katkısı olabilir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin türleri (DMAH): Başlangıç kısmında kimyasal özellikleri belirtilen bir karışım olan standart heparinin yararlılığını artırmak ve sakıncalarını azaltmak amacıyla 1980'lerde onun depolimerizasyonu suretiyle DMAH'ler yapılmıştır. Depolimerizasyon için kimyasal (nitröz asidle veya hidrojen peroksidle işleme ve benzilasyon gibi) veya enzimatik (heparinaz ile işleme gibi) yöntemler kullanılır. DMAH'ler, standart heparin içindeki polisakkarid moleküllerinin adıgeçen yöntemlerle parçalanması sonucu oluşan **kısa fragmentlerin bir karışımıdır.** Heparin üreten ilaç firmalarınca yapılmış halen beş tür DMAH preparatı vardır, bunların ortalama molekül ağırlığı 4000 ile 6500 arasında değişir. Bunlar **enoksaparin, fraksiparin, sertoparin, dalteparin** ve **tinzaparin**dir. Bunlardan Türkiye'de halen pazarlanmış olan fraksiparin ve enoksaparin'dir. 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 Fraxiparine'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.

Dozun titre edilmesi (izlenmesi): Kanda heparin'in etkinliği, tam kanın **aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı** (aPTZ) 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 bu test 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, X	11–12 san	Oral antikoagülanlar

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, hepa-

rin'in insanda nisbeten 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 ve karaciğer ile 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 artırabilir veya azaltabilir. 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'in ve heparinoidlerin, antiinflamatuvar etkilerinin olduğu ileri sürülmüşse de yeterli derecede kanıtlanamamıştır.

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.

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.

Kullanılış

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; sık kullanılan bir ticari müstahzarı Liquaemin Sodium'dur.

(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. Ticari müstahzarı Calciparine'dir.

(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 **izleme testlerine gerek yoktur.**

(b) Ciltaltından veya i.v. verildiğinde **DMAH'lerin biyoyarlanımı,** 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 bayağı heparinin klerensi daha yüksek ve eliminasyon yarılanma ömrü, DMAH'lerinkine göre 2-4 kez daha kısadır. Bunun sonucu olarak DMAH'lerin **ciltaltına günde bir kez injeksiyonu,** postoperatif tromboz profilaksisi için günde 2 veya 3 kez injekte edilen bayağı heparin kadar etkili bulunmuştur. DMAH'lerin etkinliği heparin ünitesi ile değil, **anti-Xa (AXa) ünitesi** ile ölçülür.

(c) Anjioplastiden sonra restenoz gelişmesini yavaşlatır.

DMAH'lerin yukarıda belirtilen üstünlükleri yanında bunlarla ilgili olarak henüz **yeterince incelenmemiş ve aydınlatılmamış noktalar** da vardır: (i) Venöz tromboz profilaksisinde sabit dozlarının bayağı heparine göre terapötik etkinliği ve güvenliliği ve ayrıca ameliyat-öncesi profilaktik olarak verilmesinin etkinliği henüz yeterince denenmemiştir. ii) Preklinik incelemeler heparin antidotu protamin sülfatın, DMAH'lere karşı afinitesinin ve onlara bağlanma yeteneğinin, heparine karşı olduğundan daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu nedenle aşırı doza bağlı önemli bir kanamada protamin sülfatın DMAH'lere karşı antidotal etkinliği, bayağı heparine karşı olduğu kadar fazla olmayabilir. (iii) Bayağı heparin'in önemli yan tesirleri olan osteoporozun DMAH'lerle daha az meydana gelip gelmediği halen bilinmemektedir.

Uygulama şekilleri: Heparin, oluşmuş trombusun genişlemesini önlemek için mutad olarak i.v. yoldan ya infüzyon şeklinde veya intermitent injeksiyon şeklinde uygulanır. Son zamanlarda postoperatif tromboz profilaksisi için ciltaltından düşük-doz uygulama ve i.v. yoldan çok-düşük-doz uygulama yöntemleri geliştirilmiştir.

İntravenöz infüzyonla yapılan mutad uygulama, i.v. injeksiyonla yapılana tercih edilir; birinci yöntemle daha az heparin kullanılır ve daha az yan tesir görülür. **İntravenöz infüzyonda** başlangıçta infüzyon borusu içine 5000 ünite heparin injekte edilerek yükleme yapılır; sonra 24 saatte 20.000-30.000 ünite heparin % 5'lik dekstroz solüsyonu içinde, yaklaşık 0.5 ünite/kg/dakika hızında infüzyon yapılır; daha sonraki günlerde hız, test sonuçlarına göre ayarlanır. Olanak varsa infüzyon özel pompa ile yapılır. Bu tür uygulamanın bir alternatifi, **ciltaltına yüksek doz** (12 saatte bir 12.500 ünite) heparin uygulanmasıdır.

İntravenöz intermitent injeksiyon ile yapılan uygulamada erişkinlere başlangıçta 5.000 ünite injekte edilir, sonra 4 saatte bir 5.000-10.000 ünite injekte edilir. Disemine 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 nümunesi alınarak test yapılmalı ve aşırı doz önlenmelidir.Bu uygulamaya **doz ayarlamalı** (dose-adjusted) **heparin uygulaması** adı verilir.

Düşük-doz uygulama, venöz tromboembolizm riskinin arttığı durumlarda profilaktik olarak sık başvurulan bir yöntemdir. 8 veya 12 saatte bir 5000 ünite dozunda heparini ciltaltına injekte etmek suretiyle yapılır. Bu yöntemin, kan pıhtılaşma zamanında çok az bir artma yapmakla beraber tromboz oluşmasını veya gelişmesini yeterli derecede önlediği ve heparine bağlı trombositopeninin bu dozda nadiren meydana geldiği saptanmıştır.

Çok-düşük-dos heparin uygulanmasının da (bak. s. 598), postoperatif venöz tromboembolizme karşı önleyici değerinin bulunduğu saptanmıştır.

Tromboembolik hastalıklarda **oral antikoagülanlarla tedaviye başlarken,** bu ilaçların etkisi (protrombin zamanı uzaması) geç ortaya çıktığı için, o olana kadar 6-7 gün heparin ile hipokoagülabilite sağlamak gerekebilir. Heparin, protrombin testini bozabildiği (protrombin zamanını yüksek dozda uzattığı) için test yapmak üzere kan alınması heparin injeksiyonundan hemen önce yapılmalıdır.

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, melena, 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 tu-

tulurken bir yandan da idrarın hematüri yönünden kontrolu tavsiye edilir. DMAH verilenlerde kanama riski azdır. Heparin, ciltaltına injeksiyon yerinde bazen, cilt greftı 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 seyreder 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 kontrendikasyonları: Mutlak kontrendikasyonlar, intrakranyel kanama, maliny tümörler, arteriyovenöz malformasyonlar ve aktif iç kanamadır. Göreceli kontrendikasyonlar, 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 kontrendikedir. Gebede kanama yapabilir,ölü doğuma ve erken doğuma neden olabilir. Fötusta, özellikle 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). Doğuma yakın heparin kullanılması doğum sonu kanamayı artırır. Gebelikte,heparini mutlaka kullanmak gerekirse, gebeliğin 37. haftasından önce kesilmelidir.

Hirudin ve diğer heparin-benzeri ilaçlar

Heparini etkinliği bakımından kısıtlayan **üç 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. Bundan dolayı sentez, yarı-sentez ve DNA rekombinasyonu teknolojisi ile daha elverişli antikoagülan maddelerin yapımına çalışılmıştır ve halen de çalışılmaktadır. Bunlar trombinin, heparin gibi indirekt inhibitörü değil, **direkt inhibitörü**dür. Halen iki rekombinant hirudin variyantı olan desirudin ve lepirudin klinik kullanıma girmiştir.

Rekombinant hirudinler: Doğal hirudin sülük (Hirudo medicinalis)'in tükrük bezlerinden elde edilmiş ve birçok firma tarafından rekombinant teknoloji ile çeşitli variyant şekilleri üretilmiştir. Hirudin doğada bulunan en güçlü trombin inhibitörü proteindir. Rekombinant hirudin antikoagülan olarak heparine göre 3-5 kez daha güçlüdür. Hirudin, yukarıda sözü edilen antiheparin proteinlere bağlanmaz; inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda bu proteinlerin düzeyinin atması sonucu heparine rezistans geliştiği halde hirudine gelişmez. Heparinin aksine trombositler veya endotel hücreleri üzerinde direkt etkisi yoktur. **Direkt trombin inhibitörü**dür; bu nedenle etkisi için A III 'e gerek yoktur ve A III deplesyonu yapmaz. Hem serbest trombini ve hem de fibrine bağlı trombini inaktive eder. Akut antikoagülasyon yapmak için **heparine göre üstünlükleri,** yan tesirlerinin daha az olması, heparine-bağlı trombositopeniye veya heparine-bağlı tromboza benzeyen yan tesirler yapmaması, etki süresi kısa olduğu için i.v. infüzyonla verildiğinde aşırı dozlama yapılmışsa protamin sülfat veya başka bir antidota gerek göstermemesi ve infüzyon kesilince etkisininin kısa sürede kaybolmasıdır. Cerrahi girişim sırasında verilen heparinin bazen yaptığı fibrinoliz olayının aktivasyonuna bağlı kanama, hirudin ile olmaz; bu madde trombinin güçlü bir inhibitörü olduğundan, trombin tarafından protein C'nin aktivasyonunu da inhibe edebilir. Bu yolakla fibrinoliz olayının endojen aktivasyonu, hirudin tarafından inhibe edilebilir.

Rekombinant hirudinler heparinlere göre daha yüksek fiyatlı olduklarından ve diğer bazı indikasyonlarda henüz yeterince denenmediklerinden, halen belirli indikasyonlarda kullanılırlar.

Lepirudin, tromboembolik bir hastalığı nedeniyle heparinle tedavi edilirken ona bağlı immün trombositopeni (tip II) gelişen hastalarda tromboembolizmi önlemek için kullanılır. Lepirudin bu indikasyonda başlangıçta yavaş i.v. injeksiyonla 400 µg/kg verilir, sonra 150 µg/saat hızında (maksimum 16.5 mg/saat) sürekli i.v. infüzyon yapılır. İnfüzyon süresi ve dozları aPTZ testi ile ayarlanır.

Desirudin kalça ve diz protezi takılması sırasında derin ven trombozunu önlemek için kullanılır. Ciltaltından (tercihen karın cildi altına), cerrahi girişim için yapılan anezteziden 5-15 dakika önce 15 mg ve sonra günde 2 kez 15 mg, hasta ayağa kalkana kadar (en fazla 12 gün) uygulanır.

Heparinoidler

Bunlar yarı-sentetik olarak üretilen heparin-benzeri ilaçlardır. Bu gruptan halen klinik kullanıma girmiş olan **danaparoid sodyum**'dur. Genel ve ortopedik cerrahide derin-ven trombozu profilaksisi için ve çapraz-reaktivite olduğunu gösteren bir kanıt yoksa, tip 2 trombositopeni oluşturan hastalarda heparinler yerine kullanılır. Profilaksi için günde 2 kez 750 ünite s.k. olarak 7-10 gün verilir.

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 yapıldıklarından nisbeten 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 yapılan K vitamine-bağımlı pıhtılaşma faktörleri olan protrombin, faktör VII, IX ve X'un sentezinin esas olarak son (karboksillenme) basamağını önlemek suretiyle etki yaparlar; ayrıca bu faktörlerin sentez edilen miktarlarında da terapötik dozlarda % 30-50 oranında azalma yaparlar. Protrombin ve adı geçen diğer üç pıhtılaşma faktörünün fonksiyonel 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 dönüşmeleri gerekir. Karboksillenme, protrombinin Ca^{2+}'a ve trombosit fosfolipidine afinitesini yükseltir ve onlarla 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 vitamin**inin, 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.

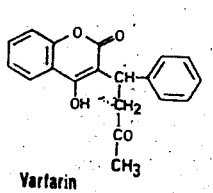
Moleküllerinin belirli yerlerinde glutamil rezidüleri içeren ve fonksiyonel duruma gelebilmeleri (Ca^{2+} bağlayabilmeleri) için bunların karboksillenmesi gereken **K-vitaminine bağımlı proteinler** sadece yukarıda sayılan prokoagülan veya antikoagülan proteinler değildir. Kemik ve diğer kalsifiye dokulardaki **osteokalsin** ve **matriks Gla proteini** de aynı özelliğe sahiptir; bunlar mineralizasyonda 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.

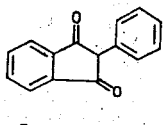
Dozlamın ayarlanması ve izlenmesi: Bu ilaçların antikoagülan etkisi doza bağımlı olarak gelişir. Antikoagülan etkinin ve dolayısı ile dozun yeterli olup olmadığı plazmada protrombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonunu ölçmeye olanak veren testlerle kantitatif olarak değerlendirilir. İlaçların güvenlik indeksi ufak olduğu ve dozun biraz fazla olması bile spontan kanamalara neden olduğu için **dozun iyi titre edilmesi ve izlenmesi** gerekir.

Değerlendirme, 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 yapımı bozulan diğer faktörler içinde yarılanma ömrü (protrombin, faktör IX ve X, sırasıyla 50-80, 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 antikoagülanlar kesinlikle kullanılmamalıdırlar.**

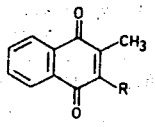
Protrombin zamanındaki artma oranı, yukarıdaki örnekte görüldüğü gibi, kullanılan **tromboplastin preparatının duyarlığına, başka bir deyişle yanıt verirliğine göre değişir.** Preparatlar arasında **duyarlık farkı** vardır ve bu farkın kaynağı, tür (insan, tavşan ve sığır); o türde preparatın hazırlandığı 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.



Varfarin



Fenindion



K Vitamini

Şekil 45.1. K vitamini antimetaboliti varfarin (kumarin türevi) ve fenindion (indandion türevi) ile K vitamininin kimyasal yapılarının karşılaştırılması.

* 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.

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.

$$\text{İNR} = (\text{İlaç alan hastadaki PZ/ortalama normal kontrol PZ})^{\text{İSİ}}$$

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, 2001):

- 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 kardiyompati, myokard infarktusu ardından oluşan müral trombus ve romatizmal mitral kapakçık hastalığı durumlarında: İNR 2.5
- varfarin almakta olmasına karşın nükseden DVT ve akciğer embolizminde ve mekanik kalp kapakçığı protezinde: INR 3.5.

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 daha uzun aralarla yapılır. Hastanın diyetindeki, aldığı ilaçlardaki değişiklikler, araya giren hastalıklar ve karaciğer hastalığı, izlemenin bir süre sıklaştırılmasına neden olur. Stabil hastalarda aralık zamanla üç aya kadar uzatılabilir.

Düşük doz varfarin tedavisi: Buna Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. 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 (eliminasyon yarılanma ömrü 50-80 saat, ortalama 36 saat) ve faktör X (eliminasyon yarılanma ömrü 25-60 saat, ortalama 36 saat) 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. Son zamanlarda faktör VII'ye duyarlı **otomatikleştirilmiş fotometrik protrombin zamanı testleri** geliştirilip kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar standardize edilme ve güvenirlik 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 olması**dır. Bunun ana nedeni, ilaçların **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. Bu fark kısmen farmakokinetik değişkenliğe bağlıdır; bunun çeşitli nedenleri olabilir. Varfarinin ortalama oral biyoyararlanımı %90'ın üstündedir ve oldukça fazla değişkenlik gösterir. Dikumarol'un absorpsiyon oranı da insanlar arasında fazla farklılık gösterir. Etilbiskumasetat üzerinde yapılan incelemelerde vücutta biyotransformasyona uğrayan ilaç oranının % 5 ile % 63 arasında değiştiği gözlenmiştir. 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.** Bu ilaçlar, karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilirler.

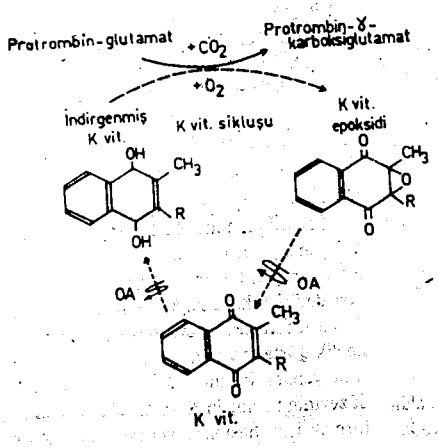
Varfarin ve diğer kumarin türevi oral antikoagülanlar, plazmada albüminlere oldukça yüksek oranlarda bağlanan asidik ilaçlardır. Örneğin varfarin % 97–98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bu bağlanma nedeniyle biyotransformasyon ve itrahları görece yavaş olur. Biyotransformasyonları karaciğerde CYP2C9 ve daha küçük bir oranda CYP3A4 ve CYP1A2 enzimleri (bak. 5. Konu) tarafından yapılır. İlk enzim belirgin genetik polimorfizm gösterir (bak. 13. Konu). Varfarinin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (37 saat) ve fazla değişkenlik gösterir. Oral antikoagülanlar süt içinde, emzirilen bebeğe geçebilir.

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 non-steroidal 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. Yukarıda belirtilen bireylerarası doz değişkenliğinde, hasta ile ilgili diğer faktörler yanında metabolizma hızının genetik değişkenliği de rol oynar. Kolestiramin oral antikoagülanların mide-barsak kanalından absorpsiyon oranını düşürür. Oral kontraseptifler, oral antikoagülanların etkinliğini fizyolojik antagonizma ile azaltır. Testosteron, anabolizan ilaçlar ve aşırı alkol ise etkinliği artırır. Bu etkileşmeleri sözkonusu ilaçlarla tedavi sırasında hatırda tutmak gerekir. İndandion türevleri ile önemli bir etkileşme bildirilmemiştir.

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.

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.



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.

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 enzimleri tarafından hidroksillenerek inaktive edilir. Mutad erişkin dozu başlangıçta günde ağızdan 5 mg'dır ve bir kezde verilir; bu doza 2–4 gün devam edilir; sonra protrombin zamanı testinin İNR üzerinden ölçülen sonucuna göre günde 2–10 mg arasında değişebilen idame dozuna geçilir. 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 kullanılabilirler.

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 yan tesirleri nisbeten az ise de alopesi, dermatit ve ürtiker yaptığı bildirilmiştir. Etilbiskumasetat bulantı, kusma, eritem, ürtiker ve alopesi gibi yan tesirler yapar ve lezzeti nahoştur. Dikumarol sık olarak bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal bozukluklara neden olur. 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 puerperium sırasında antikoagülasyon gerekirse ya anneye heparin uygulanmalı ya da 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

TABLO 45.1
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, Pireksi	Tirotoksikoz		

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. İNR 8.0'in üstünde, fakat kanama yok veya minörse 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, tercihen, **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, 4-6 saat için düzeltir. Protrombin kompleks konsantresinin dozu preparatın prospektusuna göre belirlenir (bak. 46. Konu). **(ii)** Hafif aşırı dozlam durumunda 1-5 mg ciddi durumda 20-40 mg **fitomenadion** (Konakion) (K_1 vitamini) **injeksiyonluk solüsyonu** % 0.9'luk sodyum klorür solüsyonu veya % 5'lik dekstroz solüsyonu ile dilüe edilerek 1 mg/dakikayı aşmayacak bir hızda i.v. injekte edilir. Parenteral uygulandığında toksisitesi fazla olan menadiol sodyum difosfat (Synkavite) (K3 vitamini) bu amaçla tavsiye edilmez. Fitomenadion injeksiyonunun bir sakıncası, protrombin zamanındaki düzelmenin 4-8 saatten önce belirgin duruma gelmemesidir. Kesilen oral antikoagülanın etkisi uzun devam edebileceği için ikinci bir injeksiyon yapılabilir. 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 ilacın dozu başlangıçta yüksek tutulur ve el altında heparin bulundurulur.

Kullanılışları: Bu ilaçların kullanılış yerleri heparin'inkilere benzer; bu nedenle toplu olarak aşağıda gösterilmiştir.

Kontrendikasyonlar: 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 45.2'de gösterilmiştir. Profilaksi amacıyla bu ilaçları uygulama gereğini belirlerken ve dozlamı saptarken, hastada tabloda belirtilen durumların bulunup bulunmadığı dikkate alınmalıdır. 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 **ven(öz) trombozu** 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. Türkiye'de sözkonusu durumlarda oral antikoagülan veya heparin ile profilaksi genellikle yapılmaz. Bu durumlarda kanama riski daha düşük olan DMAH tercih edilebilir.

Postoperatif venöz tromboembolizm profilaksisi **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. 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.

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 venokonstriktör etkisiyle venöz kan akımını hızlandırabilir ve ayrıca heparinin plazma konsantrasyonunu artırır. Düşük-doz heparin uygulamasında, 8-12 saatte bir 5.000 ünite heparin verirken buna 0.5 mg DHE de karıştırılabilir; ancak bu karışım ağrılı olduğu için içine 7 mg lidokain hidroklorür konulabilir. Düşük doz uygulamanın etkinliğini artırmak için, ağızdan aspirin verilmesi tavsiye edilmiştir; bu kombinasyonla ven trombozu profilaksisinin başarı oranı artmakta ise de kanama insidensinin yükselmesi bir sakınca teşkil eder. Venöz tromboembolizm profilaksisinde düşük doz heparin veya heparin/dihidroergotamin tedavisinin **alternatifleri,** oral antikoagülan (varfarin gibi) veya dekstran (i.v. infüzyonla) tedavisidir. Bunlarla birlikte bacaklara **eksternal pnömatik kompresyon** uygulanması veya **gradient elastik çorap** (stocking) 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. Dekstran 70 ve 40 solüsyonu mutad olarak ilk gün 10 ml/kg'ı, daha sonraki günlerde 5-7 ml/kg'ı aşmayan dozlarda günde bir kez i.v. infüzyonla verilir. Varfarin ve dekstranların mutad dozları; düşük-doz heparin uygulamasına göre, postoperatif kanama ve yara hematomları gibi komplikasyonlara daha fazla neden olabilir. Derin ven trombozunu ve buna bağlı pülmoner embolizmi önlemede **aspirin ve benzeri antiagregant ilaçların** tek başlarına bir yararı yoktur. Proksimal derin ven trombozunda heparinle birlikte streptokinaz kullanılabilir; ancak streptokinazın major kanama insidensini artırması nedeniyle bu konuda tam bir fikir birliği yoktur.

(ii) Akut myokard infarktüsü ve diğer koroner sendromları: Akut myokard infarktüsü 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. Ancak bu indikasyonda **trombolitik ilaçlar**la tedavi yapılacaksa onlarla birlikte heparin verilmesinin ilave bir yararı yoktur, kullanılmaz.

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 (bak. s.600-601).

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 (bak. 43. ve 44. Konu).

Stabil-olmayan ("unstable") anginada ve **Q-dalgasız infarktus**'ta (yeni adıyla **ST yükselmesi-olmayan infarktusta**) koroner arter içinde, henüz lümeni tam kapamamış bir trombus vardır; bu nedenle mümkün olduğu kadar erken **i.v. heparin infüzyonuna** (1000 Ü/saat hızında) başlanmalı; 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. 604'te de 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 takılması**ndan veya **koroner arter baypas ameliyatı**ndan 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 (trombotik 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 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 inme**de **kontrendike**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 tiklopidin 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 tromboembolism** tedavisi için de heparin kullanılır. Oral antikoagülanların güçlü teratojenik etkilerinden doğan sakıncalarına ileride 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 sirkülasyon için ayrıca, donör kanına sitrat yerine heparin katılır. Heparin, dissemine intravasküler koagülasyon tedavisinde eğer kesin olarak teşhis konulmuşsa kullanılır. Kalıcı ven kateterindeki trombozu önlemek için günde 2 mg düşük dozda varfarin verilmesi yeterli olabilir.

TABLO 45.2
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
- Plasminojen veya plasminojen aktivasyonu bozuklukları

1. Consensus Conference (1986)'dan kısmen değiştirilerek alınmıştır. 2.Edinsel kan protein defektine bağlı trombozların en sık görülen nedenleridirler. Bu iki durum ortak bir adla **antifosfolipid trombos sendromları** diye adlandırılır. 3.Edinsel olarak da gelişebilir.

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 subendoteliyal 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 faktörleri**nin 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 trombositleri 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, bak. 89. Konu) sentez ederler ve salıverirler.

Salıverilen bütün bu agonistler trombosit yüzeyinde en fazla bulunan reseptör türü olan **glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri*** konformasyonunu değiştirerek 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.

* 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 bu kuralın reseptörler ligandlarına göre değil kimyasal yapılarına göre adlandırılmıştır. Çünkü bunlar, önce kimyasal yapıları ile tanımlanmış ve reseptör oldukları daha sonra anlaşılmıştır. Doğal ligandlarının bağladıkları fibrinojen ve von Willebrand faktörü molekülleridir.

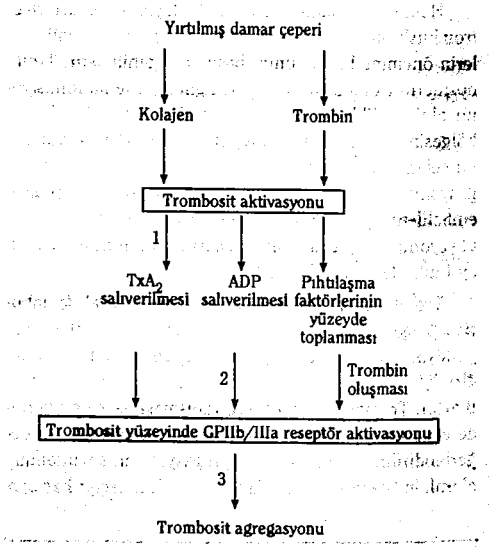
Arter çeperinde trombus oluşumu (tromboz) genellikle patlamış veya üstü aşınmış ateroskleroz plağı üzerinde kanın, çıplak arter çeperi dokusu ile teması sonucu olur. Antitrombositik ilaçlar bu olayı önemli derecede önlerler. Bu etkinlik bakımından, kombine kullanıldıklarında aralarında aditif nitelikte sinerjistik etkileşme olur. Ancak daha önceki pekçok denemede aspirin, etkisini artırdığı varsayılarak dipiridamolla birlikte kullanılmış ise de artık bunun doğru olmadığı anlaşılmıştır (Antithrombotic 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 sendromlarını ve bu arada, gerekirse akut miyokard 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 (bak. 69. Konu). Ufak dozlarda (günde bir kez 75-300 mg p.o.) alındığında trombositlerin 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 irreversibl olarak asetillenmesidir. Damar endotelinde anti-agregant etkili prostasiklin'in sentezini yapan siklooksijenaz üzerindeki inhibitör etkisi zayıftır. Trombosit siklooksijenazının aspirin tarafından inhibisyonu, enzimin **irreversibl bir şekilde asetillenmesi**ne bağlıdır. 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; normal gönüllülerde 100 mg aspirin söz konusu etkinliği hemen hemen tamamiyle inhibe etmiştir. Enzimin inhibisyonu aspirin yeterli dozda verilmiş ise çabuk olur ve trombositler çekirdeksiz olduklarından yeni protein sentez edemezler. Bu nedenle tek doz aspirinin yaptığı irreversibl 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 dozu artırılırsa (günde 3 gram gibi) damar endotelindeki siklooksijenaz I enzimi de inhibe edilir ve aspirinin antitrombotik etkinliği azalır. Yüksek dozda aspirin kullanan romatoid artritli hastalarda yapılan kontrollu incelemeler bu dozlarda aspirinin tromboz insidensini artırmadığını göstermiştir. Ancak günde 10 g veya daha yukarı olan çok yüksek dozlarda trombozu artırabileceğine inanılmaktadır. Aspirin'in damar endotelindeki enzim üzerinde yaptığı inhibisyon irreversibl 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 ile tam bir agregasyon ve salıverme reaksiyonu oluşturabilir. Aspirinin trombositlerin üzerindeki etkisi genelde orta derecededir.



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: tiklopidin ve klopidogrel'in, 3: Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistlerinin etki yerleri

Trombosit siklooksijenazını, damar endotelindeki prostasiklin sentezini yapan siklooksijenaza göre **daha fazla inhibe etmesi**nde aşağıdaki iki olayın rol oynadığı ileri sürülmüştür: (i) Damar endotel hücresinde, trombositlerden farklı olarak, çekirdek bulunduğundan orada inhibe edilen enzimin yerine yeni enzim sentez edilir; bundan dolayı endoteldeki inhibisyon reversibldir. (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).

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,** daha düşük dozdaki uygulamadan daha etkili ve en az daha yüksek dozdaki aspirin kadar etkilidir. Akut durumlarda çabuk olarak tromboksan A_2 sentezi inhibisyonu sağlamak için aspirin ilk gün, antitrombositik etki için yükleme dozu olan 200-300 mg dozunda bir kezde ağızdan verilir ve sonra 75-150 mg'lık idame dozuna geçilir. Dozun gereksiz olarak artırılması yan tesir insidensini ve şiddetini artırır. En sık görülen yan tesirleri gastrointestinal sistem (özellikle mide) ile ilgili olanlardır (bak. 66. Konu). Aspirin'in trombositlerde tam bir siklooksijenaz inhibisyonu yapması, agregasyonun inhibisyonu sonucu kanama süresinde uzamaya 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.

İndometasin ve diğer aspirin-benzeri ilaçlar **(non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar)** da trombositlerde tromboksan A_2 sentezini inhibe ederler; fakat klinik etkililikleri daha düşüktür antitrombositik olarak kullanılmazlar. Aspirinle birlikte verildiklerinde onun **antitrombositik etkinliğini azaltırlar.**

2. TİKLOPİDİN ve KLOPİDOGREL

Tienopiridin türevidirler. Damar çeperindeki zedelenme sonucu aktive edilen trombositlerin salıverdikleri adenozin difosfatın (ADP) çevredeki diğer trombositlerin yüzeyindeki **ADP reseptörlerini** stimüle ederek onları aktive etmesini engeller. Bu reseptörlerin **irreversibl blokörleridir.** Ön-ilaçtırlar; etkileri vücutta oluşan metabolitlerine bağlıdır. Bu nedenle in vitro testlerde etkisizdirler. Trombositler yukarıda açıklanan başlangıçtaki aktivasyonu, diğer paralel yollaklar üzerinden de (TxA_2 salıverilmesi ve trombin) 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, **birkaç günlük latent periyoddan sonra** 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.

Kullanılış yerlerine ve klinik etkililiklerine ileride değinilmiştir.

Tiklopidin ağızdan günde 2 kez 250 mg verilir. Yan tesir insidensi aspirin'inkine göre yüksektir. En sık görülen yan tesirleri diyare ve cilt döküntüleridir. Seyrek olarak; trombositopeni (bazen trombozla birlikte), purpura, ağır, fakat reversibl nötropeni ve bazen pansitopeni yapabilir. Antipirin, teofilin ve varfarin gibi ilaçları inaktive eden hepatik enzimleri inhibe eder.

Klopidogrel, ağızdan günde bir kez 75 mg kullanılır. Tiklopidin kadar trombositopeni ve lökopeni yapmaması nedeniyle ona üstünlük gösterir. Başlıca yan tesirleri kanama (gastrointestinal ve intrakraniyal olanlar dahil), bulantı, kusma ve diyare, karında rahatsızlık hissi; bazen kabızlık, mide ve duodenum ülseri, başağrısı, baş dönmesi, sersemlik ve parestezi yapar.

3. TROMBOSİT GLİKOPROTEİN IIb/IIIa RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Arter çeperinde trombus oluşumunda önemli rolü olan **trombosit agregasyonunun son basamağını** inhibe

ederler (Şekil 45.3). Bu nedenle agregasyonda kısmi inhibisyon yapan aspirin ve tiklopidinden daha fazla etkilidirler. Trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin trombosit agregasyonundaki önemine daha önce değinilmiştir.

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri pahalı ilaçlardır. Sadece, mortalitesi ve başarısızlık riski yüksek **akut koroner sendromlarda, koroner arter üzerindeki girişimlerde** ve **stabil-olmayan anginada** trombus ile damar tıkanmasını önlemek için, 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: **anti-reseptör antikorlar** (absiksimab), fibrinojenin RGD bölgesine yapıca benzeyen **siklik heptapeptid RGD analogları** (eptifibatid) ve **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 reseptörleri**ni de bloke eder; vitronektin reseptörü bir **integrin türü**dür.

Absiksimab, reseptörü irreversibl 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 0.6 μg/kg hızında, daha sonra 0.15 μg/kg hızında toplam 48 saat verilir.

Eptifibatid, akut koroner sendromlarda 180 μg/kg i.v. injeksiyonla, ardından 2μg/kg dakika hızında 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 **fosfodiesteraz** inhibe etmesi sonucu siklik AMP düzeyini artırmasına bağlı olabilir; ayrıca, alyuvarların ve diğer hücrelerin adenozin uptake'inin dipiridamol tarafından inhibe edilmesi sonucu kanda **adenozin etkinliğ**inin 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 aspirinle birlikte kullanılır.

Antitrombotik ilaç olarak birçok indikasyonda denenmişse de halen yararlı olabileceği genellikle kabul edilen tek 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. Geçici iskemik atakların önlenmesinde de aspirin ile birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir.

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 araştırmaktır. Dipiradamolun i.v. verilmesi sırasında yapılan injeksiyondan sonra da böyle 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

Epoprostenol (prostasiklin): Güçlü bir antitrombositik ve vazodilatör prostaglandindir. Böbrek hastalarında diyaliz sırasında diyaliz boruları içinde trombositlerin çepere yapışmasını önlemek için **i.v. infüzyon** şeklinde 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 grup**ta aspirin, tiklopidin, klopidogrel ve klinik etkililiği tartışmalı olan dipiridamol bulunur. Aspirin ve dipiridamol daha düşük fiyatlı ilaçlardır. Tiklopidin ve klopidogrel aspirine yeterli yanıt vermeyen ya da onu kullanamayan hastalarda onun yerine kullanılır. **İkinci grup**ta 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. 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.

Yukarıda kısaca belirtildiği gibi bu ilaçlar genellikle kombine olarak kullanılırlar ve aspirin, kombinasyonunun genellikle değişmeyen üyesidir. Aspirin, tiklopidin ve klopidogrel gibi ağızdan kullanılan ilaçlar kardiyovasküler ve serebrovasküler trombotik hastalıkların uzun süreli profilaksisinde tercih edilirler. Transmural nekroz oluşmamış akut koroner sendromu geçirmekte olan yüksek ve orta riskli hastaların tedavisinde glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri tercih edilir.

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-analizine göre (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002) aspirinin bu durumlarda arter tıkanmasına karşı koruyucu olduğu kanıtlanmıştır. Bu geniş kapsamlı meta-analizde uzun süreli kullanımda günde tek doz 75-150 mg aspirin daha yüksek dozdaki aspirin kadar etkili bulunmuştur. Ancak akut olaylarda yapılacak korumada başlangıç dozunun en az 150 mg (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 yükselmesi-olmayan** (eski adıyla Q-dalgasız) **akut myokard infarktusu:** Sonuncu sendromda olguların %90'dan fazlasında EKG'de Q dalgası gelişmemiştir. Bu iki durumda koroner arter dalında oluşan infarktus arterin lumenini tam olarak kapatmadığından myokardın bir yüzünden diğer yüzüne uzanan (transmural) myokard nekrozu yoktur. Stabil-olmayan anginada kanda myokard kaynaklı enzimlerde kural olarak yükselme yoktur. ST yükselmesi-olmayan infarktusta ise bu enzimler (troponin İ ve T, kreatin kinaz MB ve myoglobulin gibi) yükselmiştir. **(ii) ST-segmenti yükselmesi olan akut myokard infarktusu:** Bu durumda trombus koroner arter dalını tamamen kapatmıştır 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 aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

a) Akut koroner sendromların tedavisi: Stabil-olmayan anginalı veya EKG'sinde ST-segmenti yükselmesi-olmayan **(Q-dalgasız) akut myokard infarktüslü** 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 kateter aracılığı ile yerleştirilmesi, önceden beri yapılan ve koronerdeki aterosklerotik plak hizasmda kateterin ucundaki bir baloncuğu şişip plağı patlatarak yok etmekten ibaret olan **balon anjiyoplastisi**ne tercih edilir. Belirtilen ilaç kombinasyonu damar çeperindeki trombusun büyümesini ve böylece damarın tıkanmasını önlediklerden başka, mekanik yöntemin damar çeperinde yapacağı

hasara bağlı olarak ilave trombus oluşmasını da önler. Antitrombotik tedavi eşliğinde, **erken sokumlu uygulama** yapılmasının, tutucu bir yaklaşımla, sokumlu yaklaşımı daha sonraya bırakmaya (geç sokumlu uygulamaya) göre daha yararlı olduğu saptanmıştır (TACTICS Araştırıcıları, 2001). Akut koroner sendromun başlamasından sonra 24 saat içinde başlanılan **aspirin ve klopidogrel kombinasyonu** ile yapılan farmakolojik tedavinin de yararlı olduğu toplam 12 562 hastayi 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 primer uç-nokta,** 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 kalbe girişim gerekmesi insidensinden oluşan **bileşik üç-noktalar** olmuştur. Bazı denemelerde lezyonlu koroner arter dalındaki akım hızında meydana gelen düzelme de dikkate alınmıştır. Yüksek riskli stabil-olmayan angina ve ST-segmenti yükselmesi-olmayan hastalarda yukarıda sözü edilen heparin+aspirin+diğer antitrombositik ilaç tedavisi ve duruma göre perkütan koroner revaskülarizasyon yöntemi (mekanik reperfüzyon) uygulanması, primer 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-segmenti yükselmesi veya depresyonu olmuş ve duruma göre tranmural infarksiyonu gösteren Q dalgası gelişmiş) olağan şeklinin tedavisinde de yukarıda sözü edilen antitrombositik ilaç + heparin tedavisi ve perkütan koroner revaskülarizasyon yöntemleri kullanılabilir. Ancak, 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 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, opioid ilaçlarla analjezi ve 24 saat içinde ADE inhibitörü verilmeye başlanarak ileride infaktus bölgesinin yeniden yapılanmasını düzeltmeye yönelik tedavinin de yapılmasıdır.

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-segmenti yükselmesi olmayan myokard infarktuslu hastalar **düşük riskli** bulunmuşsa (yani serumda troponin T veya diğer kalp izoenzimleri düzeyi yükselmemiş, EKG'de ST-segmenti depresyonu olmayan, 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 farmakoloji 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 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 damar cerrahisi 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 sekonder profilaksisi: Akut myokard infarktusu ve diğer akut sendromları geçiren hastalarda bu olayların tekrar meydana gelmesini önlemek bakımından uzun süreli aspirin veya tiklopidin veya klopdogrel ile yapılan profilaktik uygulamanın yararı pek çok klinik denemede gösterilmiştir ve bu ilaçlar rutin olarak kullanılır. Yukarıda belirtilen meta-analiz çalışması da bu durumu teyid etmiştir. Uygulamanın akut sendrom sırasında mümkün olduğu kadar erken başlaması uzun vadedeki yararı artırır. Meta-analiz çalışmasında 12 denemenin kapsadığı myokard infarktusu geçirmiş 18788 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 1000 hasta için 1 olay) bir artma gözlemlenmiştir.

d) Akut myokard infarktusunun primer 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 çalışması**nda akut myokard infarktusuna karşı aspirinle primer profilaksinin insidenste %4-42 arasında (ortalama %26) azalma sağladığı bulunmuştur (Hart ve diğ., 2000). Bu çalışma 52251 özneye dayanmaktadır ve günlük doz 75-650 mg'dır. Bu, aspirinle primer profilaksi için önemli bir destektir.

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. Yukarıda sözü edilen meta-analiz çalışmasında, antitrombositik ilaç alan baypas geçirmiş hastalarda koruma düşük olmuş ve risk azalması fazla olmamıştır.

f) Geçici iskemik nöbetlerin ("TİA") sekonder profilaksisi: Aspirin veya onun alternatifi olan klopidoprel ve tiklopidin bu amaçla rutin olarak kullanılır.

Fransa'da, geçici iskemik nöbet gösteren veya daha önce inme geçirmiş olan hastalarda yapılan ve l'Accidents Ischemiques Cerebraux liés à l'Atherosclerose (AICLA) denilen kontrollu bir incelemede aspirin'in (günde 3 kez 330 mg) tek başına veya dipiridamol ile birlikte verildiğinde serebral infarksiyon insidensini belirgin şekilde azalttığı bulunmuştur; fakat dipiridamol verilmesinin ilave bir yarar sağlamadığı da saptanmıştır. Bu incelemede akut myokard infarktusunun da azaltıldığı da bulunmuştur. Serebral İskemi Üzerindeki PARİS Denemesi'nde tek başına aspirin ve onun dipiridamolla kombinasyonu geçici iskemik nöbet gösteren hastalarda karşılaştırmalı bir şekilde incelenmiş ve bu hastalarda inme gelişmesini önleme bakımından kombinasyonun aspirine üstünlüğü bulunmamıştır (American-Canadian Study Group, 1985). Üçüncü bir inceleme tek başına as-

pirinin, sadece erkek hastalarda non-fatal inme insidensini ve total mortaliteyi azalttığını göstermiştir (Barnett ve diğ., 1978). Diğer bir incelemede geçici iskemik nöbeti veya minör iskemik inmeyi izleyen birkaç yıl boyunca günde 300 mg aspirin alınmasının non-fatal inme insidensini 1/3 oranında azalttığı bulunmuştur. İnmeli hastada sekonder profilaksi için aspirin kullanılmadan önce, **inmenin hemorajik inme olmadığına emin olunmalıdır.**

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 azaltır. Yukarıda belirtilen 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 1000 hastada 38 olduğu bulunmuş, ölümcül olmayan inmede göreceli 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.

g) İnmenin primer profilaksisi: Aspirin uygulanmasının iskemik inmeye karşı 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 intrakraniyal kanama nedeniyle inme insidensinin biraz artabildiği bildirilmiştir. Bu meta-analiz çalışmasının dayandığı özneler orta yaşlıdır. Bu nedenle inmenin en sık görüldüğü 65 yaşın üstündeki erkekler ve 75 yaşın üstündeki kadınlar için bu sonuçların geçerli olması kuşkuludur. Ayrıca aspirinin kanama yapma riski yaşla artmaktadır. Belirtilen yaş grubuna özgü kapsamlı klinik denemeler halen yapılmamıştır.

h) Diğer indikasyonlar: Oklüsif periferik arter hastalığında yapılan kısıtlı ölçüdeki bir incelemede aspirin (günde 330 mg) ile dipiridamol (günde 75 mg) kombinasyonu arter tıkanmasını önleme bakımından yararlı bulunmuştur; ancak tek başına aspirinin plaseboya göre bir üstünlüğü saptanmamıştır (Hess ve diğ., 1985). Yukarıda belirtilen meta-analiz (2001) çalışmasında periferik arter hastalığı olan 9241 hastada antitrombositik ilaçlarla profilaksinin, ciddi vasküler olay insidensini %23 oranında azalttığı bulunmuştur. **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 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 etkinliği 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 1200 mg alan grupta % 41 ve plasebo alan grupta % 26 olmuştur (UK-TIA Study Group, 1991). Trombosis Prevention Trial incelemesinde ortalama 1.1 yıl süre ile izlenen ilk 3667 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 renal prostaglandin sentezini, diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlara göre zayıf inhibe eder. Antiinflamatuvar dozunun altında kalan ufak dozlarda **böbrek fonksiyonunda** pratik önemi olan bir bozukluk yapmasına olasılık verilmemektedir. Bununla beraber antitrombositik dozlarda sistolik kan basıncını hafif yükseltebilir. Ayrıca **anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin** 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. Normal durumda plazmada plazmin, **plazminojen (profibrinolizin) adı verilen** ve tek zincir halinde 791 amino asidden oluşan 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 45.5'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. Fibrinsiz ortamda ise tek zincirli t-PA, çift zincirliye göre belirgin şekilde daha az etkilidir. Bu nedenle **tek zincirli** şeklin, kanda dolaşan plazminojeni aktive etme ve sonuçta fibrinojeni tüketme potansiyeli daha düşüktür. Gerek t-PA ve gerekse plazminojen, fibrin molekülüne direkt olarak bağlanırlar ve bağlandıktan sonra etkileşirler. Serbest plazmin de fibrine bağlanır. Ancak 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 **dört trombolitik ilaç** vardır; bunlar **streptokinaz, alteplaz** (rekombinant doku plazminojen aktivatörü), rt-PA, **reteplaz** ve **tenekteplaz**'dır; en fazla kullanılan ilk ikisidir. Tenekteplaz en yenisidir ve bazı ülkelerde tıbbi kullanıma girmiştir. Yukarıda sayılan ilaçlardan üçü yani alteplaz, reteplaz ve tenekteploz **fibrine özgül** (fibrin-specific) **ilaçlardır**; şu anlamda ki **trombusta fibrine yapışmış 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 yıkımını da artırır ve fibrinojen deplesyonu yapar. 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. Anistreplaz ve ürokinaz kullanımdan kaldırılmıştır.

Trombolitik ilaçların önemli bir sakıncası uygulanmalarından sonraki 24 saat içinde kanda, paradoksik olarak, **hiperkoagülabl durum** yapabilmeleridir. Şöyle ki

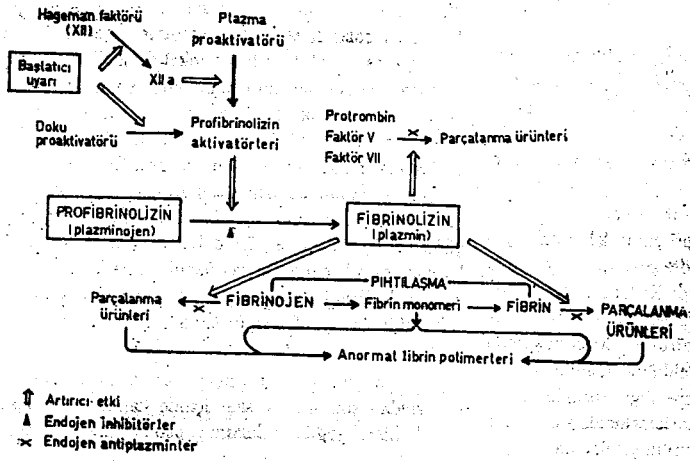
bu ilaçlar trombin'i aktive ederler; Bu şekilde hem koagülasyon mekanizmaları aktive edilir ve hem de trombin, trombositlerin güçlü bir stimülanı olduğu için trombosit agregasyonu artırılır.Bu durum, myokard infarktusunun tedavisi için kullanılan trombolitik ilaçların açtığı arterin, yeniden trombus 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 re-oklüzyonu önleme bakımından yararı tartışmalıdır. Genellikle kullanılmaz.

1. STREPTOKİNAZ: 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 ve artık kullanılmamaktadır. 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 yapmamiş) 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, fakat eşit derecede terapötik etkili olması nedeniyle alteplaza ve diğer ilaçlara tercih edilir. ISIS-2 ve ISIS-3 incelemeleri, streptokinazın trombolitik etkililiğinin diğer ilaçlarınkine eşit olduğunu göstermiştir. Şöyle ki 1992'de yayımlanan ve 41.000'den fazla olguyu kapsayan ISIS-3 incelemesinde streptokinazın akut myokard infarktusundan sonraki kısa veya uzun süreli mortaliteyi önleme bakımından, alteplaz ve anistreplaz kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Reinfarksiyon oranı; streptokinaz uygulananlarda, alteplaz uygulananlarda olduğundan biraz fazla (sırasıyla % 3.47 ve % 2.93) bulunmuştur; fakat anistreplaz uygulananlardaki orana göre anlamlı bir fark göstermemiştir. 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.

Kullanış: 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. Bu son indikasyonlarda önce 250.000 ünite 30 dakika boyunca i.v. infüzyonla verilerek yükleme yapılır. Daha sonra her



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.

saatte bir aynı şekilde 100.000 ünite uygulanarak, tedavi, trombusun erime durumunu izlemek suretiyle 12-72 saate kadar uzatılır. 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.

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 trombolis 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. Vücutta oluşan (endojen) t-PA'yı inhibe eden inhibitörler (α_2-antiplazmin gibi) ilaç olarak verilen eksojen rt-PA'yı (alteplazı) da inaktive ederler.

Alteplaz; steptokinaz için sayılan indikasyonlarda kullanılır ve terapötik etkililiği onunkine eşittir. En fazla denendiği indikasyon akut myokard infarktusunun tedavisidir ve infarktusun başlamasından sonra 4-6 saat içinde verilmesi tavsiye edilir; daha sonra verildiğinde iskemiye bağlı irreversibl bozukluklar nedeniyle yararı azalır.

Alteplaz tedavisi ile ilgili **birçok dozlama 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. **Hızlandırılmış rejim,** infarktusun başlangıcından sonra 6 saat içinde başlatılır. Önce i.v. injeksiyonla 15 mg yükleme dozunda alteplaz verilir, bundan sonra 30 dakika boyunca i.v. infüzyonla 50 mg ve sonra aynı şekilde, fakat 60 dakika boyunca 35 mg verilir. Böylece 100 dakika içinde 100 mg alteplaz uygulanmış olur. 65 kg'dan düşük kilolu hastalarda doz düşürülür. **Olağan rejim,** infarktusun başlangıcından 6-12 saat içinde tedaviye alınan hastalarda uygulanır. Önce i.v. injeksiyonla 10 mg yükleme dozunda alteplaz verilir, sonra 60 dakika boyunca 50 mg i.v. infüzyonla uygulanır. Daha sonra her biri 30 dakika sürmek üzere 10'ar mg ilaçla 4 infüzyon daha yapılır. Böylece toplam 100 mg ilaç 3 saat içinde verilmiş olur. 65 kg'dan düşük kilolu hastalara 1.5 mg/kg hesabiyle verilir.

Alteplaz, akut myokard infarktusundan başka **akciğer embolizmi**nin 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 da 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. Alteplazın 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: Kullanıma yeni girmiş, fibrine özgül bir trombolitik ilaçtır. Eliminasyon yarılanma öm-

rü 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 30-50 mg injekte edilir.

5. ANİSTREPLAZ: Plazminojenin kandaki mutad şekli olan glu-plazminojene (terminal glutamik asidli şekle) göre, pıhtıya (fibrine) daha fazla afinite ve selektiflik gösteren **liz-plazminojen şeklinin** streptokinazla yaptığı 1'e 1 stokiometrili komplekstir. Yararına göre sakıncaları fazla bulunduğundan kullanımdan kaldırılmıştır.

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: 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 başlangıçta 150-300 mg, sonra günde 75-150 mg aspirin uygulanır. Aspirine dayancı olmayanlarda onun yerine klopidogrel veya tiklopidin verilebilir.

En fazla yararlananlar infarkt alanının büyük olması potansiyeli bulunan ön duvar infarktı olanlar, mültifokal EKG bozukluğu olanlar ve demet dalı bloğu şeklinde aritmisi olanlardır. Alt duvar infarktı olanlar da fazla yararlanırlarsa da bunlarda prognoz göreceli olarak zaten iyidir. Yukarıda belirtildiği gibi koroner dalının kısmen tıkanıp, kan akımının azaldığı, fakat durmadığı stabil-olmayan angina ve Q dalgasız myokard infarktusu gibi akut koroner sendromlarda genellikle yararlı olmazlar. Bu durumda daha önce belirtildiği gibi heparinler ve antitrombositik ilaçlarla tedavi yapılır (bak. s. 604).

Akut myokard infarktusu tedavisinde uzmanlaşmış bazı klinikler trombolitik tedavi yerine, hemen koroner anjiyografi ve sonra acil perkütan translüminal anjiyoplasti (stent yerleştirme dahil) uygular. Bu sokumlu (invazif) girişim, ilgili kısımda daha önce belirtildiği gibi heparin ve antitrombositik tedavi eşliğinde yapılır.

Koroner trombolizin yukarıda belirtilen yararları yanında aşağıdaki **sorunları** da vardır.

a) İnfarktusun başlaması ile ilaç verilmesi arasında 4 saatten 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.

b) Gecikmeden uygulansalar bile organların 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) İlacın uygulanmaya başlaması ve 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 ilaca rağmen o kadar fazla gecikir ki iskemik myokardı kurtarma ("salvage") mümkün olmaz. Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) incelemesinde 100 mg dozunda mutad şekilde alteplaz vermeye başladıktan 90 dakika sonra reperfüzyon sağlanan olguların oranı % 71 olarak bulunmuştur; steptokinaz verilenlerde ise bu oran düşük (% 31) bulunmuştur. Başka bir kaynakta bu oranlar sırasıyla % 76 ve % 45 olarak bildirilmiştir. (Topol, 1990). Trombolizle birlikte heparin uygulanmasının reperfüzyon oranını veya reperfüzyona kadar geçen zamanı değiştirmediği bulunmuştur; aspirin genellikle rutin olarak verildiğinden söz konusu iki parametreyi olumlu olarak etkileyip etkilemediği belirlenmemiştir.

d) Reperfüzyon olaysız olmaz, reperfüzyona görece uzun süren **tehlikeli aritmiler** ve **myokard "şaşkınlığı"** ("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 **süperoksid anyonu ve diğer serbest oksijen radikallerinin oluşması** (bak. 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 tavsiye edilir. Allopurinol, superoksid dismutaz, prostasiklin, iloprost,ibuprofen,nafazatrom ve benzeri maddelerin serbest oksijen radikali oluşmasını önlemek, oluşanı bağlamak veya iskemik dokuda nötrofil lökosit birikmesini engellemek suretiyle hem iskeminin ve hem de reperfüzyonun myokard hücrelerinde yaptığı zedelenmeyi önleyebildikleri deney hayvanlarında gösterilmiştir. Reperfüzyona eşlik eden diğer olay yani myokard "şaşkınlığı", 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 **lümeni 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. Heparin uygulanmasının açıklığın derecesini ("patency rate") artırmadığı bulunmuştur. Rezidüel lezyon büyükse tekrar tıkanma olasılığı artar. Bunu gidermek için perkutan transluminal koroner anjiyoplasti yapılması tavsiye edilmişse de bu, erken dönemde genellikle uygun görülmeyen bir yaklaşımdır.

f) İlaçla başarılı bir şekilde rekanalizasyon sağlanan koroner arter segmenti kısa bir süre sonra tekrar tıkanabilir **(reoklüzyon ve reinfarksiyon).** Anjiyografi ile doğrulanmış tekrar tıkanma oranı 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. Çeşitli incelemeler (TIMI-III ve GISSI gibi), tromboliz sırasında ve sonra **heparin ile antikoagülasyon yapılmasının** reoklüzyon oranınını **azaltmadığını** göstermiştir. Buna karşılık, en az iki çalışmada trombolitik ilaçlardan sonra erken olarak heparine başlanılması ile koroner arterin açık kalma oranının artırıldığı bulunmuştur (Bleich ve diğ., 1989 ve Ross ve diğ., 1990). 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. Şöyle ki tek başına streptokinaz uygulanan grupta 5 hafta sonundaki mortalite %10.4 (plasebo grubuna göre % 23 daha az) olduğu halde, aspirin + steptokinaz uygulanan grupta % 8 (plasebo grubuna göre % 42 daha az) olmuştur. Bunun bir nedeni, aspirin'in tromboliz yapılanlarda reoklüzyon oranını azalması olabilir.

g) Trombolizle ilgili diğer bir sorun görece sık bir şekilde **hemorajik komplikasyonların** meydana gelmesidir. Alteplazın fibrine-özgül olması nedeniyle streptokinaza göre daha seyrek kanama yapması beklenirken, gerçekte, alteplaz gibi daha agresif olan bir trombolitik ilaç uygulanmasının; streptokinaz uygulanmasına göre belirgin derecede daha fazla non-serebral kanama yaptığı, aynı şekilde daha fazla serebral kanamaya ve çoğu buna bağlı olan daha fazla sayıda inmeye neden olduğu bulunmuştur (ISIS-3 İncelemesi). 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 sonucu **hipotansiyon** gelişebilmesidir. Trombolitik ilaçlar yüksek dozda trombositleri de aktive ederler; buna bağlı olarak streptokinaz uygulanan hastalarda idrarda tromboksan A_2'nin inaktif metabolitlerinin 10-20 kez arttığı bulunmuştur. 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 1994 yılı ba-

şına kadar yapılan kontrolu 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. FTT Collaborative Group, 1994 incelemesinin kapsamına giren denemelerde 564 olguda (% 1.0) hemorajik inme ve 436 olguda (% 0.7) beyin-dışı büyük kanama meydana gelmiştir. 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 (trombolitik tedavi uygulananlarda bu süre içinde mortalite % 2.1, kontrol hasta grubunda % 1.9). 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) Derin ventrombozu (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, belirtilen indikasyonlarda **12-72 saat süren infüzyon** yapılır; 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 verilir. Kan ürünleri verilmediyse, plazma genişletici solüsyonlar da uygulanır. Taze dondurulmuş plazma veya tam kan yerine, daha kolay bulunan kriyopresipitat kullanılabilir. Fibrinolizin inhibitörü **aprotinin**, yavaş i.v. injeksiyonla veya i.v. infüzyonla başlangıçta 500.000-1.000.000 ünite (50-100ml) dakikada en fazla 10 ml hızında verilir; sonra gerekirse saatte bir 200.000 ünite yavaş i.v. injeksiyonla kanama durana kadar verilir. Antifibrinolitik ilaçlardan **aminokaproik asid,** başlangıçta 5 g i.v. infüzyonla 30-60 dakika sürecek şekilde verilerek yükleme yapıldıktan sonra 0.5-1.0 g/saat hızında sürekli infüzyonla verilir. İnfüzyon kesilince etkisi en az üç saat içinde geçer. Diğer bir antifibrinolitik ilaç olan **traneksamik** asid 6-8 saatte bir 10 mg/kg i.v. injeksiyonla verilebilir.

Litik durum ve kanama: Fibrine-özgül bir ilaçla fibrinin yüzeyinde plazmin oluştuğunda bu, ana inhibitör endojen madde olan α_2-antiplazmin'den önemli ölçüde korunmuştur; halbuki plazminojenden dolaşan kanda oluşan plazmin bu madde tarafından çabucak inaktive edilir. 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. Kandaki α_2-antiplazmin düzeyi aşırı plazmin oluştuğunda bunun ancak %50 kadarını bağlamaya yetecek bir düzeydedir. Sonuçta non-spesifik bir serin proteaz olan plazmin, inhibitörün yaptığı baskıdan kurtulur ve önüne gelen diğer proteinleri (fibrinojen, faktör V, faktör VIII ve diğer pıhtılaşma faktörleri gibi) proteolizle yıkar. Fibrin oluşumu azalır, ayrıca fibrinojen yıkılma ürünleri kalan fibrinojenden fibrin oluşumunu inhibe eder. 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:

- Liquemine (Roche): Mililitrede 5.000 ünite sodyum heparin içeren 5 ml'lik viyal 1 Viyal/kutu.

- Panheparin (Abfar): Bundan önceki gibi.
- Nevparin (M. Nevzat): Bundan önceki gibi.
- Heparin Novo (Novo Nordisk): 50.000 ünite/2 ml'lik viyal. 1 Viyal/kutu (uzun etkili bir preparattır, sadece cilt altına injekte edilir).
- Calciparine 5000, 7500, 10.000, 12.500, 20.000 ve 25.000 (Sanofi-Doğu): 5000 ünite/0.2 ml'lik, 7.500 ünite/0.3 ml'lik, 10.000 ünite/1 ml'lik, 12.5000 ünite/0.5 ml'lik, 20.000 ünite/0.8 ml'lik ve 25.000 ünite/1 ml'lik kalsiyum heparin içeren ampuller. 1 Ampul/kutu (hepsi de).

b) Düşük molekül ağırlıklı (fraksiyonlanmış) heparin (DMAH) müstahzarları:

i) Enoksaparin sodium müstahzarları:

- Clexane 0.2 ml ve 0.4 ml (E.R.P.): 20 mg/0.2 ml ve 40 mg/0.4 ml enoxaparin sodium içeren kullanıma hazır (ön-doldurmalı) injektörler. 2 İnjektör/kutu (ikisi de).

ii) Fraksiparin müstahzarları:

- Fraxiparine 0.3 ml ve 0.6 ml (Sanofi-Doğu): 36 mg/0.3 ml ve 72 mg/0.6 ml fraksiyonlanmış heparin kalsiyum (fraksiparin, ortalama m.a. 4000-5000 dalton) içeren kullanıma hazır (ön-doldurmalı) injektörler. 2 İnjektör/kutu (ikisi de).

2. ORAL ANTİKOAGÜLAN MÜSTAHZARLARI:

a) Varfarin müstahzarları:

- Coumadin (Eczacıbaşı): 5 mg'lık ve 10 mg'lık tabletler. 16 Tablet/kutu (ikisi de).

3. FİTOMENADİON (Oral antikoagülan antagonisti) MÜSTAHZARLARI:

- Konakion Ampul (Roche): 1 mg/1 ml'lik ampul. 3 Ampul/kutu.

4. PROTAMİN SÜLFAT (heparin antagonisti) MÜSTAHZARLARI:

- Protamin 1000 ve Protamin 5000 (Roche): Mililitrede, 1000 ünite heparini ve 5000 ünite heparini nötralize edecek kadar protamin sülfat içeren 5 ml'lik ampuller, 1 Ampul/kutu (1000'lik i.v., 5000'lik i.m. injekte edilir).

ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLAR

1. ASPİRİN MÜSTAHZARLARI:

- Aspirin (Bayer): 0.5 g'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Aspirin Çocuklar için (Bayer): 0.1 g'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Babypyrin (Pfizer): 80 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu
- Dispril (A. Raif): 300 mg solübl aspirin içeren tablet.24 Tablet/kutu.
- Ecopirin (A. İbrahim): 150 mg'lık ve 500 mg'lık enterik kaplamalı tablet 20 Tablet/kutu.
- Coraspin (Bayer): 300 mg'lık tablet. 28 Tablet/kutu.
- Nötras (Liba): 0.45 g aspirin + kalsiyum karbonat içeren tablet. 20 ve 100 Tablet/kutu.

2. TİKLOPİDİN ve KLODİDOGREL MÜSTAHZARLARI:

- Ticlid (Sanofi-Doğu) : 250 mg tiklopidin içeren film tablet. 30 Tablet/kutu
- Ticlocard (Koçak): Yukarıdaki gibi
- Plavix (Sanofi-Doğu): 75 mg klopidogrel içeren tablet. 28 Tablet/kutu.

3. DİPİRİDAMOL MÜSTAHZARLARI:

- Drisentin (Adilna-Sanovel): 75 mg'lık draje. 50 Draje/kutu.
- Trodamol (İ.E.): 75 mg'lık draje. 50 Draje/kutu.
- Tromboliz Draje (Koçak): 75 mg'lık draje. 50 Draje/kutu.

4. GLİKOPROTEİN IIb/IIIa RESEPTÖR ANTAGONİSTİ MÜSTAHZARLARI:

- Aggrastat 0,25 mg/mL (MSD): Ml'sinde 0.25 mg tirofiban hidroklorür içeren konsantre infüzyon solüsyonu. 50 ml/şişe.

FİBRİNOLİTİK (TROMBOLİTİK) İLAÇLAR

1. STREPTOKİNAZ MÜSTAHZARLARI:

- Streptase 250.000, Streptase 750.000 ve Streptase 1.500.000 (Aventis): 100.000 ünite, 750.000 ünite ve 1.500.000 ünite streptokinaz içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (kuru toz + çözücü) (dördü de).
- Kabikinase 250.000, Kabikinase, 600.000, Kabikinase 750.000, Kabikinase 1.500.000 (Pharmacia/Upjohn): Belirtilen sayılar kadar ünite ilaç içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (kuru toz+çözücü) (üçü de).

2. ALTEPLAZ (rt-PA) MÜSTAHZARLARI:

- Actilyse 50 mg (Boehringer Ingelheim): Lyofilize toz halinde 50 mg ilaç içeren viyal. 1 Viyal/kutu (kuru toz + 50 ml çözücü + kanül ve infüzyon seti).

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

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, yaralama** ve **cerrahi girişim** nedeniyle damar yırtılması sözkonusudur. Bu durumda yırtılan damarın bağlanması veya dikilmesi yoluna gidilir; ancak, ufak damarlardan veya kapilerlerden kaynak alan kanama hallerinde 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, çeşitli şekiller altında kanamalı hastalıklara eşlik ederler. Bu hastalıklara aşağıda ayrıntılı olarak değinilmiştir. Bu hastalıklarda kanamanın en sık görüldüğü bir yer cilt ve mukozalardır. Cilt içine olan kanamalar **ortak bir adla purpura** diye adlandırılır. Bunlar boyutlarına ve yayılma durumuna göre peteşiler (cilt içine noktalar şeklinde kanama), **ekimozlar (çürük) veya hematomlar** (doku içine şişkinlik oluşturacak şekilde kanama) şeklinde olurlar. Peteşiler trombosit bozukluklarının (ağır trombositopeni gibi), karakteristik bulgularıdır. Diğer iki durum spontan olabileceği gibi travma sonucu da meydana gelebilirler. Telenjiektaziye bağlı kanamada ve senil purpurada hemostaz bozukluğundan ziyade damarların çeperinin ve damar çevresindeki desteğin zayıflaması sözkonusudur. Primer hemostazın bozulmasına yol açan **trombosit disfonksiyonu** durumlarında ciltle ilgili **yukarıdaki kanama tiplerinden başka,** hematüri ile burun kanaması gibi mukoza kaynaklı kanamalar,menoraji ve gastrointestinal kanamalar da olabilir.

TABLO 46.1

Primer 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.

Kanamalı hastaların bazılarında, plazmanın koagülasyon fonksiyonunda (sekonder hemostazda) bir eksiklik vardır (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 olur.

Primer veya sekonder 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 baskısı, nekroz, psödotümör sendromu ve intrakranyel yerleşim gösteriyorsa, lokal felç veya inme yapabilir.

A) Trombositlerin disfonksiyonuna ve trombositopeniye bağlı kanama durumları: Bu durumlarda esas olarak primer hemostaz bozulur. Trombositlerin normal sayısı 150.000-450.000/mm3'tür. Sayının 100.000'e kadar inmesi primer hemostazı bozmaz ve semptom vermez. 50.000-100.000 arasında, kanama süresinde hafif uzama olur ve ancak şiddetli travmadan sonra kanama olur. 20.000 ile 50.000 arasında uzama belirginleşir ve hafif travma ile ciltte kanama olabilir. Trombosit sayısı 20.000/mm3'ün altına düşmüşse sık olarak 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 **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 teşhis ve izlenmesinde kullanılan standardize edilmiş **kanama zamanı testi**nde, normal değerin üst sınırı 10 dakikadır. Bunun üstünde kanama riski artar; eğer değer 15 ve özellikle 20 dakikanın üstünde ise risk önemli ölçüde artar. Primer hemostaz bozukluğunun trombosit disfonksiyonunun eşlik ettiği tipleri ile trombositopeniye bağlı tipleri Tablo 46.1.'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 (sekonder 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 hastalığı**dır; 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 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 (bak. 50. 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) Primer veya sekonder 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 (bak. Şekil 50.5).

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, sekonder **hiperplasminemi** oluşturur ve böylece sendromun **ikinci döneminde ciddi kanamalar** meydana gelir.

Doku faktörü ("tromboplastin") (bak. 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 halleri. **(iii)** Akut ağır hemoliz ve trombositoz gibi kan hücrelerinin parçalanma hızının arttığı parçalanma durumlar, (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.

Primer hiperfibrinolitik 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. **Primer hiperfibrinolize bağlı kanamalar** yaygın travma veya cerrahi girişimler, (özellikle prostatektomi) sırasında doğumdan sonra ve prostat veya pankreas kanseri gibi durumlarda ortaya çıkar. **Primer hiperfibrinoliz aşağıdaki iki kritere dayanılarak DİK'ten ayırt edilebilir : (i)** Primer hiperfibrinoliz sırasında DİK'teki durumun aksine, trombositopeni yoktur veya varsa bile fazla belirgin değildir. **(ii)** Primer hiperfibrinoliz sırasında oluşan fibrin parçalanma ürünleri X ve Y tipindedirler ve protamin ile koagüle olmazlar (protamin parakoagülasyon testi primer 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 aktiyatörlerini 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 (bak. 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 (bak. 92. Konu).

Askorbik asid eksikliği hallerinde, ilaç olarak C vitamini verilmesi kapiler frajiliteyi düzeltir ve kanamaları durdurur. Diğer nedenlerle bağlı kanamalarda bu madde etkisizdir. Uzun bir süreden beri, bazı ilaçların kapiler frajiliteyi azaltıp kapilerin stabilitesini sağlamaları nedeniyle kapiler kanamalarını non-spesifik bir şekilde durdurdukları ileri sürülmüştür. Bu ilaçlar arasında **bioflavonoidler (rutin ve türevleri)** gibi bitkisel kaynaklı maddeler ve **sodyum alfa-naftilamin sülfonat, adrenokrom monosemikarbazon (karbazokrom) ve naftazon** gibi maddeler bulunmaktadır. 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 nisbeten seyrek olarak görülür. Bir otoimmün hastalık olan **sistemik lupus eritematozus**ta pıhtılaşma faktörlerine yönelik antikor yanında, **lupus antikoagülan** denilen ve koagülasyon faktörlerinin membran fosfolipidlerine bağlanmasını bozan non-spesifik 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 nitroprüsiatin 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 mikrofibriller 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.

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. Seküler 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 hem hemostatik etkinliği artırmaz ve hem de 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, amputasyon'lar ve bazı beyin cerrahisi türlerinde yararlı olurlar.

Trombin: Sığır veya insan protrombin'inden 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, püskürterek veya gaz tampona emdirilerek de uygulanabilir. Oksidlenmiş selüloz preparatları veya mikrofibriller kolajen hemostat ile kombine edilmemelidir. Uygulandığı bölgede fibrinojenin fibrine dönüşmesine 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 sa-

at 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.

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 metilmetakrilatlı 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.

Mikrofibriler kolajen hemostat 1 g veya 5 g steril toz içeren şişeler halinde bulunur. Diğer bir 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.

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 önemli olması şüphelidir. Bu nedenle kanamalara karşı, lokal veya sistemik (parenteral) kullanılmaya özgü tromboplastin preparatlarına başvurulması tavsiye edilmez.

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 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 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 primer 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 (bak. 45. Konu, III). Hiperfibrinolize, hiperkoagülabilitenin eşlik ettiği **dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) sendromunda antifibrinolitik ilaçlar kontrendikedirler.** 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 durumlarında ayırt edilmesine, bu konunun giriş bölümünde değinilmiştir (bak. s.623).

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 kullanıldıkları gözlenmektedir. 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 spesifik antidotudurlar** (bak. s. 619).

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 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. 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 için 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 fibrinolizin eşlik ettiği ve heparin + plazma replasmanı ile kanamanın durdurulamadığı DİK olguları. **(ii)** İdrarda fazla konsantre olduğu için ve burada bulunan fibrinolitik bir madde olan ürokinazı inhibe ettiği için hematüri olgularında kanamayı geçirebilir. Mesane, prostat ve uretra üzerindeki cerrahi girişimlerden sonra oluşan kapiler 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 (bak. 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 yetiyitimini azaltmaz. **(iv)** Hemofili hastalarda diş çekilmesinden önce veya sonra uygulandığında kanamayı durdurduğu saptanmıştır. Bu hastalarda 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 (bak. 45. Konu).

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 6 saatte bir 100 mg/kg dozunda uygulanır. Trombolitik ilaçların yaptığı kanamaları durdurmak için kullanılışına s. 619'da değinilmiştir.

Sık görülen yan tesirleri bulantı, diyare, dispepsi, ciltte döküntüler ve kaşıntı, ejakülasyonun inhibisyonu, konjonktiva hiperemisi, nazal konjestiyon ve ortostatik hipotansiyondur. 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. İnsanlarda teratojenik etkisi olduğunu gösteren bir bulgu yoksa da gebeliğin ilk ve ikinci trimestrinde kullanılmaması tavsiye edilir. Hematüri nedeniyle aminokaproik asid ile tedavi edilen hemofililerde, ureterin pıhtı ile tıkandığı ve kalıcı böbrek yetmezliği oluştuğu bildirilmiştir.

Traneksamid 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. Ayrıca mide ve duodenum ülselerlerinin kanamasında, yeniden kanama olasığını ve kan transfüzyonu ve acil cerrahi girişim gereksinimini azaltır. Menorajiye karşı da etkilidir.

Ağız yolundan verildiğinde iyi absorbe edilir; plazmada doruk konsantrasyonununa yaklaşık 2 saatte ula-

şır. Büyük kısmı değişmeden böbreklerden atılır. Ağır kanamalarda başlangıçta üç gün 6-8 saatte bir 0.5-1 g (veya 10 mg/kg hesabıyla) yavaş i.v. injeksiyonla kullanılır; sonra ağızdan uygulanır. Ağızdan 6 saatte bir 1.5 g 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.

Gastrointestinal bozukluklar ve alerji oluşturabilir. En ciddi yan tesiri tromboembolik olaylara neden olmasıdır.

Aprotinin (Trasylol)

58 aminoasidli siklik bir peptiddir. Sığır akciğerlerinden ekstraksiyon ve arıtma suretiyle elde edilir. Plazminojen aktivatörlerini ve plazmin'in etkisini inhibe eder. Ayrıca kininlerin oluşumunu sağlayan kalikreini inhibe eder (bak. 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 sırasıyla adezyon ve agregasyondan sorumlu olan von Willebrand (GpIb) 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.

Aprotinin, 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 hastalar: Koroner baypas girişimlerinde sternumu açmadan önce 20 dakikada i.v. infüzyonla 280 mg (yaklaşık 2.0 milyon ünite) yükleme dozunda verilir; sonra 70 mg/saat hızında ameliyat boyunca infüzyona devam edilir. Hastanın ilaca alerjik olup olmadığını anlamak için uygulamadan 10 dakika önce 1.4 mg'lık test dozunda verilir. Aprotinin kullanılması yukarıda belirtilen indikasyonda kan transfüzyonu gereğini önemli ölçüde azaltır. **(ii)** Malign tümörlerin mobilizasyonu, diseksiyonu veya kitlesinin ufaltılması (debulking) sırasında ya da akut promyelostik lösemi sırasında bazen ortaya çıkan hiperfibrinolize bağlı yaşamı tendit eden kanamaların tedavisi. **(iii)** Trombolitik tedavi sırasında fibrinolitik ilacın aşırı dozuna bağlı kanamaların tedavisi (bak. 45. Konu). **(iv)** Akut pankreatit ve karsinoid krizi (bak. 88. Konu).

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.

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 olgularının 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** bazı ülkelerde 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, cerrahi girişimden hemen önce uygulanması ve cerrahi girişimden sonra 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 gerekliдir; 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 sonra, 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** 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.

Primer hemostaz bozukluklarında kullanılan bir ürün, **trombosit konsantratı**dır. 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 esasında seyrek olarak görülen, 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; tercih edilmemekle beraber hemofili tedavisinde kullanılır. 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 verilir; verilmeden önce ABO kan grubu uygunluğuna bakılması arzu edilir; fakat crossmatching yapmaya gerek yoktur.

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 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.

Antihemofilik faktör (faktör VIII) konsantratı

Çok sayıda donörden alınıp harmanlanmış plazmadan, arıtma ve kurutmak suretiyle elde edilen stabil ve konsantre katı bir antihemofilik faktör preparatıdır. Sadece hemofili A olgularında 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 bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Çok daha pahalı olan bu yeni preparatların, ısıtılarak hazırlanan orta derecede arıtılmış bayağı konsantratlara göre klinik etkinlik yönünden bir üstünlüğü olması halen şüphelidir; rekombinant preparat hariç diğerlerinin infeksiyon bulaştırma yönünden daha güvenilir olması da tartışmalıdır. Faktör VIII inhibitörleri oluşmuş hastalarda kullanılmak üzere **inhibitör baypaslayan faktör VII fraksiyonu** da üretilip pazarlanmıştır. Mutad şekilde hazırlanan bayağı faktör VIII preparatı az da olsa anti-A ve anti-B aglütininler içerdiğinden A, B veya AB kan grubu olan hastalarda hemolitik anemi oluşturabilir.

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 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 (bak. s. 619-20).

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 rağmen 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 (bak. s.629).

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.

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 heparin içerir. Taze dondurulmuş plazma yerine **oral antikoagülanlar**ın etkisini acil bir ameliyat için ortadan kaldırmak veya bu ilaçlara bağlı kanamayı tedavi etmek için yavaş i.v. injeksiyonla 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 birkonsantrat ünitesi olarak kabul edilir ve genellikle 5.5x1010'dan fazla trombosit içerir. Bir ünite trombosit konsantratının hacmi, plazma içinde 20-70 ml'ye ayarlanır. Donörden konsantrat hazırlanmak üzere kan alınmasından itibaren 5 gün kadar 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/µl düzeyinin altına düşmesi kanamaya neden olduğundan; konsantrat, bu düzeyin üstüne ve daha iyisi trombosit sayısını 50.000-100.000/µl aralığına çıkaracak dozda verilmelidir. Bir ünite konsantrat 70 kg ağırlığında bir insanda trombosit sayısını yaklaşık 5.000/µl 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 (bak. 47. Konu) yapabilir.

Trombosit konsantratı Türkiye'de bazı büyük kan bankalarında hazırlanır. Aynı indikasyonda kullanılan taze tam kan ve taze plazmaya üstünlüğü, dolaşımı 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, karaciğer ve endotel hücreleri gibi depo yerlerinden salıverilmesini artırarak bu faktörlerin kan düzeyini 3-4 katına yükseltir. Bu etkinin mekanizması halen belli değildir; ancak desmopresin'in vazopresin V_2 reseptörleri aracılığı ile etki yaptığı nefrojenik diabetes insipidus'lu (V_2 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 ile dilüe edilir 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 uremililerde, 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 "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 kontrindikedir; bunlarda trombosit agregasyonu yapabilir. Yaşlı ve aterosklerotik hastalarda arteriyel tromboza 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. Sistemik hemostatik olarak bazı cerrahi girişimlerden (prostatektomi gibi) sonra veya ufak damarların yırtılmasına bağlı kanamaları önlemek için kulak, burun ve boğaz cerrahisinde ya da menoraji, hematüri ve hematemez olgularında kapiler kanamaları azaltmak amacıyla kullanılır. Trombosit sayısının düşmüş olduğu durumlarda etkisi azalır. Hemostatik etkisinin trombosit adezyonunu artırmasına bağlı olduğu sanılmaktadır (bak. 8. Baskı 1. Cilt s.631).

Mide-barsak kanalından absorbe edilir. Böbreklerden değişmeden itrah edilir. Ameliyattan önce profilaktik olarak 750-1000 mg dozunda i.v. veya i.m. verilmesi tavsiye edilmiştir. Kanama tedavisi için tavsiye edilen başlangıç dozu, parenteral 750-1000 mg ve sonra 4-6 saatte bir ağızdan veya parenteral 500 mg'dır. Bulantı, kusma ve ciltte döküntü nisbeten sık görülen yan tesirleridir. Bazı ameliyatlardan sonra derin ven trombozu insidensini artırabildiği bildirilmiştir.

K vitamini ve askorbik asid: K vitamini eksikliği hallerinde oluşan kanamaları durdurmak için ağız yolundan veya parenteral olarak K vitamini preparatları uygulanır. İyotrojenik K vitamini eksikliğine neden olan aşırı dozda oral antikoagülanların yaptığı kanamalara karşı K_1 vitamini (fitomenadion) uygulanır (bak. 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 ("rickets") 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 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 saatte bir 250 µg dozunda i.v. injeksiyonla uygulanır; sonra i.v. infüzyonla 24-48 saat kadar devam edilir. Somatostatin'in farmakolojik özelliklerine ve diğer kullanılış yerlerine 84. Konu'da değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **Jelatin süngeri müstahzarları:**
   - Gelfoam Sterile Powder (Upjohn, A.B.D.): 1 Gramlık 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:**
   - Thrombostat (Parke Davis, İngiltere): Toz halinde 5000 NIH ünitesi trombin içeren viyal + 5 ml çözücü ampulu.
4. **Tromboplastin müstahzarları:**
   - Tachostyptan (Adeka): 10 mg/5 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.
5. **Aminokaproik asid müstahzarları:**
   - Epsamin (İ.E.): 2 g/5 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu (üretilmiyor).
6. **Traneksamik asid müstahzarları:**
   - Transamine Kapsül (Fako): 250 mg'lık kapsül. 10, 20 ve 100 Kapsül/kutu.
   - Transamine-5 Ampul ve Transamine-10 Ampul (Fako): İlki 250 mg/5 ml'lik (% 5'lik) ve ikincisi 250 mg/2.5 ml'lik (% 10'luk) ampul. 10 Ampul/kutu (ikisi de).
7. **Aprotinin müstahzarları:**
   - Trasylol (Bayer): 100.000 KİE (Kalikrein-inaktivatör ünitesi) aprotinin içeren 10 ml'lik ampul. 2 Ampul/kutu.
8. **Hemofilide kullanılan plazma, plazma fraksiyonları ve diğer ilaç müstahzarları:**
   - Factor VIII-LFB (Er-Kim): 500 ünite ve 1000 ünite kurutulmuş faktör VIII içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (+çözücü) (ikisi de).
   - Factor IX-LFB (Er-Kim): 250 ünite ve 500 ünite kurutulmuş faktör IX fraksiyonu içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (+çözücü).
   - 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 (Er-Kim): 4 µg desmopresin diasetat içeren 1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu (i.v. injeksiyon için) (ithal ediliyor).
   - Minirin İntranazal Sprey ve Solüsyon (Er-Kim): Mililitrede 0.1 µg desmopresin diasetat içeren 2.5 ve 5 ml'lik şişe. 1 Şişe/kutu (intranazal uygulanır) (ithal ediliyor).

   Diğerlerinden bazıları:
   - Beriate 500 ve 1000 ünite faktör VIII içeren viyal (Farma-Tek)
   - Hemofil-M 250, 500 ve 1000 ünite faktör VIII içeren viyal (Eczacıbaşı)
   - Factor Von Willebrand Viyal (Er-Kim)
9. **Etamsilat müstahzarları:**
   - Dicynene Tablet (Biotek): 250 mg'lık tablet 20 Tablet/kutu.
   - Dicynene Ampul (Biotek): 250 mg/2 ml'lik ampul. 4 Ampul/kutu.
10. **Fibrinojen müstahzarları:**
    - Fibrinogen Human (Kızılay Plasmafraksionasyon Laboratuvarı): Cohn metoduna göre hazırlanan fraksiyon 1'e uyan 1 g liyofilize (kuru) fibrinojen. 1 g/şişe.
11. **Protrombin Kompleks Konsantresi Müstahzarları:**
    - Kaskadil (Er-Kim): 250 ünite/10 ml'lik viyal. 1 Viyal/kutu (+çözücü ve ekleri)
12. **K vitamini müstahzarları:**
    - Bak. 45. ve 91. Konunun sonu.
13. **C vitamini müstahzarları:**
    - Bak.: 90. Konunun sonu.
14. **Somatostatin müstahzarları:**
    - Stilamin (Serono): 250 µg ve 3 mg ilaç içeren ampul. 1 Ampul/kutu.

47. Konu

PLAZMA HACMİNİ GENİŞLETEN SOLÜSYONLAR, KAN VE PLAZMA ÜRÜNLERİ

Giriş · Plazma hacmini genişletici solüsyonların hiovolemik şok tedavisindeki yararları · Kolloid solüsyonun infüzyon hızı · Plazma hacmini genişleten solüsyonların kullanılış yerleri · Kolloid solüsyonların kristaloid solüsyonlara üstünlüğü · Kan hücrelerinin eksikliğinde kullanılan preparatlar · I. Plazma Yerini Tutan Modifiye Polisakkaridler · 1. Polijelin (Haemaccel) · 2. Hidroksietil Nişasta (Hetastarch) (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 (total kan hacminin % 20 veya daha fazla azalması) ve buna bağlı şokta ve hipovoleminin eşlik ettiği diğer tür şok olgularında dolaşan kan hacmini yeterli düzeye döndürmek için kan veya 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 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 molekküllü maddelerin solüsyonlarının, dolaşan kan hacmindeki azalmayı telafi için plazma yerine kullanılabileceği bulunmuştur. 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, polivinilpirolidon ve jelatin solüsyonları almıştır. Son iki maddenin de sakıncalarının fazla olduğu saptandığından kullanılmalarından vazgeçilmiştir. Bugün kullanılan plazma yerini tutan polisakkaridler polijelin ve hidroksietil nişastadır.

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 fazla değilse kristaloid solüsyonlar verilebilir. Hipovolemi, dehidratasyona bağlı ise sadece, uygun bir kristaloid solüsyon infüzyonuyla tedavi edilebilir. Belirgin hipovolemi olan ağır durumlarda olanaklara göre iki grup kolloid solüsyon kullanılır: i) Plazma, ve plazma ürünleri (normal insan serum albümini ve plazma protein fraksiyonu) solüsyonları, ii) Plazma yerini tutan yukarıda belirtilen polisakkarid solüsyonları.

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 kristaloid solüsyon (dengeli elektrolit solüsyonları, bak. 49. Konu) infüzyonu ile dolaşan kan hacmi normale döndürülebilir. 750-1500 ml kan (kan hacminin % 15-30'una eşdeğer) kaybeden **sınıf II olgularda** kristaloid solüsyon infüzyonu, hemodinamik normalleşmeye neden olmayabilir veya normalleşme kısa sürer. Bu durumda kolloid solüsyonlar kristaloid 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 debiyi artırarak dokulara oksijen taşıma hızını dolaylı olarak ve kısıtlı bir ölçüde artırabilirler. 1500-2000 ml (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 dolaşan kan hacminin ve oksijen taşıma kapasitesinin tam kan veya konsantre eritrosit süspansiyonu verilerek düzeltilmesi gerekir.

Kolloidal solüsyon kullanılması yeterli olan durumlarda bu solüsyonlar bulunmadığı takdirde, geçici bir süre (özellikle kolloid solüsyon bulunana kadar tedavi için) dengeli elektrolit solüsyonları (kristaloid solüsyonlar) i.v. infüzyonla uygulanır; bu solüsyonların uygulanacak hacmi, hesap edilen kan kaybının veya plazma hacmi azalmasının 2-3 katı kadar olmalıdır.

Plazma hacmini genişletici solüsyonların hipovolemik şok tedavisindeki yararları: Hipovolemik şok durumlarında, hipovoleminin erken dönemde, enerjik bir şekilde ve mümkün olduğu kadar çabuk düzeltilmesi gerekir. Uygun bir kolloid solüsyonu 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,** kolloid solüsyon infüzyonunun kalp debisini artırması, hemodilüsyon yapması, kan ve plazmanın artmış olan viskozitesini azaltması, kapalı duruma geçmiş kapilerleri açması, kapalı kapilerler içine hapsedilmiş kan hücresi kümelerini serbestleştirmesi, eritrositlerin kümelenme eğilimlerini (agregabilitelerini) önlemesi, kapiler içinden eritrositlerin akış hızını artırması ve periferik damar rezistansını düşürmesi rol oynar. Ayrıca plazma hacmini genişletmek için kullanılan dekstranların şok, travma ve büyük ameliyatlardan sonra gelişen hiperkoagülabilite ve ona bağlı tromboembolik komplikasyonlar üzerinde de önleyici etkinliği vardır.

Plazma yerini tutan ve plazma hacmini genişletici (plasma volume expanders) diye adlandırılan maddeler, yukarıda belirtildiği gibi protein veya polisakkarid türü makromolekküllü 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.

Yukarıda sayılan bütün solüsyonların, gerekenden fazla miktarda veya aşırı hızda i.v. infüzyon yapılması sonucu oluşan **ortak bir yan tesirleri hipervolemidir.** Özellikle ileri yaştaki hastalarda, bebeklerde ve kalp, akciğer ve böbrek hastalıklarında hipervolemi nisbeten kolay oluşur. Hipervolemi aşırı derecede ise akciğer ödemi ve konjestif kalp yetmezliği belirtileri ortaya çıkar. Önlenilmesi için, fazla miktarda sıvı infüzyonu yapılan hastalarda santral ven basıncının veya akciğer veç basıncının izlenmesi tavsiye edilir. Semptomatik duruma gelen **hipervoleminin tedavisi** için i.v. furosemid uygulanır ve/veya flebotomi (kan-alma) yapılır.

Kolloid solüsyonu 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 geçebilir ve böylece plazmadan oraya sıvı çekilmesine neden olabilir. **Kapiler sızma sendromu** sırasında 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. Yukarıda belirtilen iki durum nedeniyle bazı tıp çevreleri, kolloid solüsyon infüzyonu kullanma konusunda tutucu davranırlar.

Kolloid solüsyonun infüzyon hızı: İntravasküler kompartmana kolloid solüsyon infüzyonunun hızı, doku içine sıvı sızmasının hızına eşit olmalı 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 hızıdır. İnfüzyon sırasında idrar itrah hızını saatte en az 0.5 ml/kg (60 kg ağırlığında bir kişide 30 ml) olmalıdır. Diğer bir gösterge, kalp atış hızının ve santral ven basıncının normale dönmesidir; bunlar idrar debisi ile birlikte uygulama sırasında saatte bir ölçülmelidir. Uygulama sırasında ve daha önce ödem gelişmiş olabilir. Dolaşan kan hacminin düzeltilmesi sonucu perfüzyonun artması, dokuya geçen sıvıyı dolaşıma döndürebilir ve ödemi çözebilir. Ödemi çözmek için diüretikler tavsiye edilmez, intravasküler hacmi daha da azaltabilirler.

Plazma hacmini genişleten solüsyonların kullanılış yerleri: Bu solüsyonların en yaygın kullanılış yeri **hipovolemik şok**tur. **Hipoalbüminemi** durumunda kapilerden sıvı hareketini düzenleyen onkotik basınç/hidrostatik basınç dengesinin bozulması sonucu veya **kapiler sızma ("leak") sendromu** denilen durumda kapiler endotelinin zedelenmesi sonucu plazma suyunun, çözünmüş maddelerinin 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 durumlarda ortaya çıkar; endotoksemide genel bir kapiler sızması olur, diğer durumlarda travmaya (cerrahi girişim dahil) veya iskemiye maruz kalan yerlerde lokal olarak sızma olur. Sıvı kaybı kapiler zedelenmesi ile orantılı bir boyutta olur. **Hipovoleminin başlıca belirtileri,** taşikardi, santral ven basıncının düşmesi, akciğer ven basıncının düşmesi ve idrar debisinin azalmasıdır. Kan basıncı bu durumu değerlendirmek için iyi bir ölçüm değildir; çünkü dolaşan kan hacminin azalmasına rağmen,damar tonusu üzerinde gelişen refleks semptoadrenal hiperaktivite sonucu kan basıncı normale yakın bir düzeyde kalabilir. Hipovolemik şok, eğer dolaşım hacmi düzeltilmezse, kardiyovasküler kollaps ve sonunda ölüme neden olabilir. Kan kaybına bağlı hemorajik şok da hemodinamik bakımdan hipovolemik şoka benzer; ayrıca kan kaybının fazla olması, doku hipoksisine bağlı olarak kapiler zedelenmesi sonucu kapiler sızma sendromuna yol açabilir.

Su ve elektrolitler yanında plazma proteinlerinin uzun süren kaybının ağır bastığı ağır yanık ve peritonit durumlarında plazma hacmini sürdürmek için modifiye polisakkarid solüsyonları değil, plazma veya plazma protein frakslyonları kullanılmalıdır.

Konjestif kalp yetmezliği, kardiyomyopati ve myokard infarktusu gibi durumlarda meydana veya kardiyojenik şoka eşlik eden hipovolemi, kolloid sıvı tedavisi ile düzeltilemez. Bu durumda "pompa yetmezliği" nedeniyle hipovolemi, dolaşımın sadece arteriyel tarafındadır, venöz tarafı (pulmoner dolaşım dahil) hipervolemiktir ve ödem gelişmiş olabilir.

Modifiye polisakkaridler ve modifiye jelatin uygulananlarda **hematokritin %25-30'un altına düşmemesi**ne dikkat edilmeli ve hasta aşırı duyarlık reaksiyonları bakımından izlenmelidir. Bazen kandaki koagülasyon faktörlerinin fazla seyreltilmiş duruma gelmesi sonucu geçici kanamalara neden olabilirler.

Kolloid solüsyonların kristaloid solüsyonlara üstünlüğü: Yukarıda belirtildiği gibi plazma hacmini genişletmek için özel durumlar dışında **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'in iki katı) hacimdeki dehidrate intraselüler mesafeye de **kaçarlar.** 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 ve intraselüler sıvıda meydana gelen intravasküler aralığa kaymayı (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 kolloidoosmotik basıncında yapacağı azalmadan dolayı periferik dokularda ve hatta kolloidoosmotik basınç düşüklüğüne dayanıklı bir yapı olan akciğerlerde ödeme neden olur.

Yukarıda kristaloid solüsyon için belirtilen sakıncalar, kolloid solüsyonlar uygulandığında genellikle görülmez. Bu solüsyonlar uzun süre intravasküler kompartmanda kalıp dışarı pek kaçmadıklarından kan hacmini daha ufak hacimleri ile ve uzun süre desteklerler; destekleyici etkileri hemen başlar. Nisbeten ufak hacimleri ile normovolemiyi sağladıklarından aşırı sıvı yüklenmesine neden olmazlar. Plazmanın kolloidoozmotik basıncını (onkotik basıncını) düşürmediklerinden ödem eğilimi yaratmazlar.

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 suistimal edilmesi sayılır. Böyle durumlarda eksilen kan hücresinin konsantratı kullanılır ve uygun şekilde dilüe edilerek transfüzyon yapılır. Bunlar dondurulmuş veya soğukta saklanan **eritrosit konsantratları, trombosit konsantratları ve lökosit konsantratlarıdır.** Trombosit eksikliğinde kritik sınır, 20.000/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. POLİJELİN (HAEMACCEL)

Denatüre **jelatin**den elde edilen polipeptidlerin çapraz bağlanması işlemi ile yarı-sentetik olarak yapılan ortalama 35 kilodalton molekül ağırlıklı bir polimerdir. İntravenöz olarak uygulandıktan sonra böbreklerden glomerüler filtrasyonla yavaş itrah ediiir. İnfüzyonu takiben 12 saat içinde yaklaşık % 45'inin itrah edildiği saptanmıştır.

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 oluştu-

rabilir. Hipotansiyon yapabilir. Nadiren ağır anafilaktoid reaksiyon yapabilir.

2. HİDROKSİETİL NİŞASTA (HETASTARCH) (HES)

Yarı-sentetik bir polisakkariddir; kimyaca poli (0-2-hidroksietil) nişastadır. Çeşitli molekül ağırlıkta (büyük kısmı 10-2.000 kilodalton arasında) irili ufaklı polimerlerin karışımından ibarettir ve ortalama molekül ağırlığı 40,200 ve 450 kilodalton olan üç fraksiyonu kullanılır. Türkiyede bulunan HAES adlı müstahzar 250 kilodaltonluk fraksiyon (pentastarch) ve Plasmasteril 450 kilodaltonluk fraksiyon (hetastarch) 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. 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. Albumin, 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 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. HES dekstranlara göre daha az anafilaksi yapar ve koagülasyonu daha az bozar. Ancak bazı incelemelerde bu bakımlardan dekstran 70 ile HES arasında fark bulunmamıştır.

Preparatları fizyolojik tuzlu su içinde % 6 oranında hidroksietil nişasta içerir. Günde 500-1500 ml i.v. infüzyon suretiyle kullanılır. Akut hemorajik şokta infüzyon hızı 20 ml/kg/saat olarak ayarlanır. Yanık şoku, travmatik şok veya septik şokta daha yavaş infüze edilir. 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.

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 kullanılmış olan fraksiyonlar şunlardır: i) **Dekstan 70** (Macrodex) ve **Dekstran 75**: Molekül ağırlığı sırasıyla ortalama 70 ve 75 kilodalton olan fraksiyonlardır. 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 ve Dekstran 75) 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 ve 75'in dolaşan kanda kalış süresi yaklaşık 12 saat kadar ve dekstran 40'ınki iki saat kadardır.

Dekstran 70 ve 75 dolaşan plazma hacmini artırdığından **şok tedavisinde ve kan verilemiyorsa kanama hallerinde,** kalbin dolma basıncını artırmak için kullanılmıştır.

Dekstran solüsyonları i.v. yoldan genellikle 500-1000 ml miktarında verilmişlerdir. Üretici firma üretimini durdurduğu için artık kullanılmamaktadırlar.

Dekstranların en önemli **yan tesirleri** alerjik nitelikte olanlardır. Kan grubu testlerini ve bazı biyokimyasal testleri bozarlar.

4. MODİFİYE JELATİN

Jelatin hayvansal kaynaklı bir üründür. Kısmen parçalanmış ve modifiye edilmiş (örneğin süksinillenmiş) ortalama 30.000 dalton molekül ağırlıklı jelatin %3.5 veya 4'lük steril solüsyon halinde plazma genişletici olarak yukarıdaki ilaçlar gibi kullanılır. Solüsyonu elektrolitleri de içerir. İntravenöz infüzyon yapılarak kullanılır. Kan, plazma veya plazma ürünleri ile karıştırılmamalıdır. Pek tercih edilen bir plazma genişletici değildir. Alerjik reaksiyonlar ve bazen ağır anafilaktoid reaksiyonlar yapabilir. Birçok ülkede kullanımdan kaldırılmıştır.

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 (bak. s. 637); bu süre plazmanın ayrıldığı tarihten itibaren değil, onun elde edildiği kanın donörden alındığı tarihten itibaren saptanır. Plazma yerine, **taze dondurulmuş plazma** da kullanılabilir (bak.s. 628).

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 en fazla tercih edilirler; bu amaçla plazma ve diğer kan ürünlerinin kullanılması israf sayılır.

2. NORMAL İNSAN SERUM ALBUMİNİ SOLÜSYONU*

İnsan plazmasının soğuk alkolle bir dizi presipitasyona (Cohn proçesine) tabi tutulması ile elde edilen steril plazma albümin fraksiyonudur. En az % 96'sını 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 solüsyonu da vardır.

* Normal human serum albumin.

Albümin solüsyonu plazmanın kolloidoosmotik basıncını normale döndürmek amacıyla ağır yanıklar, kanamalar ve cerrahi girişimler sonucu gelişen hipovoleminin tedavisi için **i.v. infüzyonla kullanılır.** Plazmaferezis 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 gibi durumlardaki hipoproteinemiyi acil olarak düzeltmek için kısa süreli kullanılabilir; uzun süredeki yararı tartışmalıdır.

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, hipervolemi riskinden ötürü, özellikle büyük miktarda verilirse eğilimi olanlarda 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 hemofililerin 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 akciğer ödemi ve 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 şartlar 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, nisbeten yakın bir zaman önce kullanılmaya başlanan **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.

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.

Depolanma süresi boyunca, **eritrositler içinde ve kanda bazı değişiklikler olur.** Eritrositlerin ATP ve 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. 21 günlük depolanma sırasında önemli ölçüde bir hemoliz olmaz; eritrositlerin ancak % 1 kadarı bu süre içinde hemolizle yıkılır. Kan içindeki serbest hemoglobin, transfüzyonu takiben 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 dilüe eder.** 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 disfonksiyonu olanlarda ve kardiyopülmoner baypas uygulanan hastalarda kalsiyum düzeyinde 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.** Spesifik kan ürünleri elde yoksa, trombosit veya pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinde 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; 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 non-A non-B viruslarına (büyük bir kısmı 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 virusunu taşıyan donörlerin tanınmasına olanak veren bir test yeni geliştirilmiştir ve rutin uygulamaya yeni girmiştir; bu tip akut hepatit, sıklıkla (olguların en az % 50'sinde) kronik hepatite dönüştüğü için ve bunların da en az % 20'sinde siroz oluştuğu için ve ayrıca karaciğer kanseri oluşma potansiyeli bulunduğu için en tehlikeli hepatit şeklidir. Kan ve plazma transfüzyonu ile, çeşitli hepatit viruslarından ve AİDS virusundan başka, sitomegalovirus, Epstein-Bar virusu, Herpes simpleks virusu ve infeksiyöz mononükleoz, sifiliz, malarya ve bruselloz etkenleri de alıcıya bulaştırılabilir. **(ii) Alerjik reaksiyonları:** 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. Ateşe 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 tetaniye, 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(-) 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, immünosüpresyonlularda, 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:** İntravenöz 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 edilenler-

de veya kalp hastalarında santral ven basıncının izlenmesi tavsiye edilir. **(xi) Hemosideroz:** Akut durumlarda kan transfüzyonu yapıldığında sözkonusu değildir. Kronik ağır anemililerde uzun süre (yıllarca) 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 transfüzyon**da, 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 dilüe edilmesine, dilüsyonel trombositopeniye, hipotermi sonucu trombosit fonksiyonunun bozulmasına (trombosit disfonksiyonu) ve ağır şokta dissemine intravasküler koagülasyon gelişmesine veya karaciğerde koagülasyon faktör 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/ mm3'ün üstünde idame ettirilmesi gerekir. Ağır hipotermi varsa (vücut sıcaklığı < 33°C gibi) koagülasyon bozukluğu ancak hasta ısıldıktan sonra tedaviye cevap 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 belirtilen bu yan tesirler masif hemoliz sırasında daha belirgin ve ciddi derecede meydana gelebilir.

4. DİĞERLERİ

Konsantre Eritrosit Süspansiyonu, Lökosit 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 febril ve alerjik reaksiyon gösteren hastalarda kullanılır. Bu hastalarda dondurulmuş eritrosit süspansiyonu da kullanılabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. POLİJELİN MÜSTAHZARLARI:

- Haemaccel (Aventis): % 3.5 polijelin, % 0.85 sodyum klorür,% 0.38 potasyum klorür, % 0.07 kalsiyum klorür içeren solüsyon. 500 ml'lik kauçuk kapaklı şişelerde (+ infüzyon takımı).

2. HİROKSİETİL NİŞASTA MÜSTAHZARLARI:

- HAES-steril % 6 ve % 10 (Fresenius Kabi): Sırasıyla % 6'lık ve % 10'luk hidroksietil nişasta (ortalama molekül ağırlığı 250 kilodalton) solüsyonu 500 ml/şişe (ikisi de).
- Hemohes (B.Braun Irengün): %6 ve %10'luk i.v. infüzyon solüsyonları. 1 tane 500 ml'lik plastik şişe/kutu.
- Plasmasteril (Fresenius Kabi): % 6'lık hidroksietil nişasta (ortalama molekül ağırlığı 450 kilodalton) solüsyonu. 500 ml/şişe.

3. DEKSTRAN MÜSTAHZARLARI:

a) Dekstran 70 müstahzarları:

- Macrodex (Baxter/Eczacıbaşı): % 6 dekstran 70 ve % 0.9 sodyum klorür içeren solüsyon. 500 ml'lik kauçuk kapaklı şişelerde (üretilmiyor).

b) Dekstran 40 müstahzarları:

- Rheomacrodex (Baxter/Eczacıbaşı): % 10 dekstran 40 ve % 0.9 sodyum klorür içeren solüsyon. 500 ml'lik kauçuk kapaklı şişelerde (üretilmiyor).

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 DİÜRETİKLER, 637
49. KONU SU VE ELEKTROLİT DENGESİ BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR, 664
50. KONU ASİD-BAZ DENGESİ BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR, 679

48. Konu
DİÜRETİK İLAÇLAR

Giriş • Diüretik Etki ile İlgili Temel Fizyolojik Kavramlar • Fraksiyonel sodyum itrahı • Postdiüretik sodyum retansiyonu • Diüretiklerin Etki Yerleri • Diüretik İlaç Etkisi ile İlgili Ana Parametreler • 1. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri • 2. Na^+-Cl^- Simportu İnhibitörleri (Tiazid Grubu Diüretikler) • 3. Na^+-K^+-$2Cl^-$ Simportu İnhibitörleri (Kıvrım Diüretikleri) • Furosemid • Bumetanid • Etakrinik Asid • 4. Potasyum Tutucu Diüretikler • A. Aldosteron (Mineralokortikoid) Reseptör Antagonistleri • Spironolakton • B. Na^+ Kanalı İnhibitörleri • Amilorid • Triamteren • 5. Osmotik Diüretikler • Diüretiklerin Klinik Farmakolojisi • Diüretiklerin Gruba Özgü Yan Tesirleri • Müstahzar Örnekleri •

İdrar hacmini, daha doğrusu idrar itrah hızını artıran ilaçlara diüretik adı verilir. Bu ilaçlar böbreklerde nefronları ve toplayıcı tübülleri etkilemek suretiyle su reabsorpsiyonunu azaltarak, çıkarılan idrarın hacmini artırırlar; böylece **diürez yaparlar.** Diüretik ilaçların çoğu, primer olarak sodyum iyonunun ve klorür iyonunun böbrek tübüllerinin (tubuluslarının) belirli segmentlerindeki reabsorpsiyonunu azaltırlar ; böylece primer etki olarak sodyum ve klorürün itrahını artırırlar. Diüretiklerin bu etkisine **natriüretik** etki denilir. İkincil olarak suyun reabsorpsiyonunu da azaltırlar ve diürez yaparlar. Diüretik ilaçlar sonuç olarak, **net sodyum** ve **net su itrahını artırırlar; böylece, su ve tuz dengesini negatifleştirirler.** İnsanın fazla su içmesi (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 örneği değildir.

Ültrafiltratın osmotik basıncının büyük bir kısmından (yaklaşık % 90'ından) sorumlu olan Na^+ ve Cl^- iyonlarının reabsorpsiyonundaki azalma, bu iyonların peşinden pasif olarak absorbe edilen suyun reabsorpsiyonunda azalmaya neden olur ve böylece idrar hacmi artar. Klorür ültrafiltratta en yüksek konsantrasyonda bulunan anyondur; ikinci sırayı bikarbonat anyonu almıştır. Klorür reabsorpsiyonu, Henle kıvrımının çıkan kolu hariç, tübül boyunca sodyumu izleyerek pasif bir şekilde olur. Henle kıvrımının çıkan kolunda ise klorür; sodyum ve potasyum iyonları ile birlikte aktif olarak reabsorbe edilir (kotransport veya simport). İdrar hacmindeki artmaya, ilacın böbrek kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında yapacağı artmanın da neden olabileceği, teorik olarak düşünülebilir. Fakat böyle bir mekanizmanın bazı özel durumlar dışında (oligürili hastalarda dopamin i.v. infüzyonuna bağlı diürez gibi) diüretik ilaç etkisinin oluşumunda önemi pek yoktur.

Diüretikler sadece idrar hacmini yani böbreklerden atılan su hacmini artırmak için değil, fakat esas olarak vücuttan sodyum iyonunun atılmasını artırmak için kullanılmaktadırlar. Bunu yapmaktaki son amaç, genellikle, su ve tuz retansiyonu hallerinde **ekstraselüler sıvı hacmini azaltmak ve, eğer varsa, ödemi ortadan kaldırmaktır.** Yaygın bir kullanılış alanları **ödemli hastalıkların tedavisi**dir. Diüretiklerin klinik farmakolojisine Konunun sonunda değinilmiştir.

DİÜRETİK ETKİ İLE İLGİLİ TEMEL FİZYOLOJİK KAVRAMLAR

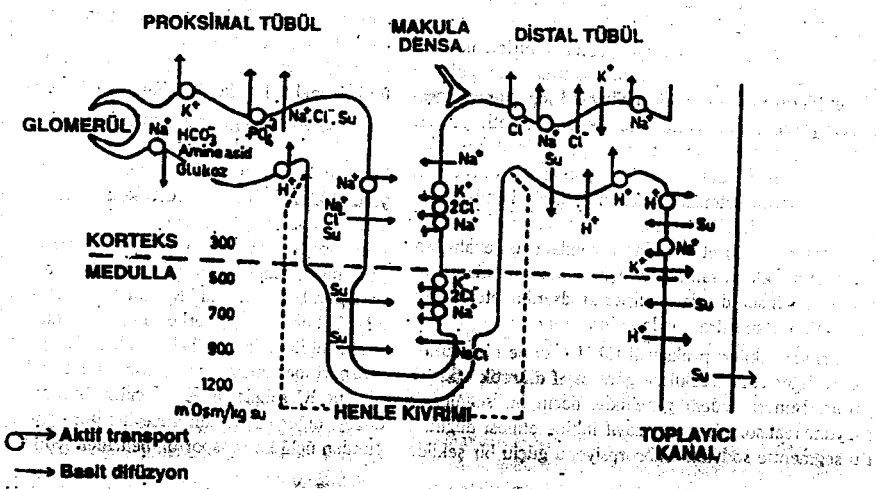
Böbreklerde idrar oluşumun yapan esas fonksiyonel birim **nefronlardır.** Her bir böbrekte bir milyon kadar nefron vardır. Bir nefron birbiri ile devam eden 4 kısımdan ibarettir: (i) Glomerül, (ii) Proksimal tübül, (iii) Henle kıvrımı ve (iv) Distal tübül. Henle kıvrımının inen kalın kısmını proksimal tübüle ve çıkan kalın kısmını distal tübüle dahil eden ve Henle kıvrımının inen ve çıkan ince kısmını **orta 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.

İdrar hacmini ve bileşimini etkileyen üç temel fizyolojik olay vardır. Bunlar: **(i) glomerüler filtrasyon, (ii) tübüler reabsorpsiyon ve (iii) tübüler salgılama**dır.

Kalp debisinin aşağı yukarı 1/4'ü böbreklerden geçer, buna göre bir günde böbreklerden 1500–1800 litre kan geçmektedir. Kan glomerüllerden geçerken plazma ültrafiltrasyona uğrar. Dakikada süzülen sıvı hacmi (glomerüler filtrasyon hızı) yaklaşık 130 ml ve 24 saatte 180 litre kadardır. 24 saatte süzülen sıvı 1600 g'dan fazla sodyum klorür, 500 g kadar sodyum bikarbonat, 180 g glukoz, 100 g askorbik asid ve belirgin miktarda diğer öğeleri içerir. Süzülen sıvı tübüllere geçer ve tübüller boyunca (özellikle proksimal tübüllerde) ilerlerken tübül hücreleri tarafından su ve içindeki çözünmüş maddeler kısmen veya tamamen reabsorbe edilir; az sayıdaki bazı maddeler hiç reabsorbe olmazlar ve tamamen idrarla çıkarlar. Süzülen sıvının glomerülden böbrek pelvisine kadar olan yolu üzerinde reabsorbe olma oranı % 99'dır; sodyum, klorür ve bikarbonat da yaklaşık olarak aynı oranda reabsorbe edilir. Böbreklerde oluşup dışarı atılan idrar, glomerüllerin, tübüllerin ve kısmen de toplayıcı kanalların ortak çalışmalarının bir ürünüdür. Glomerül filtrasyon hızı sabit kalıp, tübüllerden suyun reabsorpsiyon oranı % 99'dan % 98'e düşse, çıkan idrarın hacmi iki kat olur. Bu nedenle tübüllerde suyun (daha doğrusu sodyumun) reabsorpsiyonunu engelleyen ilaçlar güçlü diüretik etki gösterebilirler.

Nefronu oluşturan tübül (epitel) hücrelerinde bir kısmı hücrenin lümene bakan (lüminal veya apikal veya fırçalı yüz) membranında, diğer kısmı hücrenin interselüler ve interstiyel sıvıya bakan bazolateral membranı üzerinde yerleşmiş olan **transmembranal transport sistemleri,** sodyum, klorür ve diğer çözüntülerin ("solutes") lümen ve interstisyel sıvı arasında hücre içinden (transselüler) ve kısmen de epitel hücreleri arasındaki sıkı kavşaklar içinden (paraselüler) geçmek suretiyle taşınmasını sağlar. Bu transport mekanizmalarından 3'ü pasif taşıma sağlar; bunlar **basit difüzyon** (membranın lipid tabakaları içinden aracısız geçiş), **kanal-aracılı difüzyon** ve **taşıyıcı molekül-aracılı** (kolaylaştırılmış) **difüzyon** (uniport)'tur. Geçiş daima, çözüntünün yüksek konsantrasyonda olduğu membran yüzünden düşük konsantrasyonda olduğu yüze doğru konsantrasyon ve elektrokimyasal gradiyent boyunca ("yokuş aşağı") olur. Elektrokimyasal gradiyent, tübül hücresinin içinin, proksimal ve distal tübül ile Henle kıvrımında lümene ve interstisyel sıvıya göre 60-75 mV negatif (lümen-pozitif) olmasına bağlıdır. Bu kısımlarda lümen, interstisyel sıvıya göre ortalama 10 mV pozitiftir. Bu potansiyel farklarının oluşmasında bazolateral membrandaki **elektrojenik sodyum pompası**nın (Na^+, K^+-ATPaz'ın) önemli katkısı vardır. Transport mekanizmalarından 3'ü **aktif transport sistemleri** (proteinleri)'dir. Bunlardan **biri,** ATP'ye-bağımlı olan ve enerji üreten **primer aktif transport**tur. Bunun örneği, bütün nefron ve toplayıcı kanal hücrelerinin bazolateral membranında yerleşmiş olan yukarıda değinilen elektrojenik sodyum pompası proteinidir. Bu pompa bir ATP molekülünün hidrolizi karşılığında $3Na^+$ iyonunu hücreden dışarı atar ve $2K^+$ iyonunu içeri alır; bu nedenle elektrojenik bir pompadır ve hücre içini negatif tutar (bak. 42. Konu). Bu pompa bütün nefron hücrelerinde iyonların geçişi için gerekli **itici gücü sağlar. Diğer ikisi** onunla kenetlenmiş, şekilde, onun tarafından çalıştırılan **sekonder aktif transport sistemleri**dir; bunlar iki farklı iyonu birlikte taşırlar ve iyonları (veya çözüntüleri) taşıma yönü bakımından **iki farklı tipi** vardır. İki iyonu aynı yönde taşıyan aktif transport proteinine **kotransport (veya simport)** denilir (Henle kıvrımı çıkan kalın kolunda lüminal membrandaki Na^+-K^+-$2Cl^-$-simportu, proksimal tübül hücresinde bazolateral membrandaki Na^+-HCO_3^- simportu ve distal tübül hücresinin lüminal membranındaki Na^+-Cl^--simportu gibi). Sekonder aktif transportun ikinci tipi, iyonları ters yönde (birini hücre içine, diğerini dışına taşıyan veya bunun tersini yapan) **antiport (kontratransport)** proteinidir (örneğin proksimal tübül hücresinin lüminal membranındaki Na^+-H^+-antiportu ve distal tübülün son kısmı ile toplayıcı tübüllerin **A tipi araya-konmuş** ("intercalated") **hücrelerinin** bazolateral membranındaki Cl^--HCO^-_3 antiportu gibi). Nefron boyunca iyonlar, su reabsorpsiyonunun (interstisyel sıvıya su akışının) hızlı olduğu yerlerde suyun sürümesi ("water/solvent drag") ile de içeri girerler.

Proksimal tübüllerde, glomerüler filtrat içindeki sodyum ve suyun % 60–70'i reabsorbe edilir; klorür daha düşük oranda, bikarbonat ise daha yüksek oranda (yaklaşık % 90) reabsorbe edilir. Bu nedenle proksimal tübülden çıkarken, ültrafiltratın Cl^-/HCO_3^- oranı klorür lehine artmıştır. Bikarbonat reabsorpsiyonunda, tübül yüzeyindeki ve sitoplazmadaki karbonik anhidraz enziminin



Şekil 48.1. Nefronun çeşitli segmentlerindeki önemli transport ve difüzyon olaylarının şematik olarak gösterilişi.

etkinliği rol oynar. Bunun ayrıntılarına bu bölümde karbonik anhidraz inhibitörleri başlıklı kısımda değinilmiştir. Sodyum iyonu, **lumenden tübül hücresine** lüminal membrandaki Na^+-H^+-antiportu ile girer ve bazolateral membrandaki yerleşmiş olan Na^+, K^+-ATPaz aracılığı ile aktif transportla reabsorbe edilir (interstisyel sıvıya ve oradan peritübüler kapilerlere aktarılır). Ayrıca lüminal membrandaki sodyum-glukoz kotransportu, sodyum-amino asid kotransportu, sodyum-fosfat kotransportu ve bazolateral membrandaki Na^+-HCO_3^- kotransportu sistemleri ile de sodyum reabsorpsiyonu olur. Proksimal tübül hücreleri suya karşı ileri derecede permeabilite gösterirler ve bu, antidiüretik hormondan bağımsızdır; proksimal tübülde su sodyumu ve klorürü izlemek suretiyle serbest bir şekilde absorbe edilir. Başka bir deyişle su, izoosmotik bir şekilde reabsorpsiyona uğrar ve proksimal tübül boyunca ültrafiltratın izoosmotik durumu bozulmaz ve Na^+ konsantrasyonu değişmez; fakat HCO_3^- konsantrasyonu azalır ve Cl^-'ünki artar. Proksimal tübüllerde K^+ reabsorpsiyonu da aktif bir proçestir ve burada glomerülden gelen potasyumun %80-90'u reabsorbe edilir. Klorür iyonu, Na^+'u izleyerek pasif bir şekilde reabsorbe edilir. Filtrat içindeki glukozun ve amino asidlerin tümü ile fosfatın büyük kısmı yukarıda sayılan kontransport mekanizmaları ile proksimal tübüllerde reabsorpsiyona uğrar. Kalsiyumun %70 kadarı buradan basit difüzyonla kana geçer.

Proksimal tübüller karbonik anhidraz inhibitörü diüretik ilaçların primer etki yerlerini oluştururlar; ayrıca bu tübül segmentinin orta kısmı, klinik bakımdan önemli olan diüretiklerin çoğunun aktif transportla kandan tübül lumenine **salgılandıkları** itrah yerlerdir. Bu ilaçların çoğu asidik ilaçlardır ve anyonlara özgü taşıyıcının (bak. 6. Konu) aracılığı ile salgılanırlar. Aynı taşıyıcıya bağlanarak salgılanan organik asidler birbirleri ile yarışarak birbirlerinin salgılanmasını azaltırlar. Kural olarak diüretiklerin **nefronu etkileyebilmeleri için lumene geçmeleri gerekir;** bu nedenle diüretik ilaçların etki güçleri genellikle kandaki konsantrasyonları ile değil, tübül lumeni içindeki sıvıdaki konsantrasyonları ile orantılıdır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kanda endojen organik asidlerin konsantrasyonu ve renal salgılanması artar ve diüretik ilaçların salgılanması azalır; sonuçta etkinlikleri azalır. Onun için üremili hastalarda, diüretikler yüksek dozda verilirler ki idrarda yeterli derecede etkin konsantrasyonda bulunsunlar.

Primer etkileri proksimal tübül üzerine olan diüretikler, diğer sınıflardakilere göre **zayıf diüretik etki** yaparlar. Bunun nedeni genellikle, ilacın bu segmentte sodyum reabsorpsiyonunu zayıf inhibe etmesi değildir. Bu segmentte sodyum reabsorpsiyonu güçlü bir şekilde inhibe edilse bile, bu etki nefronun daha aşağı (distal)* segmentleri tarafından kısmen veya tamamen yok edilir ve nefron boyunca olan total reabsorpsiyonun oranı aşağıdaki iki nedenle pek azalmaz: **(i)** Proksimal tübüllerde sodyum reabsorpsiyonunun inhibisyonu, Henle kıvrımının çıkan koluna ve distal tübüle gelen filtratta Na^+ ve Cl^- konsantrasyonunun artmasına ve bu iyonların oralardan reabsorpsiyonunun hızlanmasına neden olur. **(ii)** Proksimal tübülde Na^+ reabsorpsiyonunun azalması, lumendeki sıvı hacminin artması nedeniyle, tübülün distansiyonuna neden olabilir ve bu durum, basınç gradientinin azalması nedeniyle glomerüllerden filtrasyonu yavaşlatabilir.

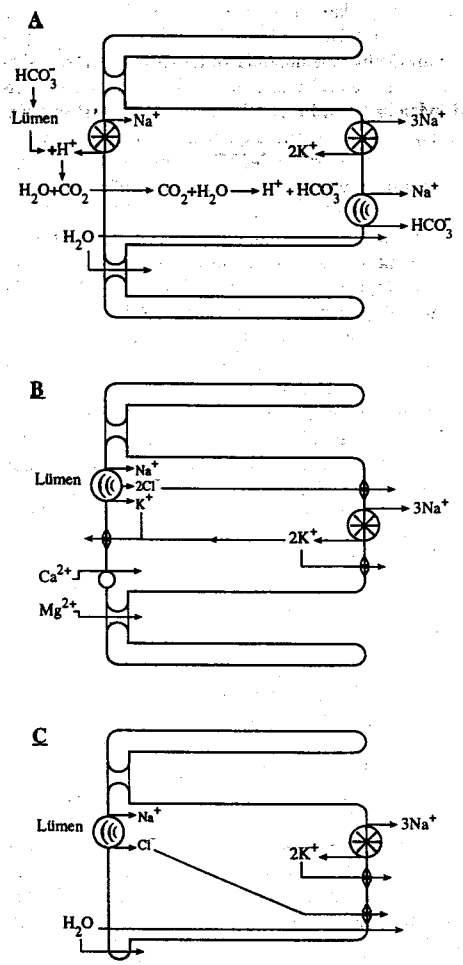
Henle kıvrımının inen (ince) kolundan Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonu olmaz; bu kısımda suya karşı permeabilite yüksektir ve sadece pasif su reabsorpsiyonu olur. Pasif difüzyonu sağlayan etken, peritübüler medulla interstisyumunun hipertonik olmasıdır. Hipertonikliği interstisyum içindeki üre, Na^+ ve Cl^- sağlar. Çevrenin hipertonikliği Henle kıvrımının büküm noktasına kadar giderek artar. Ültrafiltrat inen koldan çıkan kola geçtiğinde sodyum klorürden zenginleştirilmiş durumda yani hipertoniktir. Diüretik ilaçlar inen koldaki su reabsorpsiyonunu **direkt olarak etkilemezler**; fakat çıkan kolun kalın kısmında sodyum klorür reabsorpsiyonunu azaltan veya böbrek medullasında vazodilatasyon yapan diüretik ilaçlar, Henle kıvrımının çevresindeki ortamın hipertonikliğini azalttıklarından, inen koldaki su reabsorpsiyonunu dolaylı bir şekilde azaltabilirler. **Henle kıvrımının çıkan kolu**nun ilk kısmı olan **ince kısmında,** ufak ölçüde pasif Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonu olur. Henle kıvrımının bu kısmından başlayarak toplayıcı tübüllere kadar suya karşı geçirgenlik ileri derecede azalmıştır. Henle kıvrımının **çıkan (ascending) kolunun kalın kısmı,** önce medulla ve sonra korteks içinde seyreder. Bu kısmın medulla içindeki (medüller) ve korteks içindeki (kortikal) bölümleri, fonksiyonel bakımdan bazı farklar gösterirler.

Sözkonusu segmentin epitel hücrelerinin apikal (lümene bakan) membranında, büyük kapasiteli bir elektrolit reabsorpsiyon mekanizması olan **sodyum/potasyum/2 klorür** (Na^+-K^+-$2Cl^-$) **kotransportu** bulunur; sayılan 4 tane iyon bir birim halinde ve susuz bir şekilde aktif transportla reabsorpsiyona uğrarlar. Bu kotransport mekanizması, hücrenin apikal (luminal) membranındadır. Ultrafiltrattaki Na^+'un ortalama % 25 kadarı (% 22-32) buradan reabsorbe edilir. Hiperkalsemi bu transportu inhibe eder. Apikal membranda ayrıca, üçlü kotransport mekanizmasının çalışmasını desteklemek üzere lümene K^+ salgılayan **K^+ kanalları** bulunur, filtratta K^+ düzeyi diğer iki iyonun düzeyine göre çok düşük olduğundan üçlü kotransportun belirtilen iyon oranının (stokiometrisinin) sağlanması için sözkonusu desteğin (başka bir deyişle apikal membranda K^+ dolanımının yani "recycling"inin) büyük önemi vardır. Sözkonusu apikal K^+ kanallarının ATP'ye, Ca^{2+}'a ve sAMP'ye bağımlı türleri vardır. Glibenklamid gibi, ATP'ye bağımlı K^+ kanallarını bloke eden ilaçlar, sözü edilen ilişki nedeniyle üçlü kotransportu indirekt olarak inhibe ederler ve diüretik etki yapabilirler. Apikal membranda H^+'i, lumene pompalayan ve karşılığında oradan Na^+'u alan **Na^+–H^+ değiştokuş** mekanizması veya antiportu vardır. Kıvrım diüretikleri, hücre içi Na^+ düzeyini düşürerek, Na^+-H^+ değişkokuşunu stimüle ederler ve hücreyi kalevileştirirler; H^+'nin lumene itrahı yanında K^+'un itrahı ve kaybı da artar. Apikal K^+ kanalları, pH yanında, gerilime de duyarlı oldukları için hücre hacminin artması (ekstraselüler hipotonisite durumunda olduğu gibi), lumene K^+ atılmasını hızlandırır. Hücre içine giren Na^+'un dolaşıma aktarılması **bazolateral membranda yerleşmiş olan Na+ pompası (Na^+, K^+–ATPaz)** ile sağlanır. Aynı yerde bulunan K^+ ve Cl^- kanalları ve bu iki iyona özgül bir kotransport onların reabsorpsiyonuna katkıda bulunur.

Henle kıvrımının çıkan kolu boyunca "lümen-pozitif" yönlü transepiteliyal potansiyel farkının (5-25 mV kadar) varlığı, **divalent katyonların** (Ca^{2+} ve Mg^{2+}) **basit difüzyonla reabsorpsiyonu**nu kolaylaştırır. Filtrattaki Mg^{2+}'nin % 50-60 ve Ca^{2+}'un % 20 kadarı buradan reabsorbe edilir. Aktif transportun da katkısı olabilir.

Medüller bölümün Na^+ ve Cl^-'ü reabsorbe etme kapasitesi yüksektir; burası furosemid ve benzeri en güçlü diüretiklerin etki yeridir. Kortikal bölümün aktif Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyon kapasitesi daha düşüktür. Burayı furosemid ve benzeri ilaçlar yanında tiazidler de etkileyebilir. Medüller bölümde Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonu prostaglandin E_2 tarafından, kortikal bölümde ise bikarbonat iyonu tarafından kısmen azaltılır. Filtratta bikarbonat düzeyini yükselten karbonik anhidraz inhibitörü ilaçlar kortikal bölümde sodyum klorür reabsorpsiyonunu biraz azaltırlar. Çıkan kolun kalın kısmının medüller bölümündeki yüksek kapasiteli Na^+, Cl^- ve K^+ reabsorpsiyonunun susuz şekilde olması **medullada interstisyel aralığın hipertonik oluşumun** ana nedenini oluşturur; medulladaki kan akımı hızının düşüklüğü hipertonikliğin sürdürülmesine katkıda bulunur.

Henle kıvrımının çıkan kolunun medüller bölümünde filtrat yukarı 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 kıvrımından distal tübulusa geçtiği sırada filtrat, plazmaya göre hipoozmotiktir (100-150 mOsm/kg). Henle kıvrımının çıkan kolunun medüller bölümü, hem direkt olarak dilüsyon yapar ve hem de çevresinin hipertonikliğini sağlaması nedeniyle dolaylı olarak idrarın konsantre edilmesi için zemin hazırlar (konsantre edilmede primer rol oynayan segment toplayıcı tübüller ve duktuslardır.) Bu nedenledir ki Henle kıvrımının kalın çıkan kolunu etkileyen ilaçlar (fu-



Şekil 48.2. A. Proksimal tübül, B. Henle kıvrımının çıkan kalın kolu ve C. Distal tübül hücrelerinde lüminal ve bazolateral membranlardaki Na^+, K^+ ve Cl^- aktif transport proteinleri (○) ve kanal proteinleri (◁▷) aracılığı ile iyon geçişi (Cl^-'ün basit difüzyonla membrandan ve sıkı kavşaklardan geçişi gösterilmemiştir).

* Distal segmentler deyimini distal tübül ile karıştırmayın; bu deyim proksimal tübülün aşağısında kalan bütün segmentleri içine alır.

rosemid gibi) böbreğin **hem dilüsyon ve hem de konsantrasyon yeteneğini azaltırlar;** kortikal dilüsyon segmentini teşkil eden Henle kıvrımının çıkan kalın kolunun distal (kortikal) kısmı ile distal tübüle etki yapanlar ise (tiazidler gibi) sadece dilüsyonu bozarlar.

Distal tübüller, proksimal tübüle ve Henle kıvrımının kollarına göre hayli kısa olan ve sodyum reabsorpsiyon kapasitesi çok düşük olan bir nefron bölümüdür. Bu tübüller kortikal dilüsyon segmentinin bir öğesini teşkil ederler. Suya karşı impermeabl'dırlar; Na^+ ve Cl^-'ü absorbe ederler. Bu iyonların distal tübüldeki reabsorpsiyonları lüminal membranda yerleşmiş olan Na^+-Cl^- simportu ile sağlanır. Bu mekanizma, **insanda aldosteron etkisinden bağımsızdır.** 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 ADH'ye de duyarlı değildir. Distal tübül, aynı zamanda, paratiroid hormonunun etkisi altında **Ca^{2+}'un aktif transportla** reabsorbe edildiği yerdir. Absropsiyon toplayıcı kanallarda da devam eder. Ancak filtrattaki kalsiyumun bu segmentlere ulaşabilen %5 kadarlık bir kısmı bu iki yerden kana geçer; büyük kısmı 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. Distal tübüllerde ve toplayıcı tübüllerin kortikal kısmında, filtrat klorürden iyice fakirleşmiştir; sodyumun yanında klorürün yerini kısmen, fosfat ve sülfat anyonları gibi reabsorbe edilmeyen anyonlar almıştır. Bunun sonucu olarak "lümen-negatif" yönlü bir **transtübüler potansiyel farkı** oluşur; lümen interstisyel sıvıya göre ortalama 15 mV negatiftir. Sodyum reabsorpsiyon hızının artma ve azalması ile orantılı bir şekilde potansiyel farkı artar veya azalır (bu nedenle toplayıcı tübülün kortikal bölümünde aldosteron potansiyel farkını artırır).

Distal tübüllerden salgılanan H^+'nin kaynağı esas olarak tübül epitel hücresinde meydana gelen karbonik anhidraz reaksiyonudur (bak. s. 648). Bu enzimin etkinliği proksimal tübülde, distal tübülde olduğundan çok daha fazladır. Salgılanan H^+, bikarbonat reabsorpsionunu sağlayarak alkali tasarrufu sağlar ve lumende amonyakla birleşerek onun amonyum katyonu şeklinde atılmasını artırır. Apikal membranda yerleşmiş bir H^+-ATPaz'ın H^+ salgılanmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.

Toplayıcı tübüller, fonksiyon yönünden farklı **üç bölüme ayrılırlar :** kortikal, dış medüller ve papiler toplayıcı tübül bölümleri (sonunca bölüme toplayıcı duktuslar denir). **Kortikal** bölümünde **aldosterona bağımlı** bir şekilde Na^+ reabsorpsiyonu olur ve klorür onu pasif bir şekilde izler. Aldosteronun hücre düzeyindeki etkileri 78. Konuda belirtilmiştir. Bu segmentte Na^+ reabsorpsiyonu ile lumene K^+ ve H^+ salgılanması birbirine bir değiştokuş şeklinde kenetlenmiştir. Ancak kenetlenme kompleks bir şekildedir ve deneysel koşullarda kenetlenme bozulduğunda da zıt yönlü geçişler devam edebilir. Bu segmentte Na^+ reabsorpsiyonunu azaltan ilaçlar (triamteren ve spironolakton gibi) K^+ ve H^+ salgılanmasını azaltırlar ve bu iyonların vücutta retansiyonuna neden olabilirler. Bu segmentte fazla Na^+ yüklenmesi (sodyumdan zengin diyet gibi) veya hiperaldostenonizm ya da HCO_3^-, sülfat veya fosfat gibi bu segmentin impermeabl olduğu anyonların yüklenmesi, değiştokuşu hızlandırır ve K^+ ve H^+ kaybını artırır. Yukarıda belirtildiği gibi burada "lumen-negatif" yönlü **transtübüler potansiyel farkı** vardır; bu fark, aldosteron salgılanması ve etkinliğine paralel olarak artar veya azalır. Toplayıcı tübülün kortikal bölümünde ADH varlığında **suya permeabilite artar** ve ADH konsantrasyonu ile orantılı bir hızda su reabsorpsiyonu olur.

Toplayıcı kortikal bölümdeki tübül hücrelerinin, yukarıdaki olaylara katkısı farklı olan **üç türü**nün olduğu bulunmuştur (Arruda ve Cowell, 1994). Bütün hücrelerin % 60'ını teşkil eden **ana** ("principal") **hücreler,** apikal membranlarındaki **Na^+ kanalları** içinden Na^+'u reabsorbe eder ve **K^+ kanalları** içinden lumene K^+ salgılarlar; içeri sodyum transportunun artması lumenin negatif elektriksel potansiyelini artırır. Bu hücrelerin bazolateral membranında,daha proksimaldeki nefron hücrelerinin çoğunda olduğu gibi **Na^+, K^+-ATPaz** enzimi (sodyum pompası) bulunur. A tipi **araya-konmuş ("intercalated") hücreler**de ve B tipi **araya-konmuş hücreler**de karbonik anhidraz enzimi vardır. A tipi hücreler apikal membranda **H^+ pompası (H^+-ATPaz)** içerirler, bazolateral membranlarında ise **Cl^-/HCO_3^- antiportu (değiştokuşcusu)** vardır. Bu hücreler H^+ pompası ile ve ayrıca, apikal membranlarındaki **H^+/K^+ değiştokuş mekanizması** aracılığı ile lümene H^+ salgılarlar ve karşılığında lümenden K^+ reabsorbe ederler; bazolateral membranlarından HCO_3^-'ü kana verirler, karşılığında Cl^-'ü içeri alırlar. B tipi hücrelerde de membranda H^+-ATPaz vardır; fakat bazolateral membranda yerleşmiştir ve karbonik anhidraz reaksiyonu sonucu oluşan H^+ kana verilir; bu hücrelerde Cl^-/HCO_3^- değiştokuş mekanizması apikal membrandadır ve HCO_3^- lümene salgılanırken karşılığında oradan Cl^- reabsorbe edilir. Apikal membranda ayrıca, Cl^-'ün lümene atılarak resirkülasyonunu sağlayan bir **klorür kanalı** bulunur. 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 yakuoller mobilize edilir, vakuol membranları ve dolayısıyla H^+-ATPaz hücre membranına yamanır. Asidoz halinde yamanma apikal membrana olur ve lümene H^+ salgılanması artar, alkaloz durumunda ise yamanma bazolateral membrana olur ve böylece hücreden kana H^+ transferi artar ve alkaloz düzeltilmeye çalışılır.

Çeşitli diüretik ilaçların nefronun proksimalde kalan bölümlerine etkileri ile Na^+ reabsorpsiyonunu azaltmaları, toplayıcı tübüllere gelen sıvıda onun konsantrasyonunu artırır, sonuçta bu kısımdan sodyum reabsorpsiyonu ve buna karşılık K^+ kaybı artar. Bu olay diüretik ilaçların **hipokalemi yapmasının temel nedenini** oluşturur. 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.

Toplayıcı tübüllerin **orta** yani **dış medüller bölümü** aldosterona fazla duyarlı değildir. Burada Na+ reabsorpsiyonu ve K^+ salgılanması ufak ölçüde olur. Ancak **H^+ salgılanması** oldukça fazladır. Toplayıcı kanalların son bölümü olan papiler bölümdeki (toplayıcı duktuslardaki) olaylar, diğer bölümlerdekiler kadar incelenmemiştir; bununla beraber bu kısımda yukarıda belirtilen fizyolojik olayların çok düşük derecede meydana geldiğine inanılmaktadır. Toplayıcı tübüllerin bütün bölümleri antidiüretik hormon yokluğunda suya karşı geçirgen değildirler.

Fraksiyonel sodyum itrahı: Yukarıda belirtildiği gibi,ültrafiltrat içindeki sodyum klorürün çok büyük bir kısmı nefronun çeşitli segmentlerinden absorbe edilir (Tablo 48.1). Sodyum alınışı, diyete göre değişiklik gösterir; halbuki 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 **"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 göstergesi**dir. Bazı güçlü diüretikler, etkilerinin (etki yerindeki konsantrasyonlarının) maksimuma eriştiği esnada bu oranı % 40'a kadar artırabilirler.

Diüretik bir ilacın tek bir dozunun itrah edilen sodyum miktarında yaptığı artma; fraksiyonel sodyum itrahında yaptığı artma yani etkililiği yanında, **etkisinin devam süresine** de bağımlıdır. 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 aşırı 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. Sonuçta **negatif sodyum dengesi** oluşur ve genişlemiş ekstraselüler sıvı hacmi ve ödem ortadan kalkar. Bu durum kompansatuvar (telafi edici) mekanizmaları aktive ederek böbrekten aşırı Na+ ve su kaybını önler. Bu mekanizmaya **"diüretik freni"** adı verilir. Bu durumda diüretik ilacın natriüretik/diüretik etkisi başlangıçtakine göre azalır ve günlük Na+ kaybını, besinle alınana eşitleyecek bir düzeye iner. Diüretik verilmesine devam edildiğinde, ilk günlerdeki uygulama

TABLO 48.1

Glomerülden süzülenin yüdesi olarak nefronun çeşitli segmentlerinde normal durumda reabsorbe edilen yaklaşık Na^+ miktarının karşılaştırılması (fraksiyonel sodyum reabsorpsiyonu)

Yer	Reabsorbe olan yaklaşık Na^+ miktarı (glomerülden süzülenin yüdesi olarak)
Proksimal tübül	% 60-70
Henle kıvrımının çıkan kolu	% 23-32
Distal tübül	% 4
Toplayıcı tübüller	% 3
İdrarla çıkan	% 1

ile vücuttaki total sodyum miktarında meydana getirilmiş olan net azalma sürdürülür.

Sözü edilen diüretik etkinin frenlenmesi olayı, (i) ESH'nin azalması (hacim büzülmesi) sonucu kan basıncının düşmesine ve bunun sonucu ortalama kan basıncının düşmeden önceki yüksekliğinin böbrekte yaptığı natriürezisin (**basınç natriürezisi**nin) azalmasına, (ii) sempatik sinir sisteminin refleks olarak aktive edilmesine, (iii) renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin etkinliğinin artırılmasına, (iv) böbrek tübül hücrelerinde adaptif genomik mekanizmaların harekete geçirilmesine ve (v) hipertrofiye bağlıdır. Söz konusu genomik mekanizmalarla tübül hücrelerinde yukarıda açıklanan çeşitli iyon transport proteinlerinin ekspresyonu ve sentezi artar; bazolateral ve belki de lüminal membranın yüzölçümü artar.

Ek bir mekanizması, güçlü kıvrım diüretiklerinin etkilerinin frenlenmesinde rol oynar. Henle kıvrımının çıkan kalın kolunu etkileyerek oradan reabsorpsiyonu engelleyen bu ilaçlar, distal tübül ve toplayıcı tübüllere erişen sodyum klorürün miktarını artırırlar. Bu durum, daha önce de değinildiği gibi, çıkan kolun distalinde kalan bu segmentlerin transport kapasitesi doymamış durumda olduğundan, oradaki Na^+ ve Cl^- transportunda kompansatuvar veya adaptif bir artma yaparak bu iyonların reabsorpsiyonunu artırır. Deney hayvanlarında bu özel mekanizma ile, yukarıda açıklanan hormonal ve sinirsel indirekt etkiler olmasa bile su ve tuz retansiyonunun geliştiği gösterilmiştir.

Sıçanlarda tek doz kıvrım diüretiğinin yaptığı diüretik etkinin geçmesinden sonra i.v. sodyum klorür injeksiyonunun diüretik etkiye neden olmadığı halde, ilaç verilmemiş kontrol hayvanlarda diüretik etki yaptığı bulunmuştur. İlaç verilen hayvanlarda postdiüretik etki nedeniyle, injekte edilen sodyum klorürün büyük ölçüde reabsorbe edildiği için idrarla sodyum klorür itrahında artma yapamamaktadır.

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 konuda kullanılan yöntemler arasında, özellikle akışı kesme (stop-flow), serbest su klerensi ve osmotik klerensin incelenmesi, mikroponksiyon, in situ mikroperfüzyon ve böbrek dokusu kesitlerinde osmolalite, sodyum ve üre konsantrasyonunun saptanması bulunur.

Diüretik ilaçlar nefronun belirli bir kısmını daha fazla etkileyerek idrar itrahını artırırlarken, aynı zamanda diğer kısımlarda da ikinci 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, etakrinik asid, 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 ve kanrenon), 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 klerens'i ve serbest-su klerensi** (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 (bak. s. 1316).

DİÜRETİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

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.

1. KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

Karbonik anhidraz inhibitörleri, zayıf natriüretik ve diüretik etki gösterirler. Fraksiyonel sodyum itrahı değerini % 2-4'e kadar çıkarabilirler. Diüretik olarak tek başlarına nadiren kullanılırlar; bazı durumlarda diğer bir diüretikle kombine kullanılabilirler. Daha etkin ve daha az toksik olan ve tolerans gelişmesi sorunu olmayan daha yeni diüretiklerin çıkması ile terapötik önemlerini yitirmişlerdir. 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 sulfanilamidin, metabolik asidoz ve idrarda kalevileşme yaptığının farkedilmesi sonucu olmuştur. Bugün kullanılan antibakteriyel sulfonamidler, serbest sulfonamid ($-SO_2-NH_2$) gru-

TABLO 48.2
Çeşitli diüretik ilaçların natriüretik etki gücüne göre sınıflandırılması

Sınıf	İlaç	Maksimum etkin dozda verildiğinde "itrah edilen sodyum/filtrasyona uğrayan sodyum" oranının yaklaşık doruk değeri[1]
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. Bu orana fraksiyonel sodyum itrahı adı verilir ve ilacın natriüretik etki derecesinin bir göstergesidir.

bu içermediklerinden karbonik anhidrazı inhibe etmezler. Primer etki yerleri, karbonik anhidrazın en yoğun bulunduğu ve Na^+ reabsorpsiyonunda temel rol oynadığı proksimal tübüllerdir.

Karbonik anhidrazın başlıca 2 izoenzimi vardır. Bunlardan izoenzim I mide paryetal hücrelerinde ve izoenzim II böbrek tubulus hücrelerinde ve gözde processus ciliaris'te bulunur. Bu enzim böbrek korteksinde proksimal ve daha az olmak üzere distal tübül hücrelerinin ve toplayıcı tübül hücrelerinin lumene bakan kısımlarında konsantre olmuştur. Ayrıca eritrositlerde, mide mukozasında ve beyinde bulunur. 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 hümörün oluşumu karbonik anhidraz enzimi tarafından sağlanır. Enzimin inhibisyonu aköz hümör salgılanmasının azalmasına neden olur. Midede parietal salgı hücrelerinde de H^+ meydana gelmesi karbonik anhidraz reaksiyonuyla olur. Fakat mide salgı hücrelerindeki izoenzim türü olan karbonik anhidraz izoenzim I, asetazolamid ve benzeri ilaçlar tarafından belirgin derecede inhibe edilmez; onlara dayanıklıdır.

Karbonik anhidraz (KAH) enziminin böbrek fizyolojisindeki yeri: Karbonik anhidraz enzimi aşağıdaki reaksiyon zincirinde CO_2'nin su ile birleşmesini katalize eden enzimdir:

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow{\downarrow \text{KAH}} H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Oluşan H_2CO_3 kimyaca stabil bir bileşik olmadığından tama yakın bir kısmı iyonize olur. Böylece, başta proksimal tübülünkiler olmak üzere tübül hücrelerinde su ve CO_2'den H^+ ve HCO_3^- oluşur. **H^+, tübül lümenine** salgılanır; bunun karşılığında Na^+ iyonu lüminal membrandaki Na^+-H^+ antiportu ile lümenden hücreye alınır **(H^+–Na^+ değiştokuşu).** HCO_3^- ise hücreden bazolateral membrandaki Na^+-HCO_3^- simportu ile interstiyel sıvıya aktarılır ve oradan peritübüler kapilerler içinden geçen kana girer. Bu duruma göre tübül hücrelerinden H^+ salgılanması, plazmaya, ekivalan miktarda HCO_3^- eklenmesi demektir. Ayrıca salgılanan H^+'nin bir kısmı, glomerüllerden filtre olmuş sıvıdaki HCO_3^-'ün atılmasını önler. Şöyle ki bikarbonatın elektriksel yükü nedeniyle reabsorpsiyonu güç olduğu halde; onun, lumende H^+ ile birleşmesi sonucu dönüştüğü lipofilik CO_2 molekülü şeklinde reabsorpsiyonu çok kolaydır. Lumene salgılanan H^+'nin kalan kısmı lumende NH_3 veya HPO_4^{2-} ve diğer zayıf asidler tarafından bağlanır; böylece tubulus 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 yukanda 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^+ ile değiştokuş suretiyle olan bölümü (sodyum-hidrojen iyonu kontratransportu) azalır; buna bağlı olarak su reabsorpsiyonu da azalır.

(ii) Distal tübüllerde değiş-tokuş 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, hiperkloremik asidoz gelişir ve idrarın kaleviliği artar.

(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 diüretik olarak karbonik anhidraz inhibitörü ilaç kullanılması amoniemiyi arturarak, hepatik komayı tetikler.

Asidoz meydana gelmesi, karbonik anhidraz inhibitörlerinin böbrek üzerindeki etkilerinin kısa zamanda ortadan kalkmasına neden olur. Çünkü vücutta retansiyona uğrayan H^+ iyonu sayesinde tübül hücreleri, Na^+ ile değiştokuş için yeterli derecede H^+ temin etmeye başlarlar. Ayrıca hacim deplesyonu (hipovolemi) ve plazma bikarbonat düzeyinin düşmesi nedeniyle glomerülden süzülüp proksimal tubulusa sunulan bikarbonat yükü azalır. Sonuçta bikarbonatın tümü KAH'ın inaktif olmasına karşın reabsorbe edilir, sodyum reabsorpsiyonundaki azalma kaybolur ve böylece diürez, ilaç verilmeye devam edilse bile ortadan kalkar. Diüretik etkilerine karşı, belirtilen şekilde **tolerans gelişmesi** nedeniyle KAH inhibitörü ilaçlarla tedaviye başlandıktan sonra 24 saat kadarlık bir süre boyunca etki elde edilebilir; ondan sonra ilaç verilmeye devam edilirse diüretik etki azalmaya başlar. Ancak bir iki gün ara verip asidoz vücut tarafından kompanse edildikten sonra, tekrar verilen ilaç ile yeniden etki elde edilebilir. Bu nokta karbonik anhidraz inhibitörlerinin diüretik ilaç olarak kullanılmaları bakımından önemli bir sakınca oluşturur. Günümüzde en fazla kullanıldıkları yer olan **glokom tedavisi**nde diüretik etkileri nedeniyle değil, gözde akköz hümör salgılanmasını azalttıkları için kullanılırlar.

Asetazolamid: Mide-barsak kanalından kolaylıkla absorbe edilir. Salgılama suretiyle proksimal tübüllerden itrah edilerek elimine edilir. Tübül hücrelerini, lumene bakan yüzlerinden etkiler; bu nedenle lumene 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 kulanılır. Aynı dozda parenteral (i.m. veya i.v.) de uygulanabilir.

Diğer karbonik anhidraz inhibitörleri olan **metazolamid, etoksazolamid** ve **diklofenamid**'in asetazolamide göre bir üstünlüğü yoktur.

Karbonik anhidraz inhibitörleri genellikle ciddi bir yan tesir oluşturmazlar. Anoreksi, kilo kaybı, gastrointestinal bozukluklar, güçsüzlük, libido kaybı, impotens ve genel malez durumu oluşturabilirler. Malez, sistemik asidoza bağlıdır ve ağızdan bikarbonat verilerek düzeltilebilir. Yüksek dozda uyuşukluk ve parestezilere neden olabilirler. Böbrek ve üreter taşı yapabilirler.

Kullanılış: Yukarıda belirtildiği gibi asetazolamid ve benzeri ilaçlar, tiazidlerin ve diğer yeni ilaçların çıkmasıyla diüretik ilaç 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 çökmesini önleyebilirler. **(ii) Glokom ve oküler hipertansiyonun tedavisi:** Processus ciliaris'ten akköz hümör salgılanmasını azaltmak suretiyle göz-içi basıncını azaltırlar. Aynı indikasyonda kullanılan diğer ilaçlara ek olarak verilirler. Asetazoplamid gibi ağızdan uygulanan ilaçlardan çok, aşağıda belirtilen, lokal kullanılan ilaçlar tercih edilir. **(iii) Epilepsi tedavisi:** KAH inhibitörleri tonik-klonik ve kısmi tutarıkların tedavisinde ikinci-sıra ilaçtır; atipik absens (petit mal) ve atonik ve tonik tutarıklarda diğer ilaçlara yardımcı olarak kullanılabilirler. **(iv) Kronik metabolik alkaloz:** Bu durumda asetazolamid böbrekten bikarbonat atılmasını artırarak alkalozu düzeltebilir. **(v) Respiratuvar asidoz** gösteren amfizem ve kronik bronşit gibi kronik obstrüktif akciğer hastalıkları: Karbonik anhidraz inhibitörleri metabolik asidoz yaparak solunumu stimüle ederler ve respiratuvar asidozu düzeltirler. **(vi) Akut dağ hastalığı** denilen ve yüksek irtifadaki (3000 m veya daha fazla) yerlere çıkıldığında aklimatizasyon olana kadar (3 gün kadar) gelişen respiratuvar alkaloz ve ona bağlı uykusuzluk, halsizlik, bulantı, başağrısı, letarji, uyku sırasında kabus, apne veya periyodik solunum gibi belirtilerle seyreden 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 alkolozu 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, deksametazon 8 mg başlangıç dozu olarak ve sonra 6 saatte bir 2 mg ağızdan verilir. Asetazolamid yerine ağızdan amonyum klorür verilerek de asidotik tedavi yapılabilir.

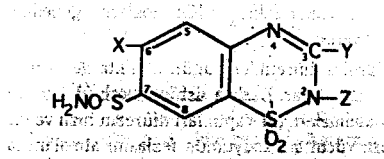
Göze lokal uygulanabilen (topik) karbonik anhidraz inhibitörleri: Asetazolamid glokom tedavisinde yan tesirleri pahasına, sadece sistemik olarak kullanılır. Solüsyon halinde göze damlatıldığında göz içine penetrasyonu yetersizdir. Bu indikasyonda kullanılmak üzere, gravimetrik etki gücü daha yüksek olan ve göze lokal uygulandığında processus ciliaris'e yeterince sokulabilen **dorzolamid** ve **brinzolamid** geliştirilmiştir. Bunlar processus ciliaris'ten akköz hümör salgılanmasını azaltırlar. Oküler

hipertansiyon ve açık-açılı glokomda, beta-blokörlere dirençli olan ya da beta-blokörlerin kontrindike olduğu olgularda tek başlarına veya beta-blokör ilaca ek olarak kullanılırlar. Sistemik yan tesirleri önemsiz derecededir. Seyrek olarak bulantı, sersemlik, tat bozukluğu, parestezi ve sulfonamidlere duyarlı olanlarda nadiren sistemik alerjik reaksiyon yapabilirler. Lokal etkileriyle konjonktivit, keratit, ön üveit, gözkapağı iltihabı ve lokal tahriş, yanma, batma ve kaşıntı yapabilirler. Dorzolamidin %2'lik göz solüsyonu günde 3 kez (beta-blokör ilaçların göz solüsyonu ile birlikte kullanılıyorsa 2 kez) ve brinzolamidin göz solüsyonu günde 2 kez göze damlatır.

2. Na^+–Cl^- SİMPORTU İNHİBİTÖRLERİ (TİAZİD GRUBU DİÜRETİKLER)

Bu bileşikler kimyaca, benzendisulfonamid molekülünden, bir halka oluşması sonucunda meydana gelmiş gibi kabul edilebilirler. Bunlara benzotiadiazin türevleri adı da verilir. Diüretik etki için moleküllerinde C-7'de serbest bir sulfonamid grubunun bulunması gerekir. Aşağıdaki genel formüle sahip çeşitli tiazid grubu diüretiklerin etkileri kalitatif 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 cevapta pek artma yapmaz (Şekil 48.3).

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^-–simportu**nu, olasılıkla klorür bağlama yerine karşı Cl- ile yarışmaya girmek suretiyle inhibe ederler. Böylece distal tübülde Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonunu azaltırlar. Sekonder etki yerleri proksimal tübüllerdir. Distal tübülden olan aktif Ca^{2+} reabsorpsiyonunu artırırlar; sonuçta kalsiyum itrahını azaltırlar.



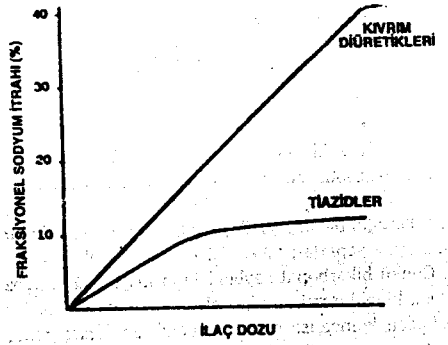
Tiazidlerin genel kimyasal formülü

X= Cl veya F_3C
Y = H veya alifatik ya da aromatik bir grup
Z = H veya CH_3
$\Delta_{3,4}$ (çift bağ): Bazı türevlerde bulunmayabilir

Tiazidlerin birçoğu, asetazolamid gibi, tübül epitelinin **karbonik anhidraz enzimini inhibe eder** ve böylece idrarda bikarbonat itrahını artırırlar. 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 kompanse 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 kalemide dik bir düşme yapmaz, 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 di-



Şekil 48.3. Tiazid ve tiazid-benzeri diüretiklerle kıvrım diüretiklerinin (furosemid gibi) doz-yanıt eğrisinin eğiminde ve etki maksimumundaki (etkililikteki) farkların şematik olarak gösterilişi.

üretik etkisini antagonize eder; tek başına verildiğinde antidiüretik ve antinatriüretik etki gösterir. Buna karşın kan basıncını önemli bir derecede düşürebilmekte ve 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 kanı azaltır, kapiler içi basıncı düşürür, fakat peritübüler kanın onkotik basıncını artırır. Peritüber kapilerlerden geçen kanda meydana gelen bu değişiklikler, proksimal tubuluslardan 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 idrar hacmini azaltmaları, bu iki etki ile açıklanır. Distal tubulustan paratiroid hormonuna bağımlı **kalsiyum reabsorpsiyonu**nu artırırlar; bu olayın; hiç olmazsa kısmen tiazidlerin distal tübüldeki "lumen-negatif" transepiteliyal potansiyel farkını azaltmaları ile ilişkili olduğu sanılmaktadır.

Farmakokinetik özellikleri: Tiazidlerin ağızdan alındıktan sonra biyoyararlanımları bazı üyeler ile incelenmiştir. Tiazidlerin çoğu, mide-barsak kanalından % 50-65 oranında absorbe edilirler. Hidroklorotiazid aç karna alındığında ortalama % 65, yemek sırasında alındığında ise % 75 oranında absorbe edilir; son durumda biyoyararlanımın artması midenin boşalma süresinin uzamasına bağlıdır. Vurgulanması gereken bir nokta, hidroklorotiazidin absorpsiyon oranının **bireyler arası değişkenlik** göstermesidir; oran, fazla absorbe edenlerde, az absorbe edenlerdekinin yaklaşık 3 katıdır. 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. Çeşitli üyelerin eliminasyon hızları geniş ölçüde değişkenlik gösterir. Bazılarının plazmadaki yaklaşık eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{1/2}$), furosemidinki ile karşılaştırmalı olarak aşağıda gösterilmiştir.

İlaç	$t_{1/2}$ (saat)	İlaç	$t_{1/2}$ (saat)
Hidroklorotiazid	3-4	Politiazid	26
Bendroflumetiazid	3-4	Klortalidon	40-64
Hidroflumetiazid	17	Furosemid	0.9

Bazı tiazidlerin eliminasyonu, fazla değişmeden 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 fazla uzundur. Klorotiazid ve hidroklorotiazidin etkisi 8-12 saat kadar sürer. Bendroflumetiazidinki 12-18 saat ve metiklotiazidinki 24 saat sürer. 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 mutad dozlam	
Klorotiazid	2 kez	500 mg
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

Günde bir kez verilen diüretikler ve iki kez verilenlerin ilk dozu sabah alınır. Hipertansiyon tedavisinde hepsi tek dozda ve yukarıdaki günlük dozların genellikle 1/4'ü kadar verilir.

Tiazid grubu diüretikler bugün klinikte geniş ölçüde kullanılmaktadırlar. **Başlıca üstünlükleri: (i)** Ağız yolundan alınabilmeleri, **(ii)** Yaptıkları diürezin hızlı ve fazla olmaması; vücuttaki sodyumun fazlasını atmaları, fakat aşırı derecede sodyum ve su kaybına neden olmamaları ve belirgin bir dehidratasyon yapmamaları, **(iii)** Toksisitelerinin düşük olması ve **(iv)** Antihipertansif etki de göstermeleridir.

Tiazidlerin **kullanılma yerleri**ne ileride Diüretiklerin Klinik Farmakolojisi kısmında değinilmiştir.

Tiazidler, sadece ağızdan kullanıldıkları için, parenteral diüretik kullanılması gereken durumlarda, onların yerine furosemid injeksiyonu yapılır. Ağır böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <30 ml/dak) hastalarda etkinlikleri çok düşük olduğu için onlar yerine bu durumda da furosemid veya diğer kıvrım diüretikleri kullanılır.

Yan tesirleri: Tiazidlerin en sık görülen yan tesirlerinden biri sıvı ve elektrolit dengesini bozmalarıdır. Hipokalemi veya hipokalemik (ekstraselüler) alkaloz, hiponatremi, hiperürisemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipomagnezemi yapabilirler. Hipertansiyon tedavisi gibi uzun süreli tiazid kullanılmasını gerektiren durumlarda belirginleşen hiperglisemi, hiperürisemi ve hiperlipidemi gibi biyokimyasal yan tesirlere 38. Konuda değinilmiştir.

Mide-barsak kanalında tahrişe bağlı hafif belirtiler oluşturabilirler. Semptomsuz trombositopeni yapabilirler. Nadir olarak trombositopenik purpura, agranülositoz, ciltte vaskülit ve akut pankreatit yaptıkları bildirilmiştir. Ciltte alerjik döküntüler yapabilirler. Tiazid tedavisinin akut kolesistit olasılığını yaklaşık iki kez artırdığı bulunmuştur.

Diğer sulfonamid türevi ilaçlar gibi, bilirubini plazma albumininden uzaklaştırarak sarılığı artırabilirler. Gebeye veya yenidoğana verildiklerinde neonatal sarılığı da artırabilirler.

Tiazidler plasentayı aşıp fötal dolaşıma geçerler; fötus yönünden güvenlilikleri kesinlikle saptanmamıştır. Ayrıca hipovolemi yapmaları plasenta kan dolaşımını etkileyebilir. Yukarıda belirtildiği gibi, 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 glikozidlerini alan hastalarda, tiazidlerin hipokalemi yapmaları nedeniyle dijital dozunun, mutad dozun yarısına indirilmesi tavsiye edilir. Ayrıca tiazidin potasyum tutan bir diüretikle kombine edilmesi verilmesi de tavsiye edilebilir. Benzer önlemler antiaritmik ilaçlarla tedavi sırasında da gerekebilir.

Uzun süreden beri tiazidlerle tedavi edilen hastalara lityum verildiğinde, **lityum intoksikasyonu** olasılığı artar. Bu durumda lityum itrahı azalmıştır. Bunun nedeni aşağıdaki şekilde açıklanır: Lityum iyonu esas olarak Na^+ gibi böbreklerden itrah edilir ve tübüllerde onun gibi elleçlenir (işlem görür); fakat ondan farklı olarak sadece proksimal tübüllerden reabsorbe olur. Uzun süren tiazid tedavisi sırasında plazma ve ekstraselüler sıvı hacmi büzüldüğü için, proksimal tübüllerde Na^+ reabsorpsiyonu artar. Bunun sonucu lityumun reabsorpsiyonu da artar; bu artma, daha distaldeki reabsorpsiyonun adaptif bir azalması ile telafi edilemez. Sonuçta vücutta lityum birikir ve plazma konsantrasyonu toksik düzeye çıkabilir.

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 mutad 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 bu gruptaki diğer ilaçlara göre diüretik etkisi daha fazla artar.

3. Na^+-K^+-$2Cl^-$ SİMPORTU İNHİBİTÖRLERİ (KIVRIM DİÜRETİKLERİ)

Bu gruptaki ilaçların prototipi ve en çok kullanılanı furosemiddir. Diğerleri bumetanid, torasemid ve artık pek kullanılmayan etakrinik asiddir. Organik civa bileşiği olanlar çoktan terkedilmiştir.

FUROSEMİD

Ortoklorobenzensulfonamid türevi organik asiddir. Serbest sulfonamid grubu içermesi yönünden yapıca ti-

azidlere benzer. **Torasemid** daha uzun etkili bir türevidir.

Halen varolan kıvrım diüretikleri (yüksek tavanlı diüretikler) içinde, aşağıdaki üstünlükleri nedeniyle fazla tercih edilen güçlü bir diüretiktir : **(i)** Doz-yanıt eğrisi fazla dik değildir ve kademeli bir diüretik cevap elde edilmesine olanak verir. **(ii)** İntravenöz veriliş için daha elverişlidir. **(iii)** Daha az ototoksiktir (iç kulak üzerinde). **(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 sodyum/potasyum/2-klorür (Na^+-K^+-$2Cl^-$) kotransportunu **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 bir 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 E_2 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 tubuluslardan 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 olabilir; 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 indometasin, aspirin ve benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar furosemidin diüretik ve natriüretik etkinliğini azaltır (bak. Tablo 48.4).

Yukarıda sayılan temel etkileri nedeniyle furosemid sodyum ve klorür itrahını ileri derecede artırır. "İtrah edilen sodyum/filtrasyona uğrayan sodyum" oranını yani fraksiyonel sodyum itrahını % 30'a kadar çıkartabilir. Potasyum kaybını da artırır. Belirgin derecede **hipovolemi (hacim deplesyonu), dehidratasyon, hiponatremi, hipokalemi ve hipokloremik alkaloz** yapabilir. Furosemid tarafından nefronun distal kısmına sunulan sıvı içindeki Na^+ konsantrasyonunun artırılması potasyum kaybının artırılmasına katkıda bulunur. Hipovolemi nedeniyle **renin-anjiotensin-aldosteron sistemi**ni 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 (bak. s. 640-41) 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 oldukça fazla reabsorbe edildiği segmenttir. Furosemid ve benzeri ilaçlar, kalsiyum reabsorpsiyonunu inhibe ederek **kalsiyum itrahını** belirgin şekilde artırırlar; bu nedenle hiperkalseminin tedavisi için yararlı olabilirler. **Magnezyum itrahını** da artırır ve hipomagnezemi yapabilirler. Ca^{2+} ve Mg^{2+}'un reabsorpsiyonunun azaltılması olasılıkla, furosemid tarafından, "lumen-pozitif" transepiteliyal potansiyel farkının düşürülmesine bağlıdır. Fosfat itrahı üzerindeki artırıcı etkisi değişkendir. Ürik asid itrahını başlangıçta artırır, kronik tedavi sırasında azaltır.

Furosemid önemli **kardiyovasküler etkiler** oluşturabilir. Sol kalp yetmezliği olan hastalarda, ekstraselüler sıvı hacmini ve hipervolemiyi azaltması yanında, periferde venülleri genişleterek venöz dönüşün azalmasına ve pülmoner veç basıncının (kapiler basıncın) düşmesine neden olduğu saptanmıştır. Bu etkiler anürik hastalarda da görüldüğünden hipovolemi yapmasına bağlı olmaksızın oluşabildikleri kabul edilir. Bu etkileri nedeniyle furosemid akut sol ventrikül yetmezliğinin tedavisinde kullanılabilir.

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.

İnsanda klinik kullanılış sırasında ilacın yaptığı hipovolemi aşırı derecede olursa, onun neden olduğu refleks sempatik hiperaktivite direkt vazodilatör etkiyi bastırabilir; net etki olarak aferent arteriyollerde vazokonstriksiyon oluşabilir ve böylece furosemid böbreğin kan akımını azaltarak **prerenal azotemi** yapabilir.

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 lumen içindeki proteinlere (çoğu albumin) 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 lumeni içine salgılanan miktarının azalması nedeniyle diüretik etkisinin yarı yarıya azaldığı bulunmuştur. Probenesid proksimal tübül epitelinde furosemid ile yarışarak onun lumene atılmasını yavaşlatır.

Vücuttaki furosemid miktarının diğer yarısı, 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 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 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 (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 alkaloza 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 tekrarianması tavsiye edilir. Bu yoldan uygulandığında diüretik etkisi 10-15 dakika içinde başlar ve 2 saat kadar sürer. **Oligürik hastalar**da 250 mg 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 reversibl sağırlık yapabilir. Sonuncu etki, iç kulak üzerindeki toksik etkisine (iç kulağın endolenfinin elektrolit bileşiminin değiştirilmesine) bağlıdır ve parenteral yoldan çok yüksek dozda verildiğinde ve hızlı i.v. infüzyon yapıldığında (özellikle böbrek yetmezliği de varsa) meydana gelir. Birlikte aminoglikozid antibiyotikler veya diğer ototoksik (iç kulağa toksik) antibiyotikler de kullanılırsa furosemidin bu etkisi daha sık ortaya çıkar. Ancak, furosemidin ototoksik etki gücü, etakrinik asidinkinden düşüktür. 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 böb-

rekte amonyak yapımının artmasına ve potasyum deplesyonu nedeniyle gelişen alkaloz sonucu amonyağın hücre içinde tutulmasına bağlı olabilir.

İngiltere'de bir şehirdeki hastanelerden birinde yatan ve furosemid ile tedavi edilen 585 hastada yan tesir sıklığı ve çeşitleri incelenmiştir (Lowe ve diğ., 1979). Bu inceleme geniş sayıda hastaya dayanması bakımından ilginçtir (bak. 9. Baskı, 1. Cilt, s.648).

Kıvrım diüretiklerinin tiazidlerle kombinasyonu: Kıvrım diüretikleri gibi en güçlü diüretiklerin olağan maksimal dozlarına (örneğin günde 200–250 mg furosemide) 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 cevaba 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 gibi kısadır. Natriüretik etki gücü furosemidinkinin 40–50 katıdır; fakat bunun, bumetanid dozunun furosemidinkine göre 40–50 kez daha küçük bir miktarda olmasından başka bir önemi yoktur. Furosemide göre, tedavi yönünden üstünlük göstermez.

Ağız yolundan başlangıçta 1 mg dozunda verilir; bu doz 40 mg'lık furosemid dozu ile eşit etkinliktedir ve yaklaşık 4 saat süren bir diürez yapar. Belirtilen dozda günde 1 veya 2 kez verilir; yeterli derecede etki oluşturmadı ise aynı doz 6–8 saat sonra tekrar yerilebilir. İntravenöz yoldan 0.5 mg dozunda verildiğinde etkisi yarım saatte maksimuma erişir. Günlük doz alınan yanıta göre 5 mg'a (ağır böbrek yetmezliği olan refrakter hastalarda 15 mg'a) kadar artırılır. Yan tesirleri bakımından da furosemide benzer.

Etakrinik asid: Fenoksiasetik asid türevidir. Konjestif kalp yetmezliği, böbrek hastalıkları ve karaciğer sirozuna bağlı ödemlerde güçlü ve hızlı diüretik etki gösterir. Türkiye'de pazarlanmamıştır. Furosemide göre daha toksiktir. Diğer özelliklerine Kitabın 5. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1448).

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 (%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 yukarıda adı geçen, potasyum kaybı yapan diüretikler **hipertansiyon gibi ödemsiz** durumlarda kullanılıyorlarsa, belirgin hipokalemi oluşması olasılığı, özel bazı durumlar dışında, düşük olduğundan böyle bir kombinasyona ödemli durumların tedavisi dışında 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 adı geçen 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, adı geçen 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, sekonder hiperaldosteronizm oluştururlar, bu durum diüretik ilacın etkinliğini azaltır ve refrakterlik ortaya çıkarabilir. Spironolakton gibi aldosteron antagonisti bir potasyumu 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 olasılığı artar** ve derecesi tehlikeli boyutlara çıkabilir. Bunlardan birisi böbrek itrah fonksiyonunun yetmezliği (bu durumda kan potasyum düzeyi yanında serum kreatinin düzeyinin de izlenmesi gerekir), diğerleri ADE (anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri veya anjiotensin reseptör antagonistleri ile birlikte kullanılmaları ve 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 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 bölümü bu hücrelerde aldosteron tarafından uyarılan ve bu hormonun etkisine aracılık eden sitoplazmik mineralokortikoid reseptörlerini antagonize eder. Bunlara aldosteron antagonistleri denilir. Diğer bölümü adı geçen hücrelerde lüminal membran kısmında yerleşmiş sodyum kanalı proteini içindeki **amiloride-duyarlı Na^+ kanalını** inhibe ederek Na^+ reabsorpsiyonunu azaltırlar.

A. ALDOSTERON (MİNERALOKORTİKOİD) RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Aldosteron antagonisti diüretik ilaçlar spironolakton ve kanrenondur. Bunlar aldosteron gibi steroid maddelerdir.

Aldosteron; renin-anjiotensin sisteminin ve ACTH'nin kontrolu altında **adrenal korteksin** 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" yönlü transepiteliyal potansiyel farkının oluşmasını sağlar (bak. s. 641). Aldosteron tübül hücreleri üzerindeki primer etkisini sitoplazma içindeki aldosteron reseptörünü etkilemek suretiyle oluşturur. Reseptör-aldosteron kompleksi hücre çekirdeğine taşınır ve oradaki etkisi ile protein sentez mekanizmasını etkileyerek, hücrede tuz reabsorpsiyonu ile ilgili enzimatik ve yapısal değişiklikleri oluşturur. Bunlar 78. Konuda açıklanmıştır.

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^+ reabsorpsiyonu ile görevli Na^+ kanalı proteininin ve bazolateral membrandaki sodyum pompası proteininin (Na^+, K^+-ATPaz'ın) sentezini azaltırlar; ayrıca bunların "sessiz" (depo) şekillerinin aktivasyonunu engellerler. Na^+ reabsorpsiyonunun azalması, lümen-negatif transepiteliyal potansiyel farkını düşürür. Lüminal membrandan K^+ ve H^+'in lümene atılmasını, bu atılma olayının itici (daha doğrusu lümene çekici) gücünü oluşturan söz konusu potansiyel farkını azalmaları nedeniyle yavaşlatırlar. Bu antagonist ilaçlar ortamda **aldosteron yoksa** (bilateral adrenalektomili deney hayvanlarında olduğu gibi), diüretik etki yapmazlar. Dezoksikortikosteron ve antiinflamatuvar olarak kullanılan glukokortikoid ilaçlar da böbrekte aldosteron gibi etki yaparlar. Aldosteron antagonistleri onların renal etkilerini de antagonize ederler.

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, kombine olarak veya intermitent olarak verilen spironolakton onların etkisine karşı uzun süren tedavide **refrakterlik gelişmesini, yukarda belirtildiği gibi önler.**

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 maddenin eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (58 saat); bu nedenle ilaca başladıktan sonra plato konsantrasyonuna bir haftadan önce ulaşılmaz. Bundan dolayı tam etkisi geç başlar. 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 hücresinde 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 tavsiye edilebilir. Aksi takdirde spironolakton etkisi oturmadan, tiazidin etkisi altında başlayan bir hipokalemi, hepatik koma olasılığını artar.

Spironolakton alanlarda plazma potasyum düzeyinin yükselmesi, adrenal korteksinden aldosteron salgılanmasını stimüle eder; bu doğal düzenleme (negatif feedback) mekanizması nedeniyle **hiperkaleminin fazlalaşması engellenir.**

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.

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 spironolakton verildiğinde iyi sonuçlar alınmıştır. Karaciğer sirozunda en tercih edilen diüretiktir. Belirtilen sekonder aldosteronizme bağlı ödem durumları tek başına verilen diğer diüretiklere dayanıklı olabilir. Spironolakton primer aldosteronizm ve kansere bağlı malign assitte de kullanılır. **Primer hiperaldosteronizmde** etkili en düşük dozda cerrahi girişimden önce veya girişimin uygun olmadığı hastalarda kronik olarak uygulanır. 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'un toksisitesi düşüktür. Hiponatremi, hiperkalemi, uyuşukluk, 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 menstrüasyon bozukluğu ve metrorajiye (uterus kaynaklı vajinal kanamaya) neden olur.

Kanrenon: Spironolakton'un vücuttaki aktif metabolitidir. Günde ağızdan 250 mg dozunda ilaç olarak kullanılır. **Potasyum kanrenoat** tuzunu içeren injeksiyonluk şekli de vardır; günde 100-400 mg dozunda yavaş i.v. injeksiyon veya i.v. infüzyon suretiyle uygulanır. Antiandrojenik etkinliği spironolaktonunkine göre zayıftır.

B. Na^+ KANALI İNHİBİTÖRLERİ

Bu alt-gruptaki ilaçlar, distal tübülün son kısmının ve toplayıcı tübülün epitel hücrelerinin lüminal membranındaki, Na^+ reabsorpsiyonundan sorumlu Na^+ kanalını 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. Etkisinin başlama süresi spironolaktonunkinden kısadır; fakat 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.

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 etkisinin, ilaçların ayrı olarak aynı dozda verilmesine göre daha az olduğu gösterilmiştir. 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.

Amiloridin en sık görülen yan tesirleri hiperkalemidir; bu durum böbrek fonksiyonu (kreatin klerensi) azalmış hastalarda özellikle önem kazanır. Hiperglisemi, hiperürisemi ve hiperazotemi yapabilir. Gastrointestinal bozukluklar ve başdönmesi oluşturabilir.

Triamteren

Kimyasal bakımdan pteridin türevidir, sulfonamid grubu içermez.

Triamteren, insanda distal tübüle etkisizdir ve sadece toplayıcı tübüllerin kortikal bölümündeki tübül hücrelerinin lumene bakan yüzündeki sitoplazma membranında **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. Türkiye'de sadece triamteren içeren müstahzar bulunmaz. Genellikle tiazid türevi bir ilaçla kombine müstahzarları şeklinde kullanılır. A.B.D.'de Dyazide adlı ve 50 mg triamteren + 25 mg hidroklorotiazid içeren kapsül şeklindeki müstahzar ile yapılan incelemeler kombinasyon içindeki iki ilacın birbirinin absorpsiyon oranını yarıya yakın bir oranda azalttıklarını göstermiştir. Bu incelemeler kombine müstahzarların özel bir teknikle hazırlanması gereğini de ortaya koymuş ve bu konuda patentli yeni bir teknik geliştirilmiştir. Halen varolan jenerik kombine triamteren müstahzarlarının biyoyararlanım sorunu göstermesi beklenir. Triamteren tiazidlerin aksine belirgin bir antihipertansif bir etki göstermez.

Triamteren ağızdan 25-125 mg kahvaltıda ve öğle yemeğinde olmak üzere günde 2 kez verilir. Tek dozunun diüretik etkisi 2-3 saatte başlar ve 6 saat kadar sürer. Tedaviye başladıktan ancak 2-3 gün sonra etki maksimuma erişir. Parenteral verilmez. 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 (bu arada megaloblastik anemi) belirtileri oluşturabilir. Diyabetojenik etkisi yoktur. Suda çok az çözündüğünden idrar yollarında çökebilir ve nadir de olsa böbrek taşına neden olabilir. 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 akut ilaç intoksikasyonları sırasında veya böbrek itrah fonksiyonunun azaldığı hastalıklarda gelişen **oligüriye karşı,** glomerüler filtrasyon hızını yeterli düzeyde sürdürmek ve akut böbrek yetmezliğini önlemek için kullanılırlar. Ayrıca beyin ameliyatlarından önce veya sonra **BOS basıncını ve beyin hacmini azaltmak, oftalmolojide göziçi basıncını düşürmek** ve kafa travması, beyin hipoksisi ve iskemisi, spontan intrakraniyal kanama ve beyin tümörü ve infeksiyonu gibi beyin hastalıklarında **artmış olan intrakraniyal basıncı düşürmek ve beyin şişmesini gidermek** için uygulanırlar.

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.** Ağızdan verildiklerinde osmotik diyare yapabilirler.

Diüretik etki mekanizmaları özellikle mannitol kullanmak suretiyle incelenmiştir. Mannitol glomerüllerden süzüldükten sonra proksimal tübüllerden geçerken reabsorbe edilmez, **filtratın osmolalitesinin yükselmesine** 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^+'un miktarında az bir artma yapması, osmotik diüretiklerin primer etki yerinin proksimal tübül olduğu şeklindeki iddiaları doğrulamaz. Buna karşılık mannitol, lümende Henle kıvrımının çıkan kalın kolunun ötesine geçen Na^+ ve Cl^- miktarında belirgin artma yapar; ayrıca büyük kısmı bu segmentte absorbe edilen Mg^{2+}'un itrahını artırır. Bu durum, osmotik diüretiklerin bilinmeyen bir mekanizma ile **Henle kıvrımının çıkan kalın kolunu** etkilediğini ve primer etki yerinin burası olduğunu gösterir. Diüretik etkiden sorumlu diğer bir olay, böbrek medullasında interstisyumun hiperto-

nikliğinin osmotik diüretikler tarafından azaltılmasıdır; bunun nedeni osmotik diüretiklerin böbrek kan akımını ve dolayısıyla medulla bölgesinin kan akımını artırmaları olabilir. Sözkonusu olay medullanın hipertonikliğini düşürüp osmotik gradiyenti azalttığı için toplayıcı tübüllerde ve Henle kıvrımının inen kolunda su reabsorpsiyonunu yavaşlatır; bu durum mikroponksiyon yöntemi ile yapılan deneylerle gösterilmiştir.

Osmotik diüretikler dokularda, intrasellüler kompartmandan ekstraselüler aralığa ve oradan **dolaşım içine su çekilmesi**ne neden olurlar; bu durum **hipervolemi**ye, **plazma proteinlerinin dilüsyonu**na ve kanın viskozitesinin düşmesine yol açar. Bu nedenle ve hipervolemi sonucu kalp debisini artırmalarına bağlı olarak renal kan akımını artırdıkları için glomerüler filtrasyon hızını artırırlar. Öte yandan hipervolemi, kalp yetmezliğine eğilimi bulunan olgularda sorun yaratabilir. Bazen akut akciğer ödemi oluşturdukları bildirilmiştir.

Osmotik diüretikler her ne kadar sodyum reabsorpsiyonunu ikincil olarak ve belirgin şekilde bozarlarsa da sodyum klorür itrahında yaptıkları artma fazla olmaz. Fraksiyonel sodyum itrahını ancak %2'ye çıkarabilirler. Bu ilaçlar vücuttan, **üzerine suyu sodyumdan daha fazla atılmasını artırırlar.**

İntrakranyal basıncın yükseldiği durumlarda, beyin interstisyel sıvısı ve BOS ile plazmanın osmotik diüretikler tarafından yükseltilmiş olan osmotik basıncı arasında meydana gelen **osmolalite farkı** intrakranyal alandan dolaşıma su çekilmesine yol açar. Bunun için serum osmolalitesinde 5-10 miliosmol/kg'lik bir artma yapmalarının yeterli olduğu bulunmuştur. Beyin ödemini düzeltmelerinde, şişmiş olan beyni büzmeleri ile intrakranyal basıncı düşürmelerinde, plazma osmolalitesini yükseltmeleri ve diüretik etkilerinden başka hemodilüsyon sonucu **kanın akışkanlığını** (reolojisini) artırarak beyine oksijen sağlanmasını artırmalarının ve kompansatuvar (oksijen gelişinin artmasına bağlı) vazokonstriksiyon yapmalarının da rol oynadığı ileri sürülmüştür. Kandan elimine edilmelerinin ardından BOS'taki konsantrasyonları bir süre plazmadakinden fazla olabileceği için **paradoksik intrakranyal basınç yükselmesi** yapabilirler. Ancak BOS'a pek geçmediklerinden oradaki konsantrasyonları fazla olmaz. **Dozlarının yinelenmesi** diüretik etkilerini azaltır.

Osmotik diüretikler böbrek-dışı yollardan aşırı sıvı kaybına bağlı olarak gelişen **oligüriyi başarılı bir şekilde 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 furosemid ile birlikte uygulanmaları veya tek başına furosemid uygulanması gerekebilir.

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).

İntravenöz infüzyonla %10 veya %20'lik solüsyonu, 0.125-1 g (mannitol hesabıyla)/kg dozunda 15-30 dakika boyunca 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 hiponatremi yapabilir. Belirtilen dozlar idrar debisi yüksek (saatte en az 30 ml) kaldığı sürece 1-2 gün boyunca yinelenerek verilebilir.

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 infeksiyonluk şekli Türkiyede pazarlanmamıştır.

Mannitol infüzyon veya injeksiyonundan sonra en sık görülen yan tesirler, bulantı, kusma, başağrısı, baş dönmesi, üşüme, polidipsi, göğüste sıkışma duyumsama, letarji ve konfüzyondur. Uzun süre kullanılması halinde tübüllerde dejenerasyon yapar. Yüksek dozda uygulanmasına bağlı ölüm bildirilmiştir.

İsosorbid (isosorbitol): Ağız yolundan 1.5 g/kg dozunda % 45-50'lik solüsyon içinde verildiğinde osmotik diürez oluşturur. Fakat diüretik olarak değil, oftalmolojide akut dar-açılı glokoma karşı ve göz-içi basıncının akut olarak düşürülmesi istenilen göz hipertansiyonunda kullanılır. Göz-içi basıncında yaptığı düşme bir saat sonra başlar ve yaklaşık beş saat kadar sürer. Glukoz metabolizmasını bozmaz. Plazmada yarılanma ömrü uzundur (5-9.5 saat).

Gliserol: Glokom krizi sırasında göz-içi basıncını düşürmek için veya göz içinde yapılacak cerrahi girişimlerden önce göz-içi basıncını ve corpus vitreum'un hacmini azaltmak için kullanılır. Diüretik etkisi belirgin değildir. Bu amaçla **ağızdan** 1-1.5 g/kg dozunda % 50-75'lik solüsyon içinde uygulanır. Tadını düzeltmek için içine meyve suyu katılır ve buzlu olarak verilir. Büyük kısmı vücutta metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1 saatten kısadır. Gözdeki etkisi 1 saat sonra başlar ve 5 saat kadar sürer. Başağrısı, bulantı, kusma ve bazen ishal yapabilir. İntrakranyal basıncı düşürmek için %10'luk (A/H) solüsyonu 0.5-1 g gliserol/kg dozunda 1-2 saat süren i.v. infüzyonla verilir. Diğer ilaçlara göre solüsyonun konsantrasyonu düşük olduğu için görece büyük hacimde verilir ve sıvı yüklemesi yapar. Bu indikasyonda aynı dozda ağızdan da verilir. Dozları 6-8 saatte bir tekrarlanır. Glukoz yapımını artırdığından hiperglisemi ve glukozüriye neden olur. Bundan dolayı diyabetlilerde dikkatli olunmalıdır.

Sorbitol: Yükselmiş intrakranyal basıncı düşürmekiçin %40'lık solüsyonu (A/H) i.v. infüzyonla 0.5-1 g sorbitol/kg dozunda verilir; infüzyon süresi 15-30 dakikadır. Altı saat ara ile tekrarlanabilir. Glisemiyi yükseltir. Fruktoz intoleransı olanlarda kullanılmaz.

Diüretiklerin Klinik Farmakolojisi

Diüretiklerin en yaygın kullanılış yerleri **ödemli hastalıkların ve hipertansiyonun tedavisidir.** Ödem, esas itibariyle ekstraselüler sıvı hacminin genişlemesidir. 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. Ekstraselüler sıvıda elektrolit tutulması suyun da tutulmasına neden olur. Çoğu zaman su tutulması elektrolit tutulmasına oranla daha fazladır. Bu nedenle ödemli durumların çoğunda hipernatremi değil, hiponatremi gelişir ve ekstraselüler sıvı hipoosmotiktir (özellikle konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer hastalıklarında).

Çeşitli ödemli hastalıklarda ödemin patojenezi: Konjestif kalp yetmezliğinde kalp debisi, dokuların yeterli derecede kanla perfüzyonunu yapamıyacak kadar azalmıştır. Kalp debisindeki azalmanın bir sonucu, böbrek kan akımının azalmasıdır. Bu durum glomerüler filtrasyon hızının azalmasına yol açar. Tübüller birim zaman zarfında kendilerine sunulan azalmış sodyum miktarını, reabsorpsiyon kapasiteleri azalmadığı sürece normaldekinden daha fazla bir oranda reabsorbe ederler. Konjestif kalp yetmezliğinde su ve tuz tutulmasının ana nedeni budur; renin-anjiotensin -aldosteron sisteminin, olguların bir kısmında aktive edilmesi ödemin diğer bir nedenidir. Ayrıca venöz basıncın artması sonucu kapiler hidrostatik basıncın yükselmesi de ödemin patojenezinde rol oynar.

Akut glomerülonefrit, kronik böbrek hastalığı ve nefrotik sendrom gibi böbrek hastalıklarında da nefronların itrah ile ilgili fonksiyonlarının yetmezliğine 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 sızan sıvının, kapilerlerin diğer ucundan (venüle yakın kısmından) kana geri alınmasında kan onkotik basıncının rolü vardır. Onkotik basıncın azalması ekstraselüler mesafeye geçen kan sıvısının geri dönmesini azaltır ve ekstraselüler sıvı hacmi artar ve ödem gelişir.

Karaciğer sirozunda plazmanın önemlice bir kısmı portal ve splanknik ven yatağında tutulduğundan böbrek kan akımı azalır. Karaciğerde protein sentezi azaldığından ve assit içinde protein kaybı olduğundan **hipoproteinemi** oluşur ve onkotik basınç düşer. Bu nedenlerle periferik ödem gelişir ve daha önemlisi, artmış olan portal ven basıncının katkısıyla sinüsoidal damarlarda hidrostatik basınç artar. Disse mesafesinde sıvı toplanması fazlalaşır ve bu sıvı periton boşluğuna sızarak **assit** oluşur. Karaciğer sirozunda ikincil olarak aldosteron salgılanması artmıştır (**sekonder aldosteronizm**).

Primer aldosteronizm durumunda da 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.

İdiyopatik siklik ödemli kadınlarda yüzde ve diğer bazı yerlerde gelişen ödemin nedeni belli değildir. Kalp, karaciğer ve böbreklerde bozukluk yoktur.

ÖDEMLİ HASTALIKLARDA DİÜRETİK KULLANILIŞI

Ödemli hastalıklarda çoğu durumda altta yatan organ bozukluğu, kalıcı yapı bozukluğu niteliğinde olduğu ve düzeltilemediği için tedavide tuz alımı kısıtlanarak ve diüretik ilaç uygulanarak, artmış olan ekstraselüler sıvı hacminin azaltılması hedeflenir.

Başlangıçta belirtildiği gibi diüretiklerin natriüretik etkisine, dolayısıyla ödemi çözücü etkisine, **direnç** gelişebilir. Bu durumda diüretiğin dozu 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 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 istirahat**ine alınması da böbrek kan akımını artırarak, diüretiklerin etkisini bir dereceye kadar fazlalaştırabilir.

Konjestif kalp yetmezliği: Bu hastalığa bağlı ödemlerde kalp glikozidleriyle myokardın performansını artırmaya ve kalp debisini artırmaya yönelik tedavi yanında dolaşım sisteminin bozulmuş olan hemodinamiğini düzeltmeye yönelik tedavi yapılır (bak. 42. Konu). Kullanı-

lan diğer 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 preşarjını (preload) azaltırlar ve sol ventrikül dolma basıncını düşürürler. Kan basıncını düşürebilmeleri nedeniyle yetmezlik halindeki kalbin postşarjını (afterload) da düşürebilirler. Kapiler hidrostatik basıncını azaltmaları da periferik ödemin ve akciğerdeki konjestiyonun ortadan kalkmasına katkıda bulunur. Furosemid, direkt vazodilatör etkisiyle venöz kapasitansı artırması nedeniyle de kalbin preşarjını ve akciğer veç basıncını düşürür. Seçilecek diüretik ilacın türü, hastanın durumuna bağlıdır. **Akut akciğer ödeminde** i.v. yoldan etkisi güçlü ve çabuk başlayan furosemid verilir. Akut dönem geçtikten sonra, ambülatuvar hastalarda ödemi önlemek için ağızdan tiazidlerle 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. Konjestif kalp yetmezliğinde potasyum kaybına neden olan diüretikleri kullanırken, kalp glikozidleriyle tedavi edilen hastalarda bu durumun, kendini tehlikeli aritmilerle gösteren akut dijital intoksikasyonunu teşvik ettiği daima hatırda tutulmalıdır (bak. 42. Konu). Hipokalemiyi önlemek için tiazidler; amilorid veya triamteren ya da spironolaktonla birlikte verilebilirler.

Akut böbrek yetmezliğinin önlenmesi ve tedavisi: Çeşitli nedenlere bağlı olarak veya kronik böbrek yetmezliği sırasında gelişen akut böbrek yetmezliği sırasında oligüri ve anüri kıvrım diüretikleri ile veya hafif olgularda bir osmotik diüretik olan mannitol ile önlenebilir veya bunlar oluşmuşsa düzeltilebilir.

Akut böbrek yetmezliği nedenine göre üç gruba ayrılır ve bunların tedavisinde diüretiklerin yeri ve önemi farklıdır veya yoktur. **(i) Prerenal azotemi:** Kardiyovasküler bozukluklar sonucu, böbrekte dolaşım yetersizliği (hipoperfüzyon) oluşmasına bağlıdır. **(ii) Postrenal azotemi:** İki 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 tübüler nekroz**dan ileri gelir; tübül epitelinde akut gelişen nekroz, böbrekten atılan endojen ve özellikle eksojen toksik madde ve ilaçlara ya da böbrek iskemisine (hipoperfüzyona) bağlıdır.

Diüretik ilaçlarla tedavi, esas olarak **akut tübüler nekrozla ilişkili yetmezlik tipinde yararlıdır.** Prerenal azotemide duruma göre glomerüler filtrasyon hızını artırmak için diüretik ilaçlar düşünülebilir. Postrenal akut yetmezlik, akut glomerülonefrit ve akut interstisyel nefritte başka tedavi yaklaşımları kullanılır. Hepsinde hemodiyaliz yararlı olabilir.

Diüretiklerin en fazla yararlı olduğu akut tübüler hasar şekli, **intratübüler çözünü (solute) çökmesi**ne bağlı olan yetmezliktir; bu tür yetmezlik ekstrakorporeal dolaşım uygulanan ameliyatlarda veya akut hemoliz olgularında hemoglobinüriye, rabdomyoliz durumunda myoglobinüriye ve lenfoid tümörlerin kemoterapisi sırasında aşırı ürik asid itrahına bağlı olarak gelişir.

Diüretik uygulanması, akut tübüler nekroz ve diğer nedenlere bağlı akut böbrek yetmezliğinde yetmezliği bazı olgularda önlemese bile çoğu olguda oligüriyi düzeltir ve böylece **oligürik yetmezliği,** diğer önlemlerle kontrol altına alınması daha kolay olan **non-oligürik yetmezliğe** dönüştürür.

Kronik böbrek yetmezliği: Kronik böbrek yetmezliğinde nefronların önemli bir bölümü harap olmuş ve kalan nefronlar adaptif bir değişmeye uğrayarak tübüler sıvıdan fraksiyonel sodyum reabsorpsiyonunu düşürmüşlerdir. Böylece, azalan total glomerüler filtrasyon hızının, elektrolit itrahını azaltması kısmen önlenmiş olur. Adaptif değişmeye uğramış sağlam nefronların varlığı nedeniyle kronik böbrek yetmezliğinin tedavisi için, yüksek doz furosemid (günde ağızdan 250 mg–1 g) veya diğer bir kıvrım diüretiği tedavisi yerleşmiş bir yöntemdir. Yetmezlik ileri derecede değilse ağızdan tiazidlerle tedavi yapılabilir. Diüretiklerle tedavi idrar hacmini ve idrar sodyum içeriğini artırır; kan basıncının kontrolünü kolaylaştırır. Hastaya müsaade edilen günlük sıvı alımının artırılmasını mümkün kılar. Ancak, kronik böbrek yetmezliğinde vücutta endojen organik asidler birikir ve proksimal tübülerden organik asid salgılanması artar; bunlar aynı transport proteini (anyon transportu) ile salgılanan furosemid ve tiazidlerin salgılanmasını yarışma suretiyle 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 yükseltilmesi gerekir.

Hemodiyaliz veya ambulatuvar peritoneal diyaliz yapılan kronik yetmezlikli hastalarda da bu ilaçların verilmeleri gerekebilir; diyaliz arası günlerde gelişen ağırlık artmasını önler. Kronik böbrek yetmezliğinde potasyum tutucu diüretikler, asidoz yapan tuzlar ve üre kontrendikedir.

Nefrotik sendrom: Amiloidoz, diyabetik nefropati ve sistemik lupus eritematozus gibi böbreği tutan sistemik hastalıklara bağlı **ikincil** böbrek hastalığı ya da idiyopatik böbrek bozukluğuna (minimal değişiklik hastalığı, membranöz nefropati veya fokal segmental glomerüler skleroza) bağlı **birincil** böbrek hastalığı şeklinde ortaya çıkar. Sodyum tutulması ve böbrekten protein kaybına bağlı hipoalbüminemi (30 g/litre'nin altında) oluşması nedeniyle meydana gelen yaygın periferik ödem vardır. Glomerüler filtrasyon hızı azalmış olabilir veya olmayabilir. Tedavi için, daha ziyade, kanda protein düzeyini yükseltecek ve onkotik basıncı artıracak önlemlere başvurulur. Glukokortikoidler ve ACTH en etkili ilaçlar gibi görünmektedir. Furosemid, torasemid ve benzeri güçlü diüretikler tek başına veya spironolaktonla birlikte ödemi azaltabilirler; kan basıncı yükselmişse düşürebilirler. Ancak nefrotik sendromda furosemide **kısmi bir rezistans** vardır. **Bunun nedeni: (i)** tübül hücrelerinin yanıt verirliğinin azalması, **(ii)** albuminüri nedeniyle tübül sıvısı içindeki furosemidin albümine bağlanmasından dolayı, hedef hücreyi etkileyebilen serbest furosemid konsantrasyonunun lumende azalmış olması ve **(iii)** hipoalbüminemiye bağlı olarak furosemidin sanal dağılım hacminin artması nedeniyle tübül lümeni içine salgılanmak üzere proksimal tübül hücrelerine peritübüler kapilerler içinden sunulan furosemid miktarının azalması ve bunun sonucu tübül sıvısındaki total ilaç miktarının azalmasıdır. Bu nedenle bazı kliniklerde 20 g konsantre albümini furosemid ile karıştırmak suretiyle yapılan kokteyl şeklinde, furosemid 1 saat boyunca i.v. infüzyonla verilir. Böylece albümineminin artırılması furosemide rezistansı kırar. Sadece diüretik verilmesi, hastalık nedeniyle zaten azalmış olan efektif plazma hacmini (gerçek plazma hacmi artmış olabilir) azaltır; glomerüler filtrasyon hızı azalmışsa onu daha da azaltabilir. 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 assitte ve portal hipertansiyona yol açan başka nedenlerden olan assitli olgularda, tedavi, düşük sodyum diyeti ve diüretik uygulanması ile sodyum dengesini negatifleştirmeyi hedef alır. İlk kullanılacak diüretik ilaç **aldosteron antagonistleri**dir; yeterince yanıt vermeyenlerde onlarla birlikte **tiazidler veya kıvrım diüretikleri** kullanılır. Bazı sirozlu hastalar da, furosemid ve diğer kıvrım diüretiklerine veya tiazidlere **rezistan**dır. Bunun nedeni toplayıcı kanallarda, hiperaldosteronizm nedeniyle Na^+ reabsorpsiyonunun artmasıdır. Ayrıca bu ilaçlar sirozlu hastada, plazma onkotik basıncının düşüklüğüne bağlı ödemi de düzeltebilirler. Düşük sodyum diyeti günde 40 mEq yani yaklaşık 1 g sodyum klorür alınmasını öngörür. Ayakta durulduğunda, santral ven basıncı düştüğünden renin-anjiotensin sistemi daha da stimüle edilir; bu nedenle hastanın **yatak istirahati** önemlidir ve diüretiklerin etkinliğini artırır. Bazen düşük sodyum diyeti ve yatak istirahati, ilaç vermeksizin, assiti mobilize etmeye yeterli olabilir.

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 kg'dan fazla olmamasına dikkat edilmesi özellikle önemlidir; hastaların diüretiklere verdiği yanıt değişkenlik gösterdiği için doz, bu hedefi sağlayacak şekilde ayarlanır.

Karaciğer sirozunda, **aldosteron antagonistleri**nin terapötik öneminin büyük olmasının nedeni aldosteron düzeyinin fazla yükselmiş olmasıdır. Bu hastalıkta zaten hipokalemi eğilimi bulunduğu için, potasyum kaybı yapan diüretikler hipokalemiyi klinik belirti verecek kadar belirgin hale kolayca getirebilirler. Aldosteron antagonisti diüretikler, potasyum tutucu oldukları için furosemid ve benzeri ilaçların hipokalemi yapmasını engellerler. Ağır olgularda tek başına furosemid yeterince etkili olmaz ve hipokalemi yapma sakıncası vardır. Tek başına spironolakton daha da düşük etkilidir ve diüretik etkisinin maksimuma erişmesi iki haftaya kadar gecikebilir; bunun nedeni, spironolaktonun aktif metabolitinin eliminasyon yarılanma ömrünün uzunluğu ve plazmada plato konsantrasyonuna geç ulaşmasıdır. Bu nedenle siroza bağlı assit tedavisinde sık kullanılan bir yaklaşım, **furosemid ve spironolakton kombinasyonu** kullanılması ve bu ilaçların dozunun alınan yanıta göre artırılmasıdır. Genellikle, günde bir kez (sabahleyin) 40 mg furosemid ve 100 mg spironolakton tableti verilerek tedaviye başlanır. Eğer 2–3 gün içinde vücut ağırlığında azalma veya idrarla sodyum itrahında artma olmadıysa iki ilacın da dozu artırılır; örneğin furosemid günde 80 ve diğeri 200 mg verilir. Hastaların % 90'ının bu tedaviye yanıt verdiği bulunmuştur. Gerekirse furosemid dozu 160 mg'a ve diğerininki 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 40 mg'dır. Assitli hastalarda, glomerüler filtrasyon hızında belirgin düşme yapması nedeniyle **intravenöz furosemid tercih edilmez.** Aspirin ve benzeri prostaglandin sentez inhibitörü ilaçlar natriürezi önlediklerinden, assitli azotemi yapabildik-

lerinden ve varolan gastrointestinal kanama riskini tetikleyebildiklerinden sakınılmalıdır. Diüretiklere-rezistan hastalarda **abdominal parasentezle** assitin boşaltılmasına başvurulur. Diğer bir alternatif, **peritonovenöz şantlama, transjügüler intrahepatik portosistemik stent şantlama,** assit sıvısının ekstrakorporeal ultrafiltrasyonundan sonra **re-infüzyon** yapılması ve son olarak **karaciğer transplantasyonu**dur (Runyon, 1994).

Karaciğer hastalıklarında serum bilirubin düzeyi % 4 mg'dan yüksek veya serum albümin düzeyi fazla düşükse diüretikler verilmeden önce, bunların düzeltilmesi gerekir. Assitli hastalarda diüretik tedavisinin yan tesir insidensi artar. Başlıca **komplikasyonları,** hipovolemi sonucu gelişen hipotansiyon, hiponatremi ve diğer elektrolit bozuklukları, asid-baz dengesi bozuklukları ve prerenal azotemi şeklinde gelişen böbrek yetmezliği (üremi) ve ensefalopati (koma)'dır. **Diüretiklerin yaptığı hipovolemi** karaciğer hastalarında özel bir önem kazanır. Bu hastalarda hipoproteinemi nedeniyle, diüretiklerden sonra plazmanın rehidratasyonu normal kimselerdekinden daha geç olur. Böylece, hipovolemiye bağlı olarak karaciğer perfüzyonunda (kanlanmasında) meydana gelen azalma uzun sürer ve güçlü diüretikler kullanılınca karaciğer koması kolayca gelişebilir. Hipotansiyon olabilir. Ayrıca diüretiklerin neden oldukları hipokalemi de karaciğer hastalıklarında hepatik ensefalopati ve koma oluşumunu kolaylaştırabilir. Böbreklerde, hipovolemiden dolayı, aferent arteriyol konstriksiyonu olacağından kreatinin klerensinde belirgin azalma ve **prerenal azotemi (hepatorenal sendrom)** da gelişebilir. Bu sendromun geliştiği hastalarda böbrek kan akımı ve itrah fonksiyonunu artırmak için tek başına veya furosemidle birlikte düşük doz (1-3 μg/kg/dak) dopamin infüzyonu yapılır. Diğer bir yaklaşım aynı amaçla ornipresin i.v. infüzyonudur (6 İÜ/saat).

Karbonik anhidraz inhibitörü diüretik ilaçlar karaciğer hastalıklarında görülen ödem ve assite karşı kontrindikedirler. Çünkü idrarı kalevileştirdiklerinden amonyak retansiyonu yaparlar ve karaciğer komasını teşvik ederler. Modern diüretiklerin çıkmasından önce assitin rutin tedavisi için **abdominal parasentezle boşaltma** yapılırdı. Daha fazla komplikasyona ve assitle birlikte vücuttan albumin kaybına neden olduğu için günümüzde parasentez rutin olarak kullanılmaz. Ancak solunum zorluğu, ciddi rahatsızlık ve karın cildinde çatlama yapacak kadar aşırı assit varsa parasentez yapılabilir; albumin kaybını önlemek için, alınan her 8 litre asit için hastaya 40 gram albumin i.v. infüzyonla verilebilir.

Gebelik ödemi: Gebelerin yaklaşık % 60-70'inde gebeliğin sonuna doğru meydana gelen ve kan basıncı normal kaldığı sürece fizyolojik kabul edilen bir durum olduğundan, diüretik ilaç kullanılmasına gerek yoktur. Ödemin nedeni, gebe uterusun vena cava inferior'a baskısı, 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; hastaya böyle bir ödemin merak edilecek bir yönünün olmadığının açıklanması yeterlidir. Ancak yüz ödeminin yarattığı estetik sorun nedeniyle, bu hastaların diüretik ilaçla kendi kendilerini tedavi etmeleri ve diüretik suistimaline yol açmaları mümkündür. Bu durumun, sözkonusu kadınlarda, hipokalemi ve plazma renin düzeyinde yükselmenin eşlik ettiği, Bartter sendromunu taklid eden bir komplikasyona yolaçtığı bildirilmiştir.

Özel durumlar ve ek önlemler: Yukarıda belirtilen hastalıklarda, hastada karaciğer ve böbrek fonksiyonu bozukluğu varsa hastalarda diüretiklerin kullanılması gerektiğinde, uygulamanın **intermitent bir şekilde** yapılması uygun olur. Bir veya iki gün diüretik verildikten sonra 2-3 gün ilaç kesilir. Diğer bir tedavi düzeni, diüretik ilacın gün aşırı verilmesidir. Böylece plazmanın rehidratasyonuna fırsat verilmiş olur ve bir hemodinamik bozukluk veya elektrolit dengesi bozukluğu (özellikle hipokalemi ve hiponatremi) olmadan ekstraselüler sıvı hacmi azaltılabilir.

Kendinde veya ailesinde **diyabet** bulunan kimselerde bazı diüretiklerin diyabetojenik tesirlerini ve **gut**lu kimselerde veya guta eğilimi olanlarda bu ilaçların bazılarının hiperürisemi yapabileceğini hatırda tutmak gerekir.

Yukarıda sayılan ödemli durumların hemen hepsinde diüretik tedavisi ile birlikte ve duruma göre bu tedaviye başvurulmadan önce, uygulanması gereken bir önlem hastanın günlük tuz alımının azaltılmasıdır **(düşük sodyum diyeti).** Ayrıca günlük su alımının kısıtlanması da gerekebilir. Etkin bir diüretik tedavisi, bu önlemlerin gevşetilmesini sağlayabilir. Ödemsiz hastalıklarda diüretik tedavisi sırasında su alımının kısıtlanmasına gerek yoktur. Ödemli hastalarda su kısıtlanması aşağıda belirtildiği gibi, dilüsyon hiponatremisini önleme yönünden de önemlidir.

Ödemli hastalıklarda tuz tutulmasına oranla, suyun tutulması daha fazla olduğu için genellikle **hiponatremi** bulunduğu yukarıda belirtilmişti. Natriüretik ilaçlar hiponatremiyi daha da belirgin duruma getirebilirler. Glo-

merüler filtrasyon hızı yeterli olsa bile, plazmada ve dolayısıyla glomerüler ültrafiltratta Na^+ azalmış miktarda olduğundan, diüretiklerin etkisi altında Na^+ reabsorpsiyonunda meydana gelmesi beklenen düşme, bu durumda fazla olmaz. Sonuçta, **belirgin hiponatremi, diüretik ilaçların etkisinde azalmaya neden olur.** Günlük su alımının kısıtlanması (örneğin günde 1 litre) ve intermitent diüretik tedavisi, bu durumun düzelmesini ve diüretiklerin etkinliğinin artmasını sağlayabilir.

ÖZEL BAZI DURUMLARIN TEDAVİSİ

İntrakranyal basınç yükselmesinin tedavisi: Osmotik diüretiklerden mannitol, gliserol ve sorbitol 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 yükselmesi**ni gidermek için kullanılırlar. Bu durumda azalmış olan beyin perfüzyon basıncını da yükseltirler. Bu olayların tedavisinde **orta sırada** yer alırlar. **İlk sıra tıbbi tedavi önlemleri,** hastanın 20-30° kalkık durumda tutulması, başın yana döndürülmesinin engellenmesi, uyuklama ya da koma halindeki hastanın hemen intübasyonu ile yapay solunum başlatılması, sedasyon ve epileptik tutarıkların tedavisi gibi uygulamalardır. Bu tutucu önlemler, cerrahi tedavinin yerini alamaz, mümkün olan durumlarda hematom veya absenin boşaltılması, tümörün çıkartılması ve BOS'un drenajı gerekir. Beyin tümörü veya absesi, menenjit ya da ansefalit varsa **glukokortikoid** uygulanır. **Bunlarla düzelme olmadı ise** osmotik diüretik uygulanması düşünülür. Yeterli düzelme olmazsa trometamol tampon solüsyonu ile ya da hipervantilasyonla alkaloz yaparak beyin damarlarında **vazokonstriksiyon oluşturma** gibi basınç 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 kitle oluşması ve hafif ya da orta derecede fokal veya global ödem olması halinde bu 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, **hacim-basınç 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 beynin hacmini küçültmek, böylece cerrahi girişimi kolaylaştırmak için ve ayrıca beyin üzerindeki cerrahi girişimden sonra sıklıkla görülebilen **postoperatif beyin şişmesi**ni 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 değiştirmesi açısından yeterli klinik denemeleri halen yapılmamıştır.

Endolenfatik hidrops (Menière sendromu): İç kulağın endolenfatik boşluğunu dolduran sıvının hacminin ve dolayısıyla basıncının zaman zaman artmasına bağlı olan ve genellikle 1-8 saat süren periyodik vertigo nöbetleri ile kendini gösteren bir hastalıktır. Nöbetler sırasında yükselen endolenfatik basıncı düşürmek için ağızdan günde 50-100 mg hidroklorotiazid verilerek periyodik tedavi yapılır. Koruyucu olarak düşük sodyum diyeti (günde 2 g'dan az sodyum eşdeğeri tuz) uygulanır. Labirintit veya vestibüler nöronite bağlı vertigoda veya baş pozisyonunun değiştirilmesi sırasında oluşan vertigoda diüretik tedavisinin yeri yoktur.

ÖDEMSİZ OLAN DURUMLARIN TEDAVİSİ

Aşağıda belirtilen ve genellikle ödemsiz seyreden durumlarda 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. Bu indikasyonda diüretik kullanılışına 38. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Metabolik alkalozun 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. 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 asidozun 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.

Hiponatreminin tedavisi: Kıvrım diüretikleri, daha önce belirtildiği gibi hiponatremiye yol açarlar; öte yandan, paradoksik gibi gözüken bir yaklaşımla övolemik ve hipervolemik hipotonik hiponatreminin 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** sendromunda düşmüş olan natremiyi normale döndürebilirler. Ağır konjestif kalp yetmezliğinde de hiponatremi ile birlikte vazopresin salgılanmasında artma vardır; bu durumda da furosemid ve ADE inhibitörleri hiponatremiyi normale döndürebilir.

Hiponatremi tedavisinde i.v. hipertonik sodyum klorür solüsyonu injeksiyonu düşünülebilir; ancak **dilüsyonlu** (hipervolemik) **hiponatremi** durumunda olduğu gibi hiponatremiye hipervolemi eşlik ederse tek başına sodyum klorür solüsyonu verilemez. Bu durumda furosemid ile birlikte hipertonik sodyum klorür solüsyonu uygulanır. Furosemid, alınan sodyum klorürün aşağı yukarı izotonik bir idrar içinde kaybına neden olur; buna karşılık sodyum alınışı az su içinde çok sodyum klorür şeklinde olduğundan net su kaybı olur; böylece hiponatremi düzeltilmiş olur.

Nefrojenik diabetes insipidus'un 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. Bu tip, **tiazid diüretikleri**le 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. Hacim deplesyonu da glomerüler filtrasyon hızını düşürerek ve ayrıca proksimal tübüllerden su ve tuz reabsorpsiyonunu artırarak söz konusu hastalıkta artmış olan idrar hacmini azaltır. Tiazidler hastalığın klasik tipinde de idrar hacmini azaltırlar.

Hiperkalseminin ve hiperkalsemiye bağlı furosemidle tedavisi: Furosemid ve diğer kıvrım diüretikleri Henle kıvrımının çıkan kalın kolunda kalsiyum reabsorpsiyonunu azalttıkları için hiperkalseminin tedavisinde kullanılırlar (bak. 80. Konu). Adıgeçen ilaçlar böbrekten potasyum kaybını artırdıklarından hiperkalseminin tedavisinde de kullanılırlar (bak. 49. Konu).

İdiyopatik kalsiüri'nin tiazidlerle tedavisi: Kıvrım diüretiklerinin aksine tiazidler kalsiyumun tübüllerden reabsorpsiyonunu artırarak itrahını azaltırlar. Bu nedenle hiperkalsiüri'ye bağlı böbrek taşı oluşan hastaların tedavisi için kullanılırlar ve kalsiyum taşı oluşum sıklığını azaltırlar (bak. 80. Konu). Ancak hiperkalsiürili hastada hiperparatiroidizm ve neoplazma gibi hiperkalsemi yapan bir durum varsa tiazidler hiperkalsemiyi kötüleştirirler; bu durumlarda kullanılmamalıdırlar.

Glokom tedavisi ve diğer durumlar: Açık-açılı glokom ve sekonder glokomda göz-içi basıncını düşürmek için, ayrıca dar-açılı glokomda ameliyattan önce, sırasında veya sonra aynı amaçla ağızdan asetazolamid veya diğer karbonik anhidraz inhibitörü ilaçların uygulanması ile uzun veya kısa süreli profilaksi yapılabilir. Göze lokal uygulanan preparatlar'da (dorzolamid ve brinzolamid) gibi vardır; bunlar beta-blokör ilaçlarla tedaviye yeterli yanıt vermeyen olgularda onlarla birlikte ya da beta-blokörlerin kontrindike olduğu glokomlularda kullanılırlar. Mannitol (i.v.) veya gliserol (ağızdan) hipertonik solüsyonları glokom krizi sırasında artmış olan göz-içi basıncı düşürmek için kullanılabilir. Karbonik anhidraz inhibitörleri gibi gliserol, izosorbid ya da mannitol de, **göz içinde yapılacak bazı ameliyatlar**dan önce ve sonra göz-içi basıncını düşürmek amacıyla kısa süre uygulanabilirler.

Diüretiklerin gruba özgü yan tesirleri

Diüretik ilaçların böbrek üzerindeki özgül etkilerinden ve proksimal tübülden salgılanmak suretiyle itrah edilmelerinden ileri gelen diüretik ilaç grubuna özgü yan tesirleri vardır. Bunlar yönünden çeşitli diüretik ilaçlar Tablo 48.3'te karşılaştırılmışlardır. En sık görülen ve sorun yaratan iki yan tesir üzerinden aşağıda ayrıca durulmuştur.

Diüretikler ve hiponatremi gelişmesi: Diüretikler serum sodyum konsantrasyonunu çeşitli mekanizmalarla düşürürler. Sodyum reabsorpsiyonunu azaltarak sodyum kaybını artırırlar; kıvrım diüretikleri ve tiazidler böbreğin dilüe idrar itrah etme yeteneğini zayıflatırlar. Ayrıca diüretiklerin yaptığı hacim deplesyonu, vazopresin salgılanmasını stimüle eder; bu durum

TABLO 48.3
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 kahını gösterirler; ancak hiperlipidemi yönünden fazla incelenmemişlerdir.

böbreğin dilüe idrar yapma yeteneğini daha da kısıtlar. Diğer bir mekanizma vücuttan potasyum kaybı sonucu, intraselüler potasyum yerine kısmen sodyumun geçmesi ve böylece sodyumun kısmen ekstraselüler kompartmandan intraselüler alana kaymasıdır. Diüretik almakta olan hastalar aşırı miktarda su veya dilüe sıvı içerlerse hiponatremi daha da belirginleşir; bundan kaçınmak gerekir.

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** 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.

TABLO 48.4.
Klinik yönden önemli, istenmiyen 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 bak.
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-Tubokürarin-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.

Hipokaleminin tedavisi için potasyum replasmanı çeşitli preparatlarla yapılabilir (bak. 49. Konu).

Tiazidlerin antihipertansif olarak uzun süre kullanılması sonucu gözlenen hiperlipideminin, antihipertansif olarak pek kullanılmayan diğer diüretik ilaçlarla oluşup oluşmadığı kesin olarak belli değildir.

Diüretiklerin diğer ilaçlarla etkileşmeleri: Diüretikler, görece yaygın görülen belirli klinik durumlarda sıklıkla kullanılan ilaçlar olduklarından diğer ilaçlarla etkileşmelerine görece sık rastlanır. Bunlardan klinik önemi olanlar Tablo 53.4'te gösterilmiştir.

Prostaglandin sentez ettiren siklooksijenaz enzimlerini inhibe eden aspirin ve diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), böbrek kan akımını azalttıkları için ve tiazidler ve kıvrım diüretiklerinin prostaglandinler aracılığı ile meydana gelen natriürezisi 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:

- Diamox Tablet (Lederle/Er-Kim): 250 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Diamox Parenteral (Lederle/Er-Kim): 500 mg kuru toz içeren viyal. 1 Viyal/kutu.
- Diazomid (Sanofi-Doğu): 250 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.

b) Dorzolamid müstahzarları:

- Trusopt (MSD): %2'lik oftalmik solüsyon. 5 ml/şişe.
- Cosopt (MSD): %2'lik oftalmik solüsyon (%0.5 timolol maleat ile kombinedir). 5 ml/şişe.

2. TİAZİD GRUBU VEYA TİAZİD-BENZERİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

a) Klorotiazid müstahzarları:

- Tiaril (İ.E.): 500 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu (üretilmiyor).

b) Hidroklorotiazid içerenler:

i) Sadece hidroklorotiazid içerenler:

- Esidrex Tabletten (Novartis, Almanya): 25 mg'lık tablet. 20, 50 ve 100 Tablet/kutu.

ii) Hidroklorotiazid (H) + reserpin + hidralazin içerenler veya politiazid (P) + reserpin (R) içeren (sadece hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar) Adelphan-Esidrex (Novartis) ve Renese-R (Pfizer): (üretilmiyor)

iii) Hidroklorotiazid + Potasyum tutucu diüretik içerenler:

- Bak.: 4 a, 4 b ve 4 c.

c) Klortalidon müstahzarları:

i) Sadece klortalidon içerenler:

- Hygroton 25 (Novartis): 25 mg'lık tablet. 28 Tablet/kutu (üretilmiyor).

ii) Klortalidon (K) + Reserpin (R) içerenler (sadece hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar):

- Regroton (Novartis): 50 mg K + 0.25 mg R içeren tablet. 15 Tablet/kutu (üretilmiyor).

e) İndapamid müstahzarı:

- Bak. 38. Konunun sonu.

3. KIVRIM DİÜRETİĞİ MÜSTAHZARLARI:

a) Furosemid müstahzarları:

- Lasix Tablet (Aventis): 40 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
- Lasix Ampul (Aventis): 20 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Desal (Biofarma): 40 mg'lık tablet. 12 ve 50 Tablet/kutu.
- Lizik (Aksu): 20 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
- Diğerleri: Furomid Tablet ve Ampul (Deva) ve Urex Tablet ve Ampul (Haver).

b) Bumetanid müstahzarları:

- Bumid (Biokem): 1 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.

4. POTASYUM TUTUCU DİÜRETİK MÜSTAHZARLARI:

a) Spironolakton müstahzarları:

i) Sadece spironolakton içerenler:

- Aldactone-A (A. Raif): 25 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Aldactone (A. Raif): 100 mg'lık tablet. 16 Tablet/kutu.

ii) Spironolakton (S) + hidroklorotiazid (H) içerenler:

- Aldactazide (A. Raif): 25 mg S + 25 mg H içeren tablet. 30 Tablet/kutu.
- Aldactazide 50 (A. Raif): 50 mg S ve 50 mg H içeren tablet. 30 Tablet/kutu.

b) Amilorid müstahzarları (kombine):

- Moduretic (MSD): 5 mg amilorid + 50 mg hidroklorotiazid içeren tablet. 20 Tablet/kutu.

c) Triamteren müstahzarları (kombine):

- Triamteril (Deva): 50 mg triamteren + 25 mg hidroklorotazid içeren kapsül. 25 Kapsül/kutu.

5. OSMOTİK DİÜRETİK MÜSTAHZARLARI:

a) Mannitol müstahzarları:

- Mannitol Solüsyonu (Baxter/Eczacıbaşı): % 20'lik mannitol solüsyonu. 500 ml/şişe (kauçuk kapaklı) ve 150 ml/plastik torba.
- Purisole SM Diluted Solution (Fresenius İlaç): %0.54 mannitol ve %2.7 sorbitol içeren mesane yıkama solüsyonu. 3 litrelik poşet/kutu.

49. Konu
SU VE ELEKTROLİT DENGESİ BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

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 •

Kitabın iki ciltten metin kısaltılmaksızın bir cilde indirgenebilmesi için yardımcı bilgi niteliğindeki bu Konu elektronik ortama aktarılmıştır; <www.turyay.com.tr> veb sitesinden erişilebilir.

50. Konu

ASİD-BAZ DENGESİ BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR

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 •

Kitabın iki ciltten metin kısaltılmaksızın bir cilde indirgenebilmesi için yardımcı bilgi niteliğindeki bu Konu elektronik ortama aktarılmıştır; <www.turyay.com.tr> veb sitesinden erişilebilir.

V. BÖLÜM

SOLUNUM SİSTEMİ İLE İLGİLİ BAZI İLAÇLAR

51. KONU ANTİTUSİF İLAÇLAR, EKSPEKTORANLAR, MUKOLİTİK İLAÇLAR ve SURFAKTANLAR, 689
52. KONU BRONKODİLATÖR İLAÇLAR ve DİĞER ANTİASTMATİK İLAÇLAR, 699
53. KONU OKSİJEN ve DİĞER TEDAVİ GAZLARI, 720

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. Ekspektolar • 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 ve 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 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 ikinci 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, larinks, trakea, karina ve büyük bronşların mukozasıdır. Solunum ağacının daha derin (yani alveollere yakın) 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 dilüe (0.1-100 μM) solüsyonunun aerosolu, hava yolu mukozasındaki aferent C lifi uçlarında nöron membranı içine yerleşmiş vaniloid reseptörlerinin katyon kanallarını açarak ve bu uçlardan P maddesi, nörokinin A ve B gibi nöromediyatörleri salıvererek öksürük refleksini tetikler. Distile suyun veya sitrik asidin (1-1000mM) 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) koordineli bir şekilde çalıştırılmasını sağlar. Öksürük merkezindeki nöronlar solunum merkezinin mutad kimyasal stimülanları olan CO_2 ve pH'ye duyarlı değildir.

Opioid (morfin-benzeri) ilaçlar öksürük merkezi üzerinde belirgin inhibisyon yaparlar. Buradaki nöronlarda bu ilaçların yaptığı inhibisyona **opioid reseptörler** aracılık eder. Ancak sözkonusu nöronlarda μ reseptörleri yanında, opioid reseptörlerin 3 klasik tipi (bak. 54. Konu) dışında kalan "öksürü kesici" (cough supressant) tipteki, varlıkları tartışmalı olan hipotetik reseptörler de bulunur. Öksürük-kesici tipteki reseptörlerin iki önemli özelliği morfin antagonisti nalokson ile bloke edilmemeleri ve diğer opioid reseptör tiplerine göre daha az stereoselektif olmaları ve bu nedenle hem dekstro izomeri ve hem de levo izomeri ilaçlar tarafından önemli ölçüde aktive edilmeleridir. Oysaki morfinin analjezik etkisinde rol oynayan μ reseptörleri, 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 (bak. s. 1567). Öksürük tedavisinde genel ilke ona neden olan primer hastalığın tedavisidir (üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarının antimikrobik tedavisi gibi). Bol balgam çıkarmanın eşlik ettiği produktif 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 artırdığı 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, öksürük tedavisinde yardımcı olarak bronkodilatör ilaçların kullanılmasının temelini 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, yani 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 (bak. 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 öksürüğe neden olabilirler.

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 yani hastalardaki öksürüğü geçirme bakımından denenmeleri çoğu için, eskiden beri kullanıldığından dolayı pek yapılmamıştır. Sentetik ilaçlardan bazılarının plasebodan daha etkili olduğu yeterince kanıtlanmamıştır. Deneysel değerlendirme yöntemlerine Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir. Ayrıca konu ile ilgili yeni bir referansa bakılabilir (Morice ve dig., 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 deprese ederler. Bazıları bu etkiyi solunum merkezinde belirgin bir depresyon yapmadan oluştururlar. Genellikle bu hipotetik yapı, ilaçların depresyon yapıcı etkisine solunum merkezinden daha duyarlıdır. İyi bir antitusif ilaç, akciğerin ventilasyonunu bozmaksızın öksürüğü deprese edebilmelidir.

(ii) Spazmolitik etki sonucu akciğerlerdeki öksürük reseptörlerinin duyarlığının azaltılması: Periferik etkili ilaçların bir grubu, spazmolitik etkileri nedeniyle, akciğerlerde öksürükle ilgili duyusal reseptörlerin duyarlığını dolaylı bir şekilde azaltırlar. Yukarı belirtildiği gibi öksürüğe, refleks olarak gelişen bronkokonstriksiyon eşlik eder ve bu olay akciğerlerde, öksürük reseptörlerinin duyarlığının artmasına yol açar. Beta-mimetik ilaçlar ve ipratropium gibi bronkodilatörler ve diğer spazmolitik etkili ilaçlar refleks bronkokonstriksiyonu gidermeleri nedeniyle öksürük refleksini bir ölçüde deprese edebilirler.

(iii) Periferik yani akciğer ve diğer yerlerdeki aferent sinir uçlarının inhibisyonu: Bazı antitusif ilaçlar sistemik olarak uygulanabilen lokal anestezik ilaçlardır. Bunların tipik bir örneği benzonatat'tır; ağız yolundan alınıp absorbe edildikten sonra akciğerlerdeki streç reseptörlerinin ve olasılıkla diğer duyusal reseptörlerin, lokal anes-

tezik 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 uygulanmasında öksürüğü suprese eder; bunun bir örneği tanısal ve terapötik endotrakeal girişimler sırasında trakea mukozasına lokal anestezik solüsyonu püskürtülmesidir.

(iv) Öksürük refleks yayına ait aferent sinir yolağında sinaptik aşırının zayıflatılması: Afferent C liflerinin santral uçlarında P maddesi, nörokinin A ve B gibi nörotransmiterlerin salıverilmesini inhibe eden opioidlerin ve muhtemelen bu uçlardan veya daha ötedeki nöronların uçlarından nörotransmiter salıverilmesini inhibe eden presinaptik $GABA_B$ reseptörlerinin agonisti olan maddelerin (klonazepam ve baklofen gibi) bu şekilde etkileri vardır. Yeni bir öksürük ilacı olan levodropropizin, hava yolu mukozasındaki afferent C sinir liflerinden nöropeptid salıverilmesini inhibe ederek bu liflerin öksürük yapıcı uyarılara duyarlığını azaltır.

Antitusif ilaçlar opioidler ve diğer ilaçlar (non-opioidler) diye iki gruba ayrılırlar.

1. OPİOİDLER

Morfin ve benzeri bazı narkotik analjeziklerin (opioidlerin) güçlü antitusif etkileri vardır; 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. Morfin'in bu şekilde metillenmesi onun analjezik etkisini ve bağımlılık yapıcı (öforizan) etkinliğini önemli ölçüde azaltır, fakat antitusif etkinliğini fazla zayıflatmaz. Kodein afyon (opyum) içinde aşağı yukarı % 0.5 oranında doğal olarak bulunur. Haşhaş kapsülünden veya afyondan ekstraksiyonla elde edilir veya morfinin metillenmesi ile yarı-sentez suretiyle yapılır. Kontrola tabidir (ikinci listede, bak. 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 (bak. 64. Konu). **Analjezik etkisi** μ reseptörleri üzerinden olur; öksürük kesici etkisinde ise μ reseptörlerden çok öksürük-kesici reseptörler de rol oynarlar. Antitusif etkisi analjezi yapmak için gereken dozdan daha düşük dozlarda ortaya çıkar. Dekstro izomerinin analjezik etkinliği yoktur. Toksik dozlarda kodein solunum merkezini deprese edebilir; bu olay akut kodein intoksikasyonda ölüm nedenini teşkil eder. Nalokson injeksiyonu kodein'in öksürük kesici etkisi dışında, bütün spesifik etkilerini tam olarak antagonize eder. Kodein gastrointestinal motiliteyi ve barsak mukozasının sıvı salgılamasını inhibe ederek **konstipasyon** yapar. Bu nedenle kodein **antidiyarelik** 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 (bak. 13. Konu). Bu metabolitler ve değişmemiş kodein; glüküronik asid konjügatı şeklinde idrarla atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 3-4 saattir. Genetik bozukluğu olan az sayıda kişilerde kodein'in O-demetilasyonla morfine dönüşümü olmaz; analjezik etkinliği önemli ölçüde azalır.

Konstipasyon, sedasyon ve uyuşukluk hali kodein alanlarda nisbeten 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 bir 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 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 kodeini yavaş salıverildiğinden 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.

* Opyum (afyon)'dan elde edilen morfin, kodein ve bunların yarı-sentetik türevlerine opiyatlar adı verilir.

Dionin

Dionin, morfinin yarı-sentetik bir türevidir. Kimyası 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. Narkotik analjezik bir ilaç olan levorfanol'un D-şekli olan dekstrorfan'ın metoksi türevidir. D-stereoizomer olması ve diğer yapısal özellikleri nedeniyle, klasik opioid reseptörlerine afinitesi düşüktür. Mü reseptörleri etkilemediğinden analjezik etki yapmaz. Öksürük-kesici (cough-supressant) tipi reseptörleri etkileyerek öksürük merkezini inhibe 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 yaparlar; fakat dekstrometorfanın, kodeinden farklı olarak analjezik ve konstipan etkisi yoktur. Mukozayı kurutmaz ve siliyumların hareketini bozmaz, solunum merkezini, yüksek dozları hariç, deprese etmez. İlaç bağımlılığı yapma potansiyeli çok düşüktür; uluslararası kontrol dışında tutulmuştur. Ancak tek başına dekstrometorfan içeren preparatlar Türkiye'de halen yeşil reçete kapsamındadır. Nadir olarak suistimal edildiği 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 opiyattır. Kimyaca morfoliniletilmorfin'dir. Folkodin'in 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 (bak. 7. Baskı 2. Cilt, s. 1556). Türkiyede preparatları pazarlanmamıştır.

Klonazepam: Antiepileptik olarak kullanılan bir benzodiazepin türevidir; opioid değildir (bak. 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 klofedianol spazmolitik etki yanında öksürük merkezi üzerinde inhibitör etkiye de sahiptirler.

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 mutad 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 reflek-

sini kısmen santral ve kısmen de periferik spazmolitik ve lokal anestezik etkileri ile suprese eder. 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. 50 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.

İsoaminil: Benzenasetonitril türeyidir; yapıca metadona benzer. Baz şekli veya sitrat ya da siklamat tuzu kullanılır. Öksürük refleksini bronkodilatör etkisi ile suprese eder. 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, fakat nitril grubu içermez. Öksürüğü suprese edici 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 edisilat** 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; paraaminobenzoik asid esteridir. Sistemik alındığında akciğerlerdeki aferent sinir uçlarında ve öksürük refleksini tetikleyen reseptörlerde 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, bromheksin ve ambroksol) ise ağızdan sistemik olarak verilen veya inhalasyon suretiyle lokal uygulanan (asetilsistein) ve genellikle proteolitik etkileriyle balgamı fazla yumuşatan ilaçlardır.

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 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. Kombine öksürük müstahzarlarının içinde bulunan antihistaminik ilaçların (klorfeniramin ve mepiramin gibi), antikolinerjik yan tesirleri 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 (İpekakuanha)

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 (bak. 30. Konu). İpeka preparatları, içindeki bu alkaloidlerden dolayı, ufak dozlarda ekspektoran ve yüksek dozda verildiklerinde 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 **kusturucu** olarak kullanılır (bak. 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. Yüksek dozda bulantı, kusma ve uyuşukluğa neden olabilir ve santral kas gevşetici etkisi de vardır. 12 yaşmdan küçüklerde kullanılması tavsiye edilmez. Bu ilacı alanlarda idrarda 5-HİAA ve VMA testleri yanlış pozitif sonuç verir.

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 verilir. Alveol çeperindeki tip 2 pnömositler tarafından salgılanan doğal surfaktan maddenin yapımını ve salgılanmasını stimüle eder. Bu özelliğinin anlaşılması

TABLO 51.1 Antitusif ilaçlardan bazılarının dozları[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.

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

Tuz ekspektoranlar içinde en fazla kullanılan **iyodürler** (özellikle potasyum iyodür)'dür. İyodürler **öksürük şurubu** içinde alınabilecekleri gibi **doymuş potasyum iyodür solüsyonu** şeklinde günde 3-4 kez 1 ml dozunda da ağızdan kullanılabilirler. **İyodlanmış gliserin** de bazı ülkelerde ekspektoran olarak günde 4 kez 50mg dozunda ağızdan kullanılır. İyodürlerin **akut yan tesirleri** arasında en sık görülenler 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, uykusuzluk, başağrısı, Parkinsonizm ve impotens gibi yan tesirlere neden olabilirler. Fötusta tiroidin gelişmesini bozdukları için **gebelere verilmemelidirler**.

Amonyum klorür ve amonyum asetat ağızdan 4 saatte bir verilirler. 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 (bak. 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. % 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 iki ilaç N-asetilsistein ve S-karboksimetilsistein'dir. Tripsin, kimotripsin ve benzer enzimler de mukolitik etki yaparlar; fakat sakıncaları nedeniyle bu amaçla kullanılmazlar.

Asetilsistein

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 **trakeaya instilasyon** suretiyle, lokal olarak da kullanılır. Bu tür uygulama sistik fibroziste gerekebilir. Duruma göre bu uygulama günde 3-4 kez tekrar edilebilir. Sıvıklaşıp atılabilir hale gelen fazla miktardaki balgamın pompa ile trakeadan emilmesi gerekebilir. 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 ve gebelerde kullanılmamalıdır.

Asetilsistein karaciğer hücrelerinde glutatyonun rejenerasyonunu artırdığından asetaminofen zehirlenmesinde i.v. infüzyon ve injeksiyon suretiyle veya ağızdan antidot olarak da kullanılır (bak. 14. Konu).

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.

Metilsistein: Farmakolojik özellikleri önceki ilaça benzer; ağızdan günde 3-4 kez 100-200 mg 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 transalveoler basınç altında alveol çeperinin yapışmasını ve boşluğun kapanmasını önler.

Doğal surfaktan prekürsörleri, alveolü çevreleyen yassı epitel hücreleri arasına yerleşmiş tip 2 pnömositlerden, **lameller cisimcikler** adlı depo organellerinin parsiyel ekzositozla lipid filmi altına salgılanması sonucu hücre dışına çıkarlar. Orada bu cisimciklerden türeyen **tübüler myelin**den ibaret bir ağ içine geçerler. Surfaktanı oluşturan lipidler, tübüler myelin içinden çevrede bulunan sürfaktan protein B ve C (SP-B ve SP-C) adlı iki hidrofobik protein aracılığı ile, alveolün surfaktan tabakası içine transfer edilerek oraya yerleştirilirler. Hiperventilasyon sonucu veya beta-adrenerjik agonistler tarafından, adıgeçen hücrelerden surfaktan salgılanması artırılır. Film içindeki surfaktan lipidin ana ögesi **dipalmitoyilfosfatidilkolin** (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. Lipid olarak DPFK ve az miktarda palmitik asid ve tripalmitin (ortalama 25 mg/ml toplam fosfolipid) ve 1 mg/ml'den az konsantrasyonda protein (SP-B ve SP-C) içerir. Diğer preparat **kolfoseril palmitat (Exosurf)**'tür. Surfaktan preparatları endotrakeal intübasyon yapılmış prematürelerde **sadece endotrakeal olarak** 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. Erişkinlerin ASSS'sinde, bazı pnömoni şekillerinde ve akut astma krizinde denenmektedirler. 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 doğum 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 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:

- Neokodin (Şanlı): 20 mg kodein fosfat + 10 mg dionin içeren tablet. 15 Tablet/kutu.
- Fenekodin Tablet (Adeka): Önceki gibi.

b) Kodein ± ekspektoran ± bronkodilatör ± diğer ilaç içerenler:

- Benzoleks Şurup (Sanofi-Doğu): Bir ölçekte (5 ml'de) 8 mg feniltoloksamin dihidrojen sitrat[2]. 50 mg gaifenezin[1], 53.5 mg sodyum sitrat ve 58 mg amonyum klorür içeren şurup. 50 ml/şişe.
- Corex Öksürük Şurubu (Pfizer): Bir ölçekte (4 ml), 10 mg kodein fosfat, 5 mg efedrin hkl[3], 150 mg sodyum sitrat ve 4 mg klorfeniramin maleat[2] içeren şurup. 100 ml/şişe.

- Efetal Tablet (Atabay): 26.7 mg kodein fosfat + 15 mg efedrin içeren tablet. 15 Tablet/kutu.
- Kodis (Deva): 5 ml'de 10 mg kodein fosfat, 100 mg gaifenezin, 100 mg sodyum sitrat, 12 mg efedrin hkl ve 1 mg klorfeniramin maleat[2] içeren şurup. 100 ml/şişe.
- İpekod Draje (İlsan): 30 mg kodein fosfat, 150 mg terpin hidrat, 30 mg efedrin. hkl[3] ve 10 mg difenhidramin içeren draje. 12 Draje/kutu.
- İpekod Şurup (İlsan): Bir ölçekte (4 ml), 10 mg kodein fosfat, 150 mg sodyum sitrat, 5 mg efedrin hkl[3] ve 4 mg klorfeniramin maleat[2] içeren şurup. 100 ml/şişe.

2. DEKSTROMETORFAN MÜSTAHZARLARI:

a) Sadece dekstrometorfan hbr içerenler (halen üretilmiyor)

b) Dekstrometorfan ± ekspektoran ± bronkodilatör ± diğer ilaç içerenler:

- Benical (Roche): 5 ml'de (bir ölçekte) 10 mg dekstrometorfan hbr, 20 mg psödoefedrin hkl[3] ve 2 mg klorfeniramin maleat[2] içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Actidem (GlaxoSmithKline): 5 ml'de (bir ölçekte) 10 mg dekstrometorfan hkl, 30 mg psödoefedrin hkl[3] ve 1.25 mg triprolidin hkl[2] içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Efetal Şurup (Atabay): 5 ml'de 15 mg dekstrometorfan hbr, 100 mg gaifenezin, 10 mg efedrin hkl[3], 100 mg sodyum sitrat ve 50 mg sitrik asid içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Deksan Draje (Deva): 10 mg dekstrometorfan hbr, 5 mg fenilefrin hkl[3], 1 mg klorfeniramin maleat[2], 200 mg asetaminofen[4] ve 50 mg C vitamini içeren draje. 20 Draje/kutu (üretilmiyor).
- Deksan Şurup (Deva): 5 ml'de 15 mg dekstrometorfan hbr, 5 mg fenilefrin hkl[3], 2 mg klorfeniramin maleat[2] ve 300 mg asetaminofen[4] içeren şurup. 100 ml/şişe.

3. LEVODROPROPİZİN MÜSTAHZARLARI:

- Levotus Şurup (Pfizer): Beş ml'de 30 mg levodropropizin içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Levopront (A.İbrahim): Yukarıdaki gibi.

4. DİFENHİDRAMİN VE DİĞER ANTİHİSTAMİNİK MÜSTAHZARLARI:

a) Sadece difenhidramin içerenler:

- Benadryl Capsules (Eczacıbaşı): 25 mg'lık kapsül. 50 Kapsül/kutu (yapılmıyor).
- Benadryl Elixir (Eczacıbaşı): 4 ml'de 10 mg difenhidramin hkl içeren eliksir. 100 ml/şişe.

b) Difenhidramin + ekspektoran içerenler:

- Benylin Şurup (Eczacıbaşı): 5 ml'de 14 mg difenhidramin hkl, 135 mg amonyum klorür ve 57 mg sodyum sitrat içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Tuseptil Sirop (Münir Şahin): 5 ml'de 15 mg difenhidramin hkl, 100 mg gaifenezin, 100 mg sodyum sitrat ve 7.5 mg fenilpropanolamin hkl[3] içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Hydrillin Compound Öksürük Şurubu (A. Raif): 4 ml'de 8 mg difenhidramin, 30 mg amonyum klorür ve 32 mg aminofilin içeren şurup. 100 ml/şişe.

c) Diğerleri:

- Artu (Günsa): 5 ml'de 5 mg prometazin hkl[2], 5 mg efedrin hkl, 175 mg tiokol ve 50 mg sodyum benzoat içeren şurup. 100 ml/şişe.

5. İZOAMİNİL MÜSTAHZARLARI:

- Peracon Draje (Dr. F. Frik): 40 mg'lik draje. 20 Draje/kutu.
- Peracon Damla (Dr. F. Frik): 1 ml (20 damla) 'da 50 mg izoaminil içeren oral solüsyon. 15 ml/şişe.
- Peracon Şurup (Dr. F. Frik): 5 ml'de 40 mg izoaminil içeren şurup. 100 ml/şişe.

6. KLOBUTİNOL MÜSTAHZARLARI:

- Silomat Draje, Damla ve Ampul (Biotek): 40 mg'lık draje (üretilmiyor).

7. OKSOLAMİN MÜSTAHZARLARI:

- Perebron (Santa Farma): 5 ml'de 50 mg oksolamin fosfat içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Fenko (Drifen): 5 ml'de 62.5 mg oksolamin fosfat içeren şurup, 125 ml/şişe.
- Forza (Ali Raif): 100 mg oksolamin, 250 mg parasetamol (analjezik), 2 mg klorfeniramin (antihistaminik) ve 12.5 mg fenilpropanolamin (vazokonstriktör) içeren tablet. 30 Tablet/kutu.

8. KARBETAPENTAN SİTRAT MÜSTAHZARLARI:

- Gayaben (Bilim): 15 ml'de 25 mg karbetapentan sitrat, 30 mg difenhidramin hkl, 300 mg sodyum benzoat ve 400 mg tiokol içeren şurup. 150 ml/şişe.

9. DİBUNAT MÜSTAHZARLARI:

- Bebeko (En): 4 ml'de 9 mg sodyum dibunat, 75 mg sodyum benzoat, 3 mg klorfeniramin maleat[2] ve 45 mg asetaminofen[4] içeren şurup. 150 ml/şişe.

10. BUTAMİRAT SİTRAT MÜSTAHZARLARI:

- Sinecod Depo Tablet (Novartis): 50 mg'lık draje. 10 Draje/kutu.
- Sinecod Şurup (Novartis): 15 ml'de 6 mg butamirat sitrat içeren şurup. 150 ml/şişe.

B. ANTİTUSİFSİZ EKSPEKTORAN İLAÇ VEYA EKSPEKTORAN + BRONKODİLATÖR İLAÇ KOMBİNASYONU MÜSTAHZARLARI

1. TEK BAŞINA EKSPEKTORAN İÇEREN MÜSTAHZARLAR:

a) İpeka Şurup (İdeal): Türk Farmakopesi 1974'e göre hazırlanan ipeka şurubu. 100 ml/şişe.

b) Brombeksin müstahzarları:

- Bromek Tablet (Koçak): 8 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
- Bromek Şurup (Koçak): 5 ml'de (bir ölçekte) 4 mg ilaç içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Viskol Tablet (Liba): 8 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.

c) Ambroksol müstahzarları:

- Broksol (Tems): 5 ml'de (bir ölçekte) 30 mg ilaç içeren şurup. 150 ml/şişe.

1. Gaifenezin = Gliseril gayakolat. 2. Antihistaminik 3. Sistemik dekonjestan (vazokonstriktör). 4. Analjezik.

- Fluibron (Santa Farma): 5 ml'de (bir ölçekte) 30 mg ilaç içeren şurup. 150 ml/şişe.
- Sekrol Şurup (Bilim): 5 ml'de (bir ölçekte) 30 mg ilaç içeren şurup. 150 ml/şişe.

2. EKSPEKTORAN ± BRONKODİLATÖR ± DİĞER İLAÇ İÇERENLER:

- Antibexin (Fako): 5 ml'de 65 mg sodyum sitrat, 175 mg tiokol, 15 mg feniramin maleat[2] ve 5 mg efedrin hkl[3] içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Brodil (A.İbrahim): 5 ml'de, 133.3 mg potasyum iyodür, 100 mg gaifenezin ve 6.6 mg efedrin hkl[3] içeren şurup. 150 ml/şişe.
- Eupnase (Bilim): 5 ml'de 167 mg potasyum iyodür, 50 mg gaifenezin ve 8.3 mg efedrin hkl içeren şurup. 150 ml/şişe.
- Kofilin (M. Nevzat): 15 ml'de 90 mg gaifenezin ve 150 mg teofilin içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Sedeks (İE): 5 ml'de (bir ölçekte) 100 mg potasyum iyodür, 50 mg gaifenezin ve 25 mg aminofilin içeren şurup. 150 ml/şişe.
- Teofedrin Şurup (Akdeniz): 5 ml'de 30 mg teofilin, 5 mg efedrin hkl[3] ve 25 mg gliseril gayakolat içeren pediyatrik şurup. 150 ml/şişe.

C. MUKOLİTİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI

1. ASETİLSİSTEİN MÜSTAHZARLARI:

- Asist Kapsül, Şurup, Ped. Şurup (Arsan): 200 mg'lık kapsül, 300 mg/5 ml'lik şurup ve 200 mg/5ml'lik pediyatrik şurup. Sırasıyla 30 kapsül/kutu, 150 ml/şişe ve 100 ml/şişe.
- Asist Ampul (H. Arsan): 500 mg/5 ml'lik ampul, 5 veya 10 ampul/kutu (parasetamol zehirlenmesinde antidot)
- Acetylcystein 600 Trom Ef. Tablet (Adeka): 600 mg'lık efervesan tablet. 10 Tablet/kutu.
- Oxxa (Toprak): 200 mg'lık kapsül ve 5 ml'de (bir ölçekte) 200 mg ilaç içeren şurup. 30 Kapsül/kutu ve 150 ml/şişe.

2. KARBOSİSTEİN MÜSTAHZARLARI:

- Mukotik Tablet ve Fort Tablet (Koçak): Sırasıyla 250 mg ve 375 mg ilaç içeren tabletler. 50 Tablet/kutu (ikisi de).
- Mukotik Şurup (Koçak): 5 ml'de (bir ölçekte) 250 mg ilaç içeren şurup. 80 ml/şişe.
- Mukotik Bebeşurup (Koçak): 5 ml'de 125 mg ilaç içeren pediyatrik şurup 100 ml/şişe.
- Mucocis Şurup ve Pediatric Şurup (Drogsan): Yukarıdakiler gibi.

D. SURFAKTAN MÜSTAHZARLARI

- Survanta (Abbott): 25 mg/ml toplam fosfolipid ve yardımcı etkin maddeleri (beraktant) içeren 8 ml steril süspansiyon. 1 Viyal/kutu (intubasyon borusu içinden kateterle girilerek sadece endotrakeal uygulanır).
- Exosurf Neonatal (GlaxoSmithKline): 108 mg kolfoseril palmitat içeren viyal. 1 Viyal/kutu (+8 ml çözücü ve endotrakeal tüp) (yukarıdaki gibi uygulanır).
- Alveofact (Boehringer Ingelheim): 50 mg toplam fosfolipid içeren viyal. 1 Viyal/kutu. (yukarıdaki gibi uygulanır).

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 lümeninde 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. Bronş düz kaslarının primer olarak hiperreaktif oluşu ile kendini gösteren bu hastalığın bazı toplumlarda % 5-7 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Patojenezi ve klinik özellikleri aşağıda kısaca belirtilmiştir. Akciğer fonksiyon testlerinden, astmalının hava yolundaki tıkanıklığın ve yapılan tedavinin başarısının ölçülüp değerlendirilmesi için en sık kullanılanı ve en kolay yapılabileni, doruk ekspiratuvar akım hızı (PEF veya PEFR, peak expiratory flow rate) testidir. Daha geliştirilmiş testlerle ölçülen bir saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV_1, forced expiratory volume in one second), doruk ekspiratuvar akış hızı (peak expiratory flow rate) ve zorlu vital kapasite (FVC, forced vital capacity) değerleri de sözkonusu yönden yararlıdırlar.

BRONŞİYAL ASTMANIN PATOJENEZİ

Bronşiyal astma ve bronkodilatörlerin kullanıldığı diğer durumlar: Bronşiyal astma, hava yollarının başka bir hastalığa bağlı olmayan (primer) reversibl bronkospazmının neden olduğu zamana ve hastaya göre değişen derecede tıkanması halidir; bronkospazm havayolu mukozasındaki **iltihabi infiltrasyon zemini** üzerinde gelişir ve ona, miktarca ve viskozitece artmış mukus salgılanması ve mukoza ödemi eşlik eder. Hastalık, anatomopatolojik görünüşü ile **kronik epitel-dökücü ("desquamating") eozinofilik bronşit** şeklinde tanımlanabilir. Buna **ek olarak** subbazal membranda kalınlaşma, epitel tabakasının bütünlüğünün bozulması, bronş lümeninin mukusla dolması ve hastalığın ağır şeklinde, bronş düz kaslarında hipertrofi ve hiperplazi ve mukus salgılayan goblet hücrelerinde hiperplazi görülür.

Hava yollarının tıkanması, olguların yaklaşık 1/3'ünde alerjiye bağlı spazmdan ileri gelir. Geri kalanlarda ise bronş düz kasları, ilkindekilerde olduğu gibi, hiperreaktif durumdadır ve alerjenik olmayan çeşitli **özgül-olmayan etkenler** bronkospazmı artırarak epizodik soluma güçlüğü yaparlar.

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. alerjik hastalık öyküsü ve alerjik zeminle ilgili 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,** düz kasların büzülmesi sonucu hava yolu kalibresinin azalması, bronş çeperinin ödemi ve iltihabi infiltrasyonu ve koyu (visköz) yapışkan mukus salgılanmasıdır. 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 arasında 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 hava yollarının çeşitli uyaranlara karşı **hiperreaktivite (aşırı yanıt**

verirlik) göstermesidir; başka bir deyişle solunum yolu infeksiyonları (özellikle viral infeksiyonlar), ekzersiz, emosyonel değişiklikler, ozon, kükürt dioksid ve benzeri tahriş edici gazların veya sisin inhalasyonu, aspirin veya beta-blokör ilaç alınması ve duyarlı kılınmış kişilerde ev tozu, polen ve benzeri alerjenlere maruz kalma gibi **normal kimselerin havayolunu etkilemediği gözüken uyaranlarla,** astmalıda bronşlar ve bronşiyollerde belirgin derecede bir büzülme yapması ve akut havayolu tıkanması semptomları olan hışırtı, göğüste sıkışma ve nefes darlığı yapmasıdır. Bu nedenle 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.

Amfizem ve kronik bronşit gibi kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında, bronkodilatör ilaçlar, hava yollarının artmış olan rezistansını ya hiç etkilemezler veya ufak çapta etkileyebilirler. Çünkü bu hastalıklarda bronş ve bronşiyoller, elastik dokunun yıkımı, kronik iltihap dokusuyla işgali ve fibrozis nedeniyle, esas olarak irreversibl bir şekilde tıkanmışlardır. Astmadaki durumun aksine, bu durumlarda reversibl bronkospazmın direnç artmasına katkısı hiçtir veya kısıtlı derecededir.

Bronkodilatörler, bundan önceki konuda belirtildiği gibi, akut solunum yolları infeksiyonlarında bronşiyolleri genişleterek öksürük refleksini hafifletebilirler ve bu durumda antitusif ilaçlarla birlikte kullanılabilirler.

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 yanıt**tır. Devam süresi 30 dakika ile iki saat arasındadır. İkinci faz **geç astmatik yanıt**tır 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 farklı**dır. Şöyle ki: (i) Beta-agonistler sadece erken cevaba eşlik eden bronkokonstriksiyonun gelişmesini önlerler ve ortaya çıkmışsa düzeltirler. (ii) Kromolin sodyum hem erken ve hem de geç cevabı 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.

Astmanın patojenezi: Bronşlarda düz kaslar, salgı bezleri ve damar yatağını kapsayan hiperreaktifliğin altında, son görüşlere göre, bronş çeperi ve onu innerve eden gangliyonlar ve aferent sinir lifleri düzeyinde gelişen immün ve nöral mekanizmaların etkileşmesine bağlı bir **inflamasyon** yatar. Bu inflamasyonun iki temel ögesi **Th-2 tipi T lenfositler** ve özellikle **eozinofil lökositler**dir. Bu hücreler, ayrıca makrofajlar ve bronş çeperindeki mast hücreleri salgıladıkları **lokal hormonlar (otakoidler)** olan sitokinler (1 den 18'e kadar numaralanan çeşitli interlökinler gibi), kemokinler (kemoatraktan sitokinler), interferonlar (interferon-gama gibi), büyüme faktörleri ve koloni stimüle edici faktörler aracılığı ile iltihabı yönlendirirler. Protein yapılı bu iltihap mediyatörlerinden bazıları iltihap hücrelerindeki belirli genlerin körükleyici bölgesine bağlanarak hücrenin **transkripsiyon faktörlerini (TF'lerini)** aktive ederler; böylece iltihap dokusunun gelişmesini sağlarlar. Astmada bronş çeperindeki iltihapta rol oynayan **TF'ler** nükleer-faktör-kapa B (NF-KB), aktivatör protein-1 (AP-1), siklik AMP yanıt elementi bağlayan protein (CREB), aktive edilmiş T hücresi nükleer faktörü ve sinyal transdüklemeyle aktive edilen transkripsiyon (STAT) faktörleridir. Bu TF'ler, iltihap hücrelerinin sayılan inflamatuvar sitokinlerini, kemokinlerini, adezyon moleküllerini (AM'lerini) ve iltihabı başlatıp sürdüren diğer proteinleri kodlayan **genleri** çalıştırırlar. **Kemokinlerin başkaları,** eotaksin 1, onun homologları olan eotaksin 2 ve 3, RANTES ("regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted" gibi uzun bir adı olan proinflamatuvar madde) ve MCP'ler (monosit kemotaktik proteinler)'dir. Bu kemokinler eozinofiller, onların ön şekilleri, Th2 tipi T lenfositler, bazofil lökositler ve mast hücreleri gibi iltihap hücrelerinin yüzeyindeki **tek bir reseptör türüne (CCR3 reseptörlerine)** 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 proinflamatuvar otakoidleri salgılatma) gibi başka önemli işlevleri de vardır. Bütün bu lokal hormonlar ve faktörlerin üretimi ve etkinlikleri ile onların bir kısmının etkisine aracılık eden CCR3 reseptörlerini hastanın yararına olacak şekilde **değiştirmeye yönelik yeni ilaçların,** monoklonal antikorların, antagonistlerin ve "antisense" oligonukleotidlerin **astmanın özgül tedavisi için** geliştirilmesi konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Belirli sitokinler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indüklemek suretiyle iltihap hücrelerinin kapiler endoteline yapışmasını ve onların dolaşan kandan bronş çeperine ve lümen içine migrasyonunu sağlarlar. **Adezyon moleküller**inin 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 geçmesi için onların yüzeyine bağlı olan β_1 **integrin** (çok geç antijen-4/very late antigen-4, VLA-4 gibi) **ve β_2 integrin moleküller**inin 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.

Astma oluşmasında, **farelerdeki astma modelleri**ne dayanarak, iltihap dokusunda tip1 yardım-edici (helper) T lenfositleri (Th-1) ile tip 2 yardım-edici T lenfositleri (Th-2) arasındaki dengenin bozulmasının rol oynadığı ileri sürülmüştür (Busse ve Lemanske, 2001). Th-1 lenfositleri salgıladıkları interferon-gama aracılığı ile IgE sentezini ve prekürsör hücrelerin olgun Th-1 lenfositlere (kendilerine) dönüşmesini artırarak iltihabı

teşvik ederler. Th-2 lenfositlerine dönüşmeyi inhibe ederler. Bu duruma göre Th-1'ler **koruyucu immünite** sağlarlar. Denge bozulması; Th-1 lenfositlerin etkinliğinin azalması (daha az interferon-gama salgılanması) ve onun baskıladığı Th-2 lenfositlerin baskıdan kurtularak proinflamatuvar sitokinleri daha fazla salgılamaları şeklinde kendini gösterir. Ancak interferon-gama'nin iltihabı artırıcı etkilerinin bulunması bu varsayıma gölge düşürür.

Yukarıda belirtilen immün mekanizmalar aracılığı ile salgılanan **sitokinler,** bronş çeperindeki aferent sinir uçlarından doğrudan doğruya veya akson reflekslerini tetikleyerek, iltihabı artırıcı (proinflamatuvar) nöropeptidler (peptid nöromediyatörler) olan **taşikininlerin 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 (bak. 90 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. Antijenik uyarıcılar yanında, antijenik-olmayan irritanların da mast hücreleri ve iltihap hücrelerini stimüle ederek yukarıda açıklanan olay zincirini meydana getirmeleri mümkündür.

P maddesi etkisine aracılık eden NK_1 reseptörlerin antagonisti CP96345 ve nörokinin A'nin etkisine aracılık eden NK_2 reseptörlerinin antagonisti SR48968 maddeleri, adıgeçen bitkisel maddelerin yaptığı büzülmeyi önlerler. **Nörokinin A,** insan havayollarının çok güçlü bir büzücüsüdür ve kolinerjik aşırımı güçlendirir. **P maddesi,** vazodilatördür, mikrovasküla-türden plazma sıvısının sızmasını artırır ve submukozal bezlerle epiteliyal "goblet" hücrelerinden mukus salgılanmasını artırır. **CGRP,** güçlü ve uzun etkili bir vazodilatördür. Bu taşikininler, lokal mukoza immünitesinin düzenlenmesine katkıda bulunurlar.

İmmün sistemle nöral sistem arasındaki etkileşme yukarıda değinildiği gibi iki yönlüdür; onun için yukarıda açıklanana göre ters yönde de meydana gelir. Şöyle ki çeşitli deneysel incelemeler,sinir stimülasyonunun; mast hücresi ve iltihaba katkıda bulunan diğer immün sistem hücrelerinin büyümesini çabuklaştırdığını ve otakoid salıverilmesini artırdığını veya azalttığını göstermiştir. Dolayısıyla bronş çeperinde patolojik nitelikte bir sinirsel irritabilite gelişmesi, bu arada sempatik ve parasempatik sinir tonusu arasındaki dengenin bozulması astma krizine yol açabilir. Mast hücrelerinde varolan beta-adrenerjik ve muskarinik reseptörlerin otakoid salıverilmesi üzerindeki zıt etkisi gözönüne alınırsa, **sempatik/parasempatik dengenin,** bronş lumenini, sadece direkt motor etki ile değil, fakat histamininin ve özellikle diğer lokal hormonların bu hücrelerden salıverilmesinin artırılması veya azaltılması ile de etkileyebileceği düşünülebilir.

Mast hücresi, eozinofil lökosit ve diğer iltihap hücrelerinden ve trombositlerden patolojik durumlarda salıverilen lokal hormonlar bronş çeperinde sinir uçlarına ilave olarak bronş ve damar düz kasları ve salgı bezi hücreleri gibi efektör hücreleri direkt olarak da etkilerler. Şöyle ki bu otakoidlerden histamin, lökotrien B_4 (LTB_4) ve sulfidopeptid 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** ürünleridir (bak. 89. Konu). Bir zamanlar akciğerlerde oluştuğu gösterilen "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A) maddesinin esas olarak LTC_4, LTD_4 ve LTE_4 karışımından ibaret olduğu anlaşılmıştır. Bronşiyal astmalı hastalardan bazılarında **aspirin** ve benzeri siklooksijenaz inhibitörü antiinflamatuvar analjezik ilaçların krize neden olmaları, PGE oluşumunun azalmasına ve lipoksijenaz ürünleri sentezinin artmasına bağlanmaktadır.

Bradikinin, astmatik hastalarda güçlü bir bronkokonstriktördür; ayrıca öksürük ve göğüste sıkışma duygusu doğurur. Böylece, 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.

Damar endotelinde sentez edilip salıverilen 21 aminoasidli bir polipeptid olan **endotelin-1** (ET-1), akciğerlerde fazla miktarda bulunur ve güçlü bir bronkokonstriktördür ve mukus salgısını artırır; bu etkisini ET_A reseptörler aracılığı ile yapar. Astmalılarda yapılan incelemeler bronkoalveoler lavajla elde edilen hücrelerde ET-1 düzeyinin arttığını ve bu artmanın derecesi ile klinik belirtilerin şiddeti arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir.

Damar endotelinden yapısal **nitrik oksid sentaz** (cNOS) veya makrofajlardan indüklenebilir sentaz (İNOS) aracılığı ile sentez edilip salıverilen nitrik oksidin (NO'nun astma patojenezinde rol oynamadığı sanılmaktadır (Berlyne ve Barnes, 2000).

Astmada bronşiyal **epitel hücrelerinde harabiyet** vardır. İn vitro deneylerde epitelden bronş gevşetici ve yapısı henüz tam olarak bilinmeyen endojen bir maddenin veya maddelerin salıverildiği saptanmıştır. Buna dayanarak epitel harabiyetinin, astmada bronşlardaki hiperreaktiviteye katkısının olabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Öte yandan epitelin ortadan kalkmasının, VİP'i (vazodilatör intestinal peptidi) ve P maddesini yıkan **epiteliyal nötral endopeptidazı** yok etmesi nedeniyle VİP'in bronkodilatör etkisini ve P maddesinin bronkokonstriktör etkisini artırması beklenir. Epitel, inhalasyonla lokal uygulanan izoproterenol ve benzeri katekolaminlerin inaktivasyonuna katkıda bulunduğu için, epiteldeki bozulmanın bu ilaçların bronkodilatör etkinliğini artırması olasılığı vardır. **Komplemen kaskadının** aktivasyonunun ve bunun sonucu oluşan anafilotoksinlerin (C3a, C4a ve C5a karışımı), astma patojenezine katkısı genelde yoktur;ancak bir hasta alt-grubunda katkıları olabilir.

Purinerjik sinirlerin de bronş düz kaslarının innervasyonuna katkıda bulundukları ileri sürülmüştür. Ancak bu tür sinirlerin varlığı şüphelidir; fakat dokularda ATP'nin yıkılması sonucu oluşan 5'-adenozin monofosfat (AMP)'den; aşırı stimülasyon veya hipoksi gibi nedenlerle bu maddenin ATP'ye dönüşememesi sonucu, **adenozin** oluşur. Adenozin direkt bronş büzücü etki yapar ve ayrıca, adenozin A_3 reseptörler aracılığı ile mast hücrelerinden histamin ve diğer otakoidlerin salıverilmesini artırır. Teofilin, adenozin antagonisti olan bir maddedir. Bronş çeperinde bulunan VİP-erjik sinirlerin uçlarından salıverilen VİP mukozadan mukus salgılanmasını artırır; ayrıca güçlü bronkodilatör etki gösterir.

Astma patojenezi ile ilgili olarak, bazı hastalarda bronş düz kaslarının beta-adrenerjik reseptör dansitesinin ve/veya endojen uyaranlarına (adrenalin ve noradrenalin) afinitesinin azalmasına bağlı beta-adrenerjik hipoaktivitenin veya bronş düz kaslarının adrenerjik agonistler tarafından büzülmesine aracılık eden alfa-adrenerjik reseptör mekanizmasının aşırı etkinliğinin rol oynadığı birer varsayım olarak ileri sürülmüştür. Kısıtlı sayıda hastada beta-reseptörleri kapatan oto-antikorların oluştuğu gösterilmiştir.

Genetik dispozisyonun 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.

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 damlası 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 etmek güçleri ile orantılı bir derecede duyarlıdırlar. Parasetamol, dekstropropoksifen ve COX-2'ye selektif ilaçlar olan meloksikam, nimesulid ve benzerleri gibi analjezik ilaçlar astmalılarda görece güvenlidir.

İLAÇLAR

Sınıflandırma

Astma tedavisinde kullanılan ilaçların başlıcaları **alt 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 (BETA-MİMETİKLER)

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. Beta-agonistler, β_2-reseptör aktivasyonu sonucu adenilat siklaz-sAMP sistemini stimüle ederler. sAMP, protein kinaz A'yı (sAMP'ye -bağımlı protein kinazı) aktive ederek sonuçta bronş düz kas hücre membranındaki **Ca^{2+} ile aktive edilen K^+ kanallarının** ("maksi-K kanalları"n) açılmasını fasilite eder; bu olay düz kasın hiperpolarizasyonu ve gevşemesi ile sonuçlanır.

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 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 kalp 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-mimetik ilaçlar ağızdan veya inhalasyonla nöbetlerin önlenmesine yönelik **kronik tedavi için** kullanılırlar; aşağıda açıklandığı şekilde uzun süredе antiastmatik etkilerine karşı tolerans gelişmesi nedeniyle ve ayrıca, astmanın iltihabi bir durum olduğu görüşünün yer-

leşmiş olması nedeniyle, son zamanlarda bazı tıbbi çevrelerde, belirtilen amaçla kronik kortikosteroid inhalasyonu tavsiye edilmektedir. Ayrıca, **nöbetlerin geçirilmesi için de** kullanılırlar ve bu amaçla **en tercih edilen** anti-astmatik ilaçlardır. Kriz tedavisinde tercihen inhalasyon yoluyla kullanılırlar; geçmişte isoproterenol, terbutalin ve albuterol bu durumda i.v. uygulanmışlar, fakat inhalasyon yoluyla verilmelerine göre bir üstünlükleri bulunmamıştır. Antiastmatik ilaçların inhalasyonla verilmelerinin sağladığı yararlara ve bu yöntemlerin ayrıntılarına s. 712-13'te 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 beta-mimetik 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, 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 (cAMP response element binder'ın) bağlanması**nın 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 baz ardışımına 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 glukokortikold hormon ve ilaçların antiastmatik etkisini önleme potansiyeli vardır. **(iii)** Fosfodiesteraz enzimlerinin zamanla indüklenmesi sonucu hücrede sAMP'nin yıkımı artar.

Beta-mimetik 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 β-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-mimetik ilaçların bronkodilatör etkisi azalır, bu durumda tedaviden önce **asidozun düzeltilmesi** gerekir.

Beta-mimetik bronkodilatörlerin **kalp ile ilgili yan tesirleri**nin 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-mimetik 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-mimetiklerin 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. Son zamanlarda, ayrıca, alerjene maruz kalmaya bağlı olarak havayolları mukozasında meydana gelen inflamasyonun ve dolayısıyla hiperreaktivitenin bazen beta-mimetik ilaçlar tarafından artırabildiği bulunmuştur.

Beta-mimetik ilaçların aerosollerinin sık olarak ve aşırı dozda inhalasyonunun kalp durması ile ölüm yapabileceği bildirilmiştir. 1960'larda isoproterenol aerosollarının tıbbi kullanıma girmesiyle İngiltere'de astmayla-ilişkili mortalitenin arttığı gözlemlenmiş ve daha sonra diğer ülkelerde benzer diğer ilaçlarla aynı gözlemler rapor edilmiştir. Bu nedenle beta-mimetik ilaçların yüksek dozda, gereğinden daha kısa intervallerle ve gereğinden daha uzun bir süre kullanılmasından kaçınmak gerekir.

SELEKTİF-OLMAYAN BETA-MİMETİK BRONKODİLATÖRLER

Adrenalin: Astma nöbetlerinin tedavisi için en sık kullanılan sempatomimetik ilaçlardır. β_2-reseptörler yanında, β_1-reseptörleri de uyarabildiği için, mutad dozda kullanıldığında kalp atış sayısını artırabilir. Alfa-reseptörleri de aynı kolaylıkla uyardığından kan basıncında yükselme yapabilir. Farmakolojik etkilerinden ayrıntılı olarak 73. Konuda sözedilmiştir.

Bronkodilatör etkisinde, bronş ve bronşiyollerin düz kaslarını gevşetmesi yanında, vazokonstriktör etkisiyle bronş mukozasini 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. Etkisinin güçlülüğü yanında, ucuz olması ve ülkemizde eczanelerde her zaman bulunabilmesi bakımından akut astma krizi tedavisinde tercih edilmesi gereken bir ilaçtır.

Adrenalin hidroklorür astma krizinin tedavisi için erişkinlerde 0.25-0.5 mg dozunda **s.k. veya i.m.** suretiyle kullanılır. 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 neden olabilir. Çok acil durumlarda intravenöz yoldan injekte edilebilir; bunun için ampul içeriği fizyolojik serum ile en az 10 kez dilüe edilmeli ve injeksiyon yavaş olarak yapılmalıdır. Adrenalin hidroklorürün % 0.1-1'lik solüsyonu **nebülizör içine konularak inhalasyon suretiyle** uygulanabilir; tahriş edici niteliği dolayısıyla bu yoldan kullanılmak için tercih edilen bir ilaç değildir.

İsoproterenol (isoprenalin): Adrenalin gibi, güçlü bronkodilatör etkisi olan ve katekolamin yapılı beta-mimetik bir ilaçtır. Adrenalinden farklı olarak vazokonstriktör değil, vazodilatördür. Bronş düz kaslarını gevşeterek, bronş ve bronşiyolleri genişletir. Adrenalin'in aksine mukozanın şişkinliğini azaltmaz. Artık astmada kullanılmamaktadır. Farmakolojik etkilerine 73. konuda değinilmiştir

Efedrin: Zayıf beta-mimetik etkisi yanında alfa-mimetik etki de yapar. Bronkodilatör etkinliği zayıf olduğu için artık bronkodilatör olarak pek kullanılmamaktadır. Özelliklerine Kitabın 8. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s.711).

SELEKTİF ETKİLİ BETA-MİMETİK BRONKODİLATÖRLER (BETA-2 AGONİSTLER)

Selektif-olmayan beta-blokörlerin 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 görecelidir; mutad dozlarda uygulandıklarında kalbi uyarma potansiyelleri vardır, fakat adrenalininki kadar belirgin kalp stimülasyonu yapmazlar.

İn vitro preparatlarda selektif β_2-agonistlerin kalp kası ve trakea düz kası üzerinde saptanan eşik-etkin dozlarını (konsantrasyonlarını) oranlayarak bulunan **selektiflik indeksleri**, izoproterenolunkine göre oldukça yüksek bulunmuştur.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 bulunan **selektiflik indeksleri** ise in vitro preparatlardakine göre epeyi düşüktür. Örneğin kalp/akciğer eşit-etkin doz oranı bir çalışmada terbutalin için yaklaşık 5 bulunmuştur (Wilson ve McPhilips, 1978). Bu değerler in vitro modellerde çok daha yüksektir. Aradaki farkın nedeni, in vivo durumda, selektif ilaçların vazodilatasyon yapmalarından doğan refleks kalp hızlandırıcı etkilerinin aynı yöndeki zayıf direkt etkilerini güçlendirmesidir.

Selektif etkili beta-mimetik bronkodilatör ilaçların sayısı giderek artmaktadır. Bunlardan görece fazla denenmiş olanlar orsiprenalin (metaproterenol), terbutalin, ve salbutamoldur. Bunlar **kısa etki süreli** ilaçlardır. Daha sonra çıkan **etki süresi uzun olan salmeterol ve formoterol** bunların yerini almaktadır. Diğer beta-mimetik 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:

Salbutamol (Albuterol): Etkisinin niteliği bakımından terbutaline benzeyen bir selektif bronkodilatördür. Bronşiyal astma nöbetlerini önlemek için, daha çok inhalasyon suretiyle kullanılır. Ölçülü inhalatör içindeki basınçlı aerosolü her seferinde iki kez (toplam 200 μg) inhale edilir; her bir püf 100 μg ilaca eşdeğerdir. Etkisi beş 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 in-

hale edilir. % 0.5'lik solüsyonu nebülizör içinden inhale edilebilir veya bir ventilatör aracılığı ile intermitent pozitif basınçlı ventilasyon yöntemi ile uygulanabilir.

Ağız yolundan günde tablet şeklinde 3-4 kez 2-4 mg dozunda verilebilirse de yan tesirleri fazla olduğu için bu şekilde kullanılması tercih edilmez. Bu yoldan kullanılmak üzere oral osmotik terapötik sistem (bak. s. 50) şeklinde yavaş salıveren (uzun etkili) tablet içinde günde bir kez 8 mg veya iki kez 4 mg verilebilir.

Yan tesirleri diğer beta-agonistlerinkine benzer. Salbutamol'un SSS üzerinde de etkisi vardır. Çocuklarda yan tesir olarak hiperaktivite ve manik davranış oluşturduğu görülmüştür. İntravenöz infüzyonu psikotik depresyonlu hastalarda antidepresan etkinlik gösterebilir. Salbutamol inhalasyonunun, oluşturduğu öfori verici etki nedeniyle astmalı olmayan kişiler tarafından suistimal edildiği bildirilmiştir.

Terbutalin: Farmakolojik profili bakımından salbutamola benzer.

Bronşiyal astma nöbetlerinin önlenilmesi için ağız yolundan veya inhalasyon suretiyle kullanılır. Ağız yolundan 2.5 mg dozunda günde 3 kez (yaklaşık 8 saat ara ile) verilir. Bir kezlik doz giderek 5 mg'a kadar çıkartılabilir. İnhalasyon için ölçülü inhalatör içindeki basınçlı aerosolü kullanılır veya % 1'lik solüsyonu nebülizör içinde uygulanabilir. Oral yoldan alındığında 8 saate kadar süren bir bronkodilatör etki yapar. İnhalasyon suretiyle uygulandığında ise etkisi 4-8 saat kadar devam eder.

Bronşiyal astma krizinin tedavisi için ciltaltında 0.25 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. 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.

(ii) Uzun etki süreli olanlar:

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 verilir. Bu doz günde 4 kez uygulanan 200 μg salbutamolunkine yaklaşık olarak eşit derecede etkinlik gösterir. Uzun etkili olması nedeniyle noktürnal (gece gelen) semptomları olan hastalarda tercih edilir. Kronik bronşit ve amfizemli hastalarda da kullanılabilir. Kaslarda tremor, başağrısı ve başdönmesi yapabilir. Dozu yükseltilirse uykuyu bozabilir. Mutad 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 yeni 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 pürü 12 μg ilaç verir. Mutad dozu günde iki kez 12 veya 24 μg (ikişer püf)'tür. Ağız yolundan alınmaya özgü müstahzarları bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Bu yoldan alındığında etkisi görece geç başlar ve 6-8 saat devam eder. Ağızdan günde 2 veya 3 kez 1.5 mg/kg (erişkinlerde 80 mg) alınır.

Fenoterol: Farmakolojik etki kalıbı bakımından salbutamola benzeyen selektif etkili bir ilaçtır. Ancak mide-barsak kanalından absorbe edildikten sonra karaciğerde ilk geçişte elimanasyonu (sülfat konjügasyonu ile) fazladır. Erişkinlerde inhalasyonla 180-360 μg dozunda günde 3 kez kullanılır; çocuklarda bu yoldan 180 μg dozunda verilir. Ağız yolundan erişkinlere günde 3-4 kez 5 mg verilir.

Beta-mimetik ilaçların teofilin ile birlikte kullanılması: Bu iki tür ilaç hücrede sAMP düzeyini farklı mekanizmalarla artırdıklarından, birlikte kullanıldıklarında **aditif etkileşme** ile birbirlerinin bronkodilatör etkilerini artırmaları beklenir. Böylece herbirinin dozunu düşürerek, yan tesirlerini azaltıp yeterli bir kombine bronkodilatör etki elde edilebilir. Astmanın ağır seyreden krizlerinde veya status astmatikus'ta beta-mimetik ilaçlarla alınan sonuç yeterli bulunmazsa ilave olarak i.v. aminofilin uygulanması daha güçlü bir bronkodilatasyon sağlar. Hafif seyreden astma olgularında kombinasyona gerek yoktur. Orta şiddetteki astma olgularında, gerekirse beta-mimetik ilaç oral teofilinle kombine şekilde verilebilir. Ancak teofilin'in beta-mimetik ilaçların kardiyotoksik etkisini artırma potansiyeli bulunduğundan, beta-mimetik ilaçlarla tedavi edilen hastalara, özellikle i.v. teofilin (aminofilin şeklinde) verildiğinde hastanın kardiyovasküler yan tesirler, bu arada aritmiler, bakımından ve serum teofilin düzeyi ölçümleri yapılarak izlenmesi tavsiye edilir.

Oral yoldan yeterli dozda teofilin ile birlikte yeterli dozda terbutalin verilerek kısıtlı sayıdaki, astma hariç sağlıklı gözü-

ken genç deneklerde yapılan bir incelemede ektopik atışların sayısında kombinasyonun artma yapmadığı; ancak ektopik atışların komplekliğini artırdığı bulunmuştur. Bu incelemede Holter yöntemi ile 36 saat süreli bir izleme yapılmıştır. Ancak bu çalışmada kombinasyonu alan hastalardan sadece birinde ventrikül taşikardisi oluşması kombinasyonun artmış kardiyotoksisitesi üzerindeki şüpheleri ortadan kaldırmamıştır. Ayrıca hipoksemili astmalılar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan yaşlı hastalar ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalar gibi aritmiye yatkın hastalarda inceleme yapılmamıştır. Hipoksemi ve asidoz gibi durumların kombinasyonun ventriküler ektopik atış oluşturma potansiyelini artırması beklenir. Başka bir incelemede halotanla anestezi edilmiş köpeklerde akut teofilin uygulanmasının adrenalin'in aritmojenik etkisini artırdığı, fakat kronik teofilin uygulananlarda adrenalinle böyle bir etkileşme olmadığı saptanmıştır.

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 suprese ederler (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-mimetik ilaçlara karşı tolerans gelişmesini önlerler.** Bu özellikleri nedeniyle, hava yolları düz kaslarındaki hiperreaktiviteyi azaltırlar veya ortadan kaldırırlar.

Astma epizodlarının profilaksisi için ve akut epizodların tedavisi için kullanılırlar. **Bronkodilatör etkileri yoktur.** Antiastmatik etkileri, bronkodilatör ilaçlarınkinden farklı olarak **hemen başlamaz.** Deney hayvanlarının akciğer homojenatlarında, radyoligand bağlama yöntemi ile yapılan incelemelerde dokuda beta-reseptörlerin dansitesini ve böylece hücrelerin beta-mimetik etkenlere reaksiyon yeteneğini artırdıkları saptanmıştır. Ayrıca, noradrenalin ve adrenalin'in ekstranöronal uptake'ini inhibe ederler.

Antiinflamatuvar etki mekanizmaları: Havayolları mukozasındaki **antiinflamatuvar etkileri,** iltihaba katkıda bulunan hücrelerin çekirdeğindeki gen transkripsiyonu olaylarını (bak. s.696) inhibe etmek suretiyle, (i) iltihap mediyatörü olan sitokinlerin ve kemokinlerin sentezini yapan enzimlerin ve (ii) inflamatuvar prostaglandinlerin, tromboksan A2'nin ve lökotrienlerin sentezinde rol oynayan siklooksijenaz-2 (COX-2) ve lipooksijenazın ekspresyonunu azaltmalarına bağlıdır.

İltihap dokusunda oluşan **proinflamatuvar sitokinler,** daha önce açıklandığı gibi, iltihap hücrelerinde, AP-1'i (aktivatör protein-1'i) ve diğer transkripsiyon faktörlerini aktive ederek iltihap mediyatörlerinin sentezini (ekspresyonunu) artırırlar. Aktive edilmiş glukokortikoid reseptör (GR) proteini ise çekirdekte AP-1 ve diğer transkripsiyon faktörü olan proteinler ile inaktif protein-protein kompleksi yaparak proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder. Örneğin akciğerdeki ve periferik kandaki insan monositlerinde TNF-α ve forbol esterleri tarafından aktive edilen AP-1'in hedef DNA ardışımlarına bağlanması olayı kortikosteroidler tarafından inhibe edilir. Bunun tersi de doğrudur; yani AP-1 de kortikosteroidlerin etkisini azaltır. Dokuda aşırı miktarda AP-1 oluşmuşsa kortikosteroidlere rezistans (steroid rezistansı) meydana gelebilir.

Kullanışları: Kullanılışları bakımından **iki tür kortikosteroid ilaç** ayırt edilir: **(i) Aerosol şeklinde inhalasyonla uygulananlar** (beklometazon, flutikazon ve budesonid gibi). **(ii)** Akut ağır astmada tedavisinde **oral veya parenteral kullanılanlar** (prednizdon 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 kullanılmaz. İkinci gruptaki sistemik kortikosteroidlere astmalıda infeksiyon epizodları sırasında veya astmanın kötüye gitmesi durumunda da başvurulabilir. Bunların farmakolojisine 78. Konuda değinilmiştir.

İnhale kortikosteroidler astma nöbetlerinin **profilaksisi** için kullanılırlar. Bronkodilatör etkileri olmadığı için akut nöbetlerinin tedavisi için kullanılmazlar; bu durumda sistemik kortikosteroidler tercih edilir ve bir bronkodilatör ilaca ek olarak kullanılırlar.

Akut nöbetlerin tedavisi için sistemik kortikosteroidler ilk 24-72 saat boyunca i.v. injeksiyonla veya infüzyonla görece yüksek dozda verilirler, sonra oral verilmeye başlanabilirler. Hatırda tutulması gereken bir nokta i.v. verilseler bile etkinlikleri hemen değil, **ilk dozdan sonra en az 6 saat gecikme ile başlar.** Nöbet tedavisi için kullanılacak doz üzerinde fikir birliği yoktur. Başlangıçtaki i.v. tedavi için hidrokortizon tercih edilmişse, 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. 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. Başlangıçta metilprednizolon veya deksametazon yavaş i.v. injeksiyonla veya infüzyonla verilebilir. Akut durum geçtikten sonra yan tesirleri azaltmak için iki günlük doz gün aşırı verilebilir; bu, glukokortikoidlerin büyüme üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için çocuk-

larda 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, **akut ağır astma ve status astmatikus**'tur. Bu durumlarda, **esas ilaç olarak** parenteral beta-mimetik bir bronkodilatör veya teofilin verilir. Onun etkinliğini artırmak için 100-200 mg i.v. hidrokortizon uygulanır; injeksiyonlar duruma göre 2-6 saat ara ile tekrarlanır. Bu acil durumlarda; 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 süregelen (persistan, persistent) astmanın tedavisinde diğer antiastmatik ilaçlarla yapılan tedaviye yanıt yetersiz kalıyorsa ağızdan uzun süre sistemik kortikosteroidler verilir. Oral ilaç dozunu en az düzeyde tutmak için inhalasyonla kortikosteroid vermeye devam edilir ve dozu yüksek tutulur.

Aerosol şeklinde inhale edilen **kortikostreoidler, beklometazon dipropionat, flutikazon propionat, budesonid** ve **flunisolid**'dir. Bunların **standart dozlu** ve **yüksek dozlu** (250 µg veya daha fazla/püf) aerosolleri de vardır. Ayrıca hepsinin, salbutamol veya salmetorolla **kombine aerosolleri** de bulunur. Budesonid ve flutikazonun nebülizörlük süspansiyon şekli de vardır. Bu ilaçlardan ilk üçüne 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 korteks supresyonu veya atrofisi optimal dozlarıyla genellikle olmaz. İnhalasyon dozu artarsa (örneğin günde 1.5 mg'dan fazla beklometazon inhalasyonu gibi), hafif adrenal supresyonu olabilir. Aerosol şeklindeki uygulamada en sık görülen yan tesir 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 bir kısa etkili beta-mimetik aerosolunun inhale edilmesi öksürüğü önleyebilir.

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) proteini**nin 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 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. 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**'i (cyclic AMP response element binder'ı) aktive ederler ve bu faktörün hedef genlerde **sAMP yanıt elemenli (CRE)** adlı DNA baz ardışımına 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 glukokortikoid hormonun (kortizolun) veya 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 DİPROPİONAT

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 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.

Beklometazon inhalasyonuna yeterli yanıt vermeyen olgularda nöbetlerin profilaksisi, ağızdan kronik olarak sistemik kortikosteroid vermek suretiyle yapılabilir. Ağızdan kortikosteroid uygulanmasında, ilacın günlük dozu, elverdiği kadar düşük tutulmalıdır. Genellikle günde 5-15 mg prednizon veya eşdeğeri dozda diğer bir kortikosteroid verilmesi yeterlidir.

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.

Flutikazon propionat: Bundan önceki kortikosteroid ilaç gibi fazla lipofilik ve brons mukozasına iyi sokulan bir ilaçtır. Aerosol ve kuru toz şekilleri inhalasyonla uygulanır. Standart inhalasyon dozu günde 2 kez 50-200µg ve yüksek inhalasyon dozu 0.4-1 mg'dır, bölünmüş dozlar halinde verilir.

Budesonid: Bundan önceki ilaç gibi astma tedavisinde inhalasyon suretiyle kullanılır. Standart inhalasyon dozu ve yüksek inhalasyon dozu beklometazon dipropionatınki gibidir.

Uzun süre inhale edilen kortikosteroidlerin yan tesirleri: Kortikosteroidlerin yan tesirlerine 78. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Sistemik verilenlere göre küçük dozda inhalasyon yoluyla verilen kortikosteroidlerin yan tesirleri belirgin derecede daha az sayıda ve genellikle hafiftir. Yüksek dozda verildiğinde yan tesirler güçlenebilir. Yüksek dozda uzun süre verilenlerde yukarıda belirtildiği gibi adrenal korteks süpresyonu (salgısının baskılanması ve hatta atrofisi) olasılığı artar; bunlara stres halinde (örneğin cerrahi girişim veya ağır travma gibi), adrenal korteksten kortizol salgılanması yeterince artamayacağı için stres süresi boyunca (örneğin 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 inhibisyonuna bağlı adrenal korteks supresyonu genellikle oluşturmaz. Ancak günde 500µg'lik dozla bile osteoporoz riski ortaya çıkabilir. 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, kemiklerde mineral dansitesinde azalma yapabilir. 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 ederek, bronkokonstriktör nitelikte olan parasempatik tonusu etkisiz duruma getirirler (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; bu sakıncalar nedeniyle, ipratropium bromür'ün özellik arzeden kullanılışı dışında, antimuskarinik ilaçlar antiastmatik ilaç olarak kullanılmazlar.

Havayollarında parasempatik tonusun artması, bronkokonstriksiyonu ve mukus salgılanmasını artırır. Parasempatik kolinerjik sinir uçlarından başka, bu sinir liflerinin çıktığı parasempatik gangliyon hücreleri de havayollarının çeperinde bulunur. Asetilkolin etkisine aracılık eden muskarinik tipteki kolinerjik reseptörler bronş düz kaslarında ve mukus salgılayan bezlerde M_3 alt-tipidir. Kolinerjik uçlarda yerleşmiş olan ve asetilkolin salgılanmasını frenleyen otoreseptörler M_2 alt-tipidir. Bronş çeperindeki sempatik sinir uçlarında, noradrenalin salıverilmesini inhibe eden M_1 alt-tipi reseptörler vardır. Parasempatik gangliyon hücreleri üzerinde de M_1 alt-tipi reseptörler bulunmuştur; bunların aktivasyonu, nikotinik nitelikteki gangliyon aşırımını fasilite eder.

Atropin ve ipratropium bromür gibi bronkodilatasyon yapan ilaçlar, non-selektif blokörlerdir ve yukarıda sayılan 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 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 yanıbaşındaki 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 astma, kronik bronşit ve amfizem gibi olgularda antimuskarinik bronkodilatör ilaç olarak **ipratropium bromür** kullanılır. Benzeri bir ilaç olan **oksitropium bromür** Türkiye'de pazarlanmamıştır.

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.

Ölçülü tipte inhalatör içindeki aerosolu inhalasyon suretiyle uygulanır. Aerosol müstahzarların bir püfü,

müstahzarların türüne göre 20 veya 40 µg ilaç verir. Mutad dozu erişkinlerde 40-80 µg'dır, günde 3-4 kez tekrar edilir. Bir kezlik doz 120 µg'a kadar yükseltilebilir. 6-12 yaş arasındaki çocuklarda günde 3 kez 20-40 µg dozunda uygulanır; 6 yaşından küçük olanlarda dozlam günde 3 kez 20 µg'dır. İnhale edilen ipratropium bromür'ün bronkodilatör etki gücü, aynı yoldan uygulanan salbutamolunkine göre genellikle biraz daha azdır.

İpratropium bromür'ün maksimum bronkodilatör etkisi, inhalasyondan 1.5-2 saat sonra ortaya çıkar; etki süresi 4-6 saattir. Maksimum etkisinin geç belirmesi nedeniyle **bronkospazmın tedavisi için değil, profilaksisi için yararlıdır.** Halen bu amaçla astma, kronik bronşit ve amfizemde kullanılmaktadır. Bu olgularda rutin olarak değil, genellikle biraz daha etkili olan beta-mimetik ilaçlara yeterli yanıt vermeyen veya onlarla yan tesir meydana gelen hastalarda ikinci sıradaki ilaç olarak kullanılır. Teofilin veya beta-mimetik ilaçlarla yeterli derecede etki elde edilmişse, onların ipratropium ile kombine verilmesi daha fazla bronkodilatasyon oluşturabilir. Bu ilaç nebülizörle, solüsyon içinde 0.5-1 mg dozunda da uygulanabilir. Alerjik ve alerjik olmayan **rinitte** rinoreyi kesmek için nazal aerosolü günde 2-kez buruna sıkılır; bu tür preparatı Türkiye'de yoktur. 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.

Oksitropium bromür: Farmakolojik etkileri ve kullanılışı bakımından ipratropiuma benzer. Aerosolü günde 2-3 kez 200 µg uygulanır.

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-mimetik ilaçların klinik kullanıma girmesi bu ilacın astma tedavisindeki önemini azaltmıştır.

Etki mekanizması: Teofilin'in bronş düz kaslarını gevşetmesinin mekanizması tam olarak belli değildir. Terapötik doz düzeyinde meydana gelen konsantrasyonlarda, mast hücreleri, bazofil lökositler, eozinofiller ve diğer iltihap hücrelerinden iltihap mediyatörlerinin sentez ve salgılanmasını azaltmasına bağlı antiinflamatuvar etkisinin, antiasmatik etkisinde bronkodilatör etkisinden daha çok 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. Artma teofilinin bu maddeleri hücre içinde yıkan **fosfodiesteraz (FDE) enzimleri**ni inhibe etmesine bağlıdır. Adıgeçen iki siklik nükleotid, bronş düz kaslarında gevşemeye ve iltihap hücrelerinde proinflamatuvar (iltihap yapıcı) mediyatör maddelerin sentez ve salgılanmasının 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 **FDE3'ü** ve **FDE4'ü** ve proinflamatuvar hücrelerin egemen izoenzimleri olan FDE4 ve FDE6'yı inhibe eder. Diğer bir hücresel mekanizma, teofilinin bronş düz kaslarında ve proinflamatuvar hücrelerde adenozin reseptörlerini kompetitif şekilde antagonize etmesine dayanır. Adenozin dokularda oluşan bir lokal hormon (otakoid) ve purinerjik sinirler ucundan salverilen bir nöromediyatördür. Akciğerde bronkostriksiyon 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. Teofilinin antiasmatik etkisinin adenozin antagonisti olmasına bağlı olması varsayımına aykırı düşen bir gözlem, onun gibi metilksantin türevi olan enprofilin adlı astma ilacının bronkodilatör ilaç olarak teofilinden 5 kez daha güçlü olmasına karşın, adenozin reseptör türlerini antagonize etme bakımından teofilinden çok daha düşük güçlü olmasıdır. Proinflamatuvar hücrelerde bulunan A_{2B} tipi adenozin reseptörlerine karşı enprofilin'in teofilin kadar güçlü antagonist olması, bu aykırılığı antiinflamatuvar etki bağlamında kısmen ortadan kaldırır; ancak, bronkodilatör etkide adenozin antagonizmasının katkısı olduğu varsayımını desteklemez.

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;** 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.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında 1 saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmini, dakika hacmini ve gaz değiştokuşunu artırarak klinik düzelme yapması nedeniyle kullanılabilir. Dispneyi azaltabilir; bunda diyafragmanın kasılmasını güçlendirerek yorulmasını önlemesinin ve solunum merkezini stimüle ederek solunum depresyonunu azaltmasının katkısı olabilir. Hava yolunda mukosiliyer transportu stimüle eder. Kafein ve teofilin'in santral sinir sistemi üzerindeki etkilerine ve bu etkilere dayanan kullanılış yerlerine 67. Konuda değinilmiştir. Teofilin **kalpte pozitif inotrop ve pozitif kronotrop 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.

Teofilin, çizgili kas membranının olasılıkla adenozin reseptörlerini bloke etmek suretiyle, kasın stimülasyonu sırasında hücre içine transvers tübüllerdeki kalsiyum kanallarından tetikleyici Ca^{2+} girişini artırır; böylece kas kontraktilitesini artırır. Bu temel etkisiyle teofilin, diyafragmanın kontraktilitesini artırabilir ve onun yorgunluğunu giderebilir. Bu durumun, teofilin tarafından dispnenin düzeltilmesine katkıda bulunduğu sanılmaktadır. İn vitro deneylerde yüksek konsantrasyonda çizgili kasta kontraktür yapar.

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 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 genetik ve çevresel faktörler nedeniyle bireyler arasında büyük çapta değişiklik göstermesi**dir. Bu nedenle belirli bir dozunun oluşturduğu plazma konsantrasyonu çeşitli kimselerde önemli ölçüde farklı olur ve verilecek dozun bireyselleştirilmesi gerekir. Aşağıda açıklandığı gibi, terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle 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 gözlemlere göre **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 **modifiye (yavaş) salıveren tablet** şeklinde kullanılır. Sigara tiryakiliği, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ve rifampin tedavisi ve oral kontraseptifler gibi karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen faktörler teofilinin metabolizmasını hızlandırırlar. Karaciğer hastalıkları (siroz gibi) veya konjestif kalp yetmezliği olgularında teofilinin eliminasyonu yavaşlar. 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 hız 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 teofilinin plazma konsantrasyonu yükselir.

Teofilinin önemli bir sakıncası, mukozalar üzerinde belirgin tahriş edici etki yapmasıdır. Bu nedenle **inhalasyon suretiyle kullanılmaz.**

Teofilin türevleri: Tıbbi müstahzarların hazırlanmasında **teofilin'in anhidr şekli veya hidrate şekli** kullanılır; ilki % 100, ikincisi % 91 oranında teofilin içerir. Ayrıca, teofilin'in suda çözünürlüğünü artırma için ve bunun biyoyararlanım ve farmasötik işlemler yönünden sağlayacağı yararlar nedeniyle çeşitli türevleri yapılmıştır. Ancak son zamanlarda oral teofilin müstahzarlarının yapımında kullanılan anhidr teofilin'in biyoyararlanımını artırmak için fiziksel özelliğinin değiştirilmesi yoluna gidilmiş ve **mikrokristal** şekli yapılmıştır. Bu şekilde anhidr teofilinin sulu ortamda suya karşı arzettiği yüzey artırılmış olduğu için mide-barsak kanahında çabuk dissolüsyona uğrar ve absorpsiyonu çabuk ve tam olur. Anhidr teofilinden hazırlanan uzun etkili **modifiye (yavaş)-salıveren tabletler ve kapsüller de** yapılmıştır. Bunlar, daha seyrek verildikleri için, hastanın uyuncunu artırırlar, teofilinin kan düzeyindeki flüktüasyonların genliğini azaltırlar ve gece gelen nöbete karşı daha iyi koruma sağlarlar. Teofilin müstahzarlarının yapımında meydana gelen bu teknolojik gelişmeler nedeniyle, injeksiyonluk teofilin solüsyonu hazırlanmasında kullanılan **aminofilin** hariç, teofilin yerine teofilin türevlerini kullanmanın önemi ve gereği azalmıştır. Aminofilin teofilinin etilendiamin ile yaptığı komplekstir ve ağırlığının yaklaşık % 90'ı kadar teofiline eşdeğerdir. İntravenöz teofilin vermek için bu türevi kullanılır.

Kullanılışı: Teofilin, **astma nöbetlerinin önlenilmesi** amacıyla **ağız yolundan kronik uygulama** için kullanılır. Oral veriliş için hemen-salıveren teofilin tablet veya kapsülleri, hızlı absorbe edilmeleri nedeniyle daha sık yan tesir yaptıkları için tercih edilmezler. Onlar yerine **modifiye-salıveren oral şekiller** kullanılır. Bunlar en az 12 saat süren etkin plazma konsantrasyonu oluştururlar. **Gece alınan tek dozları** ile gece (noktürnal) astmasını ve sabah saatlerinde artan hışırtıyı kontrol altına alırlar.

Modifiye salıveren 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. Hemen-salıveren tablet veya kapsüller ağızdan günde 125 mg 3-4 kez yemeklerden sonra alınır. Gerekirse bir kezlik doz 250 mg'a çıkarılır.

Karaciğer hastalığı olan ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda günlük 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.

Plazma teofilin düzeyini ölçmek olasılığı varsa erişkin dozu günde 16 mg/kg, hatta biraz daha yukarıya çıkarılabilir. Teofilin düzeyi ölçümü için kan nümunesi alınması, son dozdan 2 saat sonra yapılmalı ve hastanın en az son 48 saatten beri dozları eksiksiz almış olmasına emin olunmalıdır. İki saat plazma düzeyinin doruğa erişme süresidir.

Teofiin **akut astma nöbetinin tedavisi için birinci sıra ilaç değildir; ancak beta-agonistlere yeterli yanıt vermeyen hastalarda 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 injekte edilir; maksimum doz, teofilin eşdeğeri olarak 400 mg'ı geçmemelidir. İntravenöz injeksiyon için ampul içindeki solüsyonun fizyolojik salin ile 20 ml'ye tamamlanması ve injeksiyonun yavaş olarak (dakikada en fazla 25 mg ilaç dolaşıma gidecek şekilde) yapılması gerekir. Aminofilin i.v. injeksiyonunun hızlı yapılması aritmi, ileri derecede hipotansiyon ve kalp durmasına neden olabilir. Eğer hasta son 24 saat içinde teofilin almışsa, başlangıç dozu % 50 azaltılarak uygulanmalıdır. Başlangıç dozundan sonra, **aminofilin yavaş i.v. infüzyon** şeklinde verilebilir; bunun için doz saptamaya Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s.709).

Kriz tedavisi için aminofilin, hastanın ideal ağırlığının her bir kg'ı başına 5 mg (teofilin eşdeğeri) dozunda **kalıcı enema şeklinde rektuma** da uygulanabilir. Bu doz 8 saatte bir tekrarlanabilir. Teofilin veya aminofilin'in süpozituvar şeklinde uygulanması sakıncalıdır, proktite neden olabilir ve yeterli derecede absorpsiyona olanak vermez.

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, peptik ülserli hastalarda kontrindikedir.

Teofilin'in teratojenik etkisi yoktur; gebelikte kullanılabilir. Anne sütü içinde az bir miktarda itrab 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 (bak. s.709).

5. MAST HÜCRESİ STABİLİZATÖRLERİ

Trakea ve bronş mukozası ile üst solunum yolları mukozasında yerleşmiş **mukozal mast hücresi türlerinin*** (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, histamin, lökotrienler vb. gibi bronkokonstriktör ve proinflamatuvar otakoidlerin (lokal hormonların) salıverilmesini inhibe ederler. Ciltteki **bağ dokusu türü mast hücreleri** üzerinde etkisizdirler. Antijen-antikor birleşmesini ve antikorların hücre yüzeyine bağlanmasını bozmazlar. Ancak antijen sataşması sırasında, lökositlerin ekspresyonundaki artmayı tersine çevirirler. 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.

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 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 antiastmatik terapötik etkiye katkı derecesi henüz aydınlatılmamıştır.

* Mast hücreleri heterojendirler; boyanma özelliklerine, anatomik lokalizasyonlarına ve 48/80 adlı poliamin ile degranülasyona duyarlıklarına göre **mukozal ve bağ dokusu tipi** diye iki ana tipe ayrılırlar. Adıgeçen poliamin ciltte bulunan bağ dokusu tipi mast hücrelerinde degranülasyon yapar ve otakoidleri salıverir; mukozal tiptekilere dokunmaz.

Farklı yerlerde yerleşmiş mast hücreleri fonsiyonel özellikleri bakımından ve mast hücresi stabilizatörlerine karşı duyarlıkları bakımından farklıdırlar. 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 etkilendiklerin halde akciğer parenkiması içindekiler, barsak mukozasındakiler veya ciltteki̇ler etkilenmezler. Mast hücrelerinin kanda dolaşan analogları olan bazofil lökositlerin otakoid salıvermesini bloke etmezler.

Mast hücresi stabilizatörleri **astma krizinin profilaksisi için sadece inhalasyonla** kullanılırlar. Astma krizi sırasında kullanılmazlar, başlamış olan krizi geçirmezler. Mast hücresi stabilizatörleri, arada sırada bronkospazm nöbeti gösteren hastalardan ziyade, **sık olarak nükseden (rekurrent) septomatik astmanın profilaksisi**nde kullanılırlar. Bu durumda inhalasyonla uygulanan kortikosteroid ve beta-mimetik ilaçlara ek olarak verilirler; onların daha düşük dozda kullanılmalarına olanak verirler.

Mast hücresi stabilizatörü olarak halen **disodyum kromoglikat (kromolin) ve nedokromil** kullanılmaktadır. Bir antihistaminik ilaç olan ketotifen bir zamanlar antiastmatik olarak kullanılmışsa da belirgin bir stabilizatör etkisi yoktur.

Kromolin (Disodyum kromoglikat)

Sentetik bir bis-kromon türevidir; yapıca, bitkisel kaynaklı bir kromon olan ve bir zamanlar antianginal olarak kullanılan kelin'e benzer. Suda çözünür, fakat mide-barsak kanalından iyi absorbe edilmez; ancak bronş mukozasına iyi nüfuz eder ve buradan absorbe edilebilir. Vücutta metabolize edilmez, karaciğer ve böbreklerden değişmemiş şekilde itrah edilir. Plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü bir buçuk 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 edilir.

Disodyum 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-mimetik 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 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, teofilin, beta-mimetikler veya glukokortkoidlerle yapılan esas 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.

Disodyum kromoglikat astmada profilaktik olarak inhalasyon suretiyle günde 4 kez 1-2 kapsül (20-40 mg) dozunda uygulanır. 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 insüflasyonu yapılır; solüsyon halinde de uygulanabilir.

Preparatlar: Bazı müstahzarları ince toz halinde ve eşit miktarda laktozla karıştırılmış 20 mg disodyum kromoglikat içeren **kapsül** şeklindedir. Bu kapsüller yutulmak için değil, özel bir inhalatörle (Spinhaler gibi), inhalasyon suretiyle solunum yoluna lokal uygulanmak içindir. Özel inhalatörü kullanmaları güç olan çocuklar tarafından nebülizör içine konulup inhale edilmek üzere, % 1'lik kromoglikat solüsyonu içeren ampulu da vardır. İnhalatör içinde basınçlı **aerosol şekli** de çıkarılmıştır. % 4 oranında ilaç içeren burun damlası, burun spreyi ve göz damlası şeklindeki solüsyonları da vardır; bunlar alerjik rinite ve alerjik konjonktivite veya keratokonjonktivite karşı kullanılır. Ağız yolundan oral kapsül şeklinde günde 4 kez 200 mg verilebilir; ancak biyoyarlanımı yetersiz olabilir.

Yan tesirleri: Disodyum kromoglikat tedavisi sırasında yan tesirler diğer antiastmatik ilaçlara oranla seyrek görülür ve genellikle ciddi nitelikte değildirler.

Kromolin tedavisi sırasında **en sık görülen yan tesir,** jeneralize veya lokal dermatittir. İnhalasyonu bronkospazma neden olabilir. Bundan dolayı bronkodilatör bir ilaçla birlikte uygulanması gerekebilir. Boğazda irritasyon yapar. Myozit ve buna bağlı olarak, özellikle bacaklarda ağrı meydana getirebilir. Nadiren akciğerlerde infiltrasyon yapar.

Nedokromil: Kimyaca, prinokinolin dikarboksilik asidin disodyum tuzu olan daha yeni bir mast hücresi stabilizatörüdür. Antialerjik etkisine ilave olarak antiinflamatuvar etkinlik de gösterir. Mast hücrelerinin hem alerjik ve hem de alerjik-olmayan stimuluslara karşı re-

aksiyonunu bloke eder. Astmalılarda bradikinine bağlı bronkokonstriksiyonu daha güçlü bir şekilde engellediği bulunmuştur. Kromolinden farklı olarak, yaşlı astmalılarda ve intrinsik astmada da belirgin terapötik etkinlik gösterir.

İnhale edilen dozunun yaklaşık % 7-9'unun absorbe edildiği bulunmuştur. Ağızdan alındığında kromolin gibi çok az (yaklaşık % 3) absorbe edilir. Absorbe edilen ilacın büyük kısmı kısa zamanda böbreklerden atılır.

Astma profilaksisi için; inhalasyonla günde 2-4 kez 4 mg verilir. % 1'lik nazal sprey şeklinde günde 2 kez her bir burun deliğine 1.3 mg sıkılarak alerjik rinite karşı da kullanılabilir. Alerjik konjonktivite %2'lik solüsyonu kullanılır. En sık görülen yan tesiri, ağızda hoşa gitmeyen bir tat oluşturması ve tahrişe bağlı rinit yapmasıdır.

Hiposensitizasyon

Özel yöntemlerle yapılan, İgE düzeyinin düşürülmesine ve mast hücrelerinden mediyatör salıverilmesinin inhibisyonuna yönelik bu profilaksi yaklaşımı, kavramsal yönden bundan önceki ilaçların uygulanmasına benzer.

6. LÖKOTRİEN ANTAGONİSTLERİ

Lökotrienler giriş bölümünde de belirtildiği gibi inflamasyon mediyatörleri olarak rol oynarlar ve ayrıca hemen başlayan aşırı duyarlık reaksiyonlarına katkıda bulunurlar. 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)'ün bronş düz kasları ve kapiler endotelinde bulunan reseptörlerini bu maddelerle yarışmaya girerek bloke ederler (bak. 89. Konu). Bu maddeler sisteinillökotrienler grubuna girer ve 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 azaltırlar. Özellikle alerjenlerle, eksersizle veya aspirin ile tetiklenen bronkokonstriksiyonu önleyebilirler ve oluşmuşsa azaltabilirler.

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.

Montelukast, kronik astma tedavisinde (profilaksisinde) **tek başına kullanılmaz.** Hafif ve orta derecedeki olgularda ve ekzersizle indüklenen astma olgularında glukokortikoidler ve beta-agonistleri yeterli olmamışsa onlara **ek olarak** kullanılır. Tedaviye montelukastın eklenmesi kortikosteroid dozunun azaltılmasına olanak vermeyebilir. Ancak, beta-agonisti gereksinimini azaltır. Burun polipozu olan hastalarda aspirinin tetiklediği astma nöbetini de önleyebilir. Ağır astma olgularındaki profilakside ve akut astma nöbetinin tedavisinde yeri yoktur. 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, serseмlik ve yorgunluktur. Solunum yolu infeksiyonu olasılığını artırabilir. CYP3A4 enzimini inhibe eden ketokonazol, itrakonazol, eritromisinler vb. ilaçlar toksisitesini artırır. Bu enzimi indükliyen karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve rifampin, etkinliğini azaltabilir. Teofilin ve kortikosteroidlerle farmakokinetik etkileşme göstermez.

Zafirlukast, farmakolojik, farmakokinetik özellikleri ve kullanılış yeri bakımından montelukasta yakından benzer. 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.

Zilöton, lökotrienlerin sentezini katalize eden 5-lipoksijenaz enzimini inhibe ederek dokuda LTB4, LTC4, LTD4 ve LTE4 lökotrienlerinin sentezini azaltır. Yukarıdaki iki ilaca kullanılına 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.

ANTİASTMATİK İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

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 devamlı kullanılanlar (astmayı kontrol altında tutan ilaçlar). **Birinci grupta,** inhalasyon suretiyle ve o şekilde verilemezse ağızdan verilen beta-mimetik ilaçlar ile sadece inhalasyonla verilen ipratropium gibi bronkodilatörler ve **sistemik** (parenteral veya oral) verilen **kortikosteroidler** (glukokortikoidler) bulunur. Beta-mimetik ilaç-

lar ağır nöbetleri geçirmek için nebulizörden inhalasyon suretiyle yüksek dozda veya injeksiyonla (adrenalin injeksiyonu gibi) kullanılabilirler. Şiddetli nöbetlerin geçirilmesi için i.v. verilen teofiin de bu gruba girer. **İkinci grupta,** uzun etkili beta-mimetik ilaçlar, ağız yolundan verilen beta-mimetik ilaçlara göre zayıf bronkodilatör etkinlik gösteren teofilin ve türevleri ile mast hücresi stabilizatörü olan kromoglikat ve benzerleri, lökotrien antagonistleri ve güçlü önleyici ilaçlar olarak **inhalasyon yoluyla verilen kortikosteroidler** bulunur. Vurgulanması gereken önemli bir nokta beta-mimetik ilaçların da önleyici olarak kullanılmasıdır. Beta-blokörler önleyici olarak, ağız yoluyla veya daha uzun etkiye ve daha az yan tesire neden olduğu için aerosol şeklinde inhalasyon yoluyla düzenli bir biçimde her gün verilebilirler. Uzun süre devamlı kullanılmaları, etkinliklerini kısmi tolerans nedeniyle azaltabilir. İpratropium yaşlılar gibi beta-mimetiklere azalmış yanıt verenlerde veya kontrindikasyon nedeniyle onların kullanılamadığı hastalarda tercih edilir. 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 veya nebülize edilmiş solüsyonunun **ağızdan inhale edilmesi** sık kullanılan bir uygulamadır ve aşağıda ayrı başlık altında ayrıntılı olarak açıklanmıştır. İnhilasyonla verilen ilaçlar kısa ve uzun etkili beta-mimetik ilaçlar, kortikosteroidler (beklometazon, flutikazom ve budesonid gibi), antimuskarinik ilaçlar ve mast hücresi stabilizatörleridir.

Oral verilişe, inhalasyonla verilemeyen ilaçlar için veya inhalasyonla verilebilen ilaçların inhalasyonla verilmesi uygun ya da gerekli olmadığında başvurulur. Bu şekilde verilen ilaçlar kısa ve uzun etkili beta-mimetik ilaçlar, kortikosteroidler, teofilin ve lökotrien antagonistleridir. Uzun etkili sık kullanılan beta-mimetik ilaçlardan salmeterol ve formeterol genellikle sadece inhalasyonla verilir. Mast hücresi stabilizatör etkililiğinin zayıflığı nedeniyle pek kullanılmayan ketotifen de bu yoldan verilebilir.

Parenteral yolla ilaç vermeye akut ağır astma tedavisinde, 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-mimetik ilaçlar belirtilen durumda ciltaltı, intramüsküler ve yavaş i.v. injeksiyonla veya i.v. infüzyonla verilir. Uzun etkili beta-mimetik 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 kullanılır.

Astma tedavisinde üç basamaklı tedavi: Astmanın bakımında (nöbetlerin önlenmesi ve tedavisinde) bazı uzmanlarca üç basamaklı bakım yöntemi tavsiye edilir: **(i)** Birinci basamakta hafif intermitent astmada akut semptomların düzeltilmesi amaçlanır. Bu basamakta birinci sıra ilaçlar, aerosol şeklinde verildiklerinde bronkospazmı güçlü ve çabuk çözen beta-mimetik ilaçlardır. Bunların alternatifi ipratropium bromür'dür. **(ii)** İkinci basamak tedavi süregelen (persistent, persistan) hafif astma olgularında uygulanır. Bunlarda semptomlar haftada en az 3 kez ortaya çıkar ve tedavinin amacı, düşük toksisiteli ilaçları kullanmak suretiyle mukozada iltihabı önlemek ve oluşmuşsa tedavi etmektir. Birinci basamaktaki uygulamanın yetersiz kalması halinde bu basamağa geçilir; bronkodilatörler yanında veya tek başına inhalasyon suretiyle düşük doz kortikosteroid ilaç aerosolu verilir. Bunların yanında kromolin sodyum veya benzeri, lökotrien antagonisti ya da ağızdan teofilin verilir. **(iii)** Semptomların kesilmeden, sürekli olarak bulunduğu ve beta-agonistlerle veya aerosol şeklindeki kortikosteroidlerle düzeltilemeyen ağır epizodlar gösteren hastalarda üçüncü basamağa geçilir. Bunun özelliği, ağızdan ve duruma göre parenteral prednizon veya metilprednizolon gibi kortikosteroidlerin verilmesidir. Bu ilaçlar sistemik uygulandıklarında, aerosol şeklinde uygulanmalarından farklı olarak daha fazla sayıda ve daha ciddi yan tesirler gösterirler.

Türkiye'de Toraks Derneğince Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (2000) hazırlanmıştır. Bu rehberden alınan kronik astmada dört basamaklı tedaviyi öngören bir basamaklı tedavi şeması Tablo 52.1'de gösterilmiştir. Yukarıda açıklanan üç basamaklı tedaviden farkı ikinci basamağın şemada ikinci ve üçüncü basamak olarak ikiye ayrılmasıdır. İngiliz Toraks Derneği ve İngiliz Pediyatri Birliğinin astma tedavi kılavuzunda biri erişkinler ve okul çocuklarının tedavisi için beş basamaklı, diğeri ise 5 yaşından küçük çocuklar için dört basamaklı olmak üzere iki ayrı kronik astma tedavi şeması vardır (Kayaalp, 2001). 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 astmanın, (ii) akut ağır (şiddetli) astmanın ve (iii) yaşamı tehdit eden astmanın tedavisi için de Kayaalp, 2001'e başvurulabilir (bak. s.123) ve ilgili tablo Tablo 52.1'dekinden daha ayrıntılıdır.

Tedavi yönünden nöbetin ağırlığının değerlendirilmesi: Astma nöbeti (akut epizodlar) hekimlik pratiğinde, solunum sistemi ile ilgili **acil durumlar** arasında en sık görülenlerden biridir. Nöbetin geçirilmesi amacıyla has-

TABLO 52.1: Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (2000)'e göre kronik astmanın erişkinlerde dört basamaklı ve basamaklı tedavi şeması

İNFERMİTTAN HAFİF	PERSİSTAN HAFİF	PERSİSTAN ORTA	PERSİSTAN AĞIR
- Haftada 2 kezden az semptom - Sadece ekzersiz veya belli temas sonrası	Gündüz Semptomları: >Haftada 2 (3–6) Gece Semptomları: > Ayda 2 (3–4) PEF, $FEV_1 \geq$ %80 ΔPEF: %20–%30	Gündüz Semptomları: Her gün Gece Semptomları: > Haftada 2 (Ayda 5'ten fazla) PEF, FEV_1: %60–%80 ΔPEF >%30	Gündüz Semptomları: Sürekli Gece Semptomları: Çok sık PEF, FEV_1 < %60 ΔPEF >%30
İhtiyaç halinde 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-salıveren) teofilin veya • Lökotrien antagonistleri	• Orta veya yüksek doz inhale kortikosteroid veya • Orta doz inhale kortikosteroid + uzun etkili bronkodilatör (uzun etkili teofilin veya uzun etkili beta-2 agonist) • **Alternatif:** Orta veya yüksek doz kortiko steroid + lökotrien antagonistleri	• Yüksek doz inhale kortikosteroidler + uzun etkili bronkodilatörler (uzun etkili inhale veya oral beta-2 agonisti 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 Gereğinde kısa etkili beta-2 agonist 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 için s.695'e bak.

tanın kullanmak zorunda kaldığı ilacın dozu ve sıklığı, hasta tarafından dikkatle izlenmesi gereken noktalardır. Önceki nöbetlerde kullanılan dozda ve sıklıkta ilaçla 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**, pulsus parodoksus (paradoksik nabız), hastanın solunum için aksesuvar kasları kullanmakta olması ve 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 varsa**, yoğun bakım koşulları altında tedavinin yoğunlaştırılması tavsiye edilir.

Astmanın **ağırlığına (şiddetine) göre değerlendirilmesi,** ABD'de Ulusal Astma Paneli Raporuna göre standartlaştırılmıştır ve buna göre astma **4 sınıfa ayrılır** (National Institutes Health Pub. No. 97-4051, Bethesda, MD, 1997): **(i) Hafif aralıklı** (intermitent), **(ii) Hafif süregelen** (persistent, persistan), **(iii) Orta süregelen** ve **(iv) Ağır süregelen.** 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 değişkenlik derecesine Δ PEF göre yapılır. Tablo 52.1'deki sınıflandırma kriterleri sözkonusu sınıflandırmaya uyar.

Gebelikte astma tedavisi: Astmanın ağır alevlenmeleri gebeliğin seyri, fetus ve doğum eylemini olumsuz etkiler. Bu neden 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 ilaçlarn kronik tıkanmalı akciğer hastalığında (KTAH, chronic obstructive lung disease, COPD) **ve krupta kullanılması:** KTAH kronik bronşit veya amfizeme bağlı olarak hava akışında tıkanıklık bulunması ile kendini gösteren ve özellikle yaşlılarda ve sigara tiryakilerinde görülen bir kronik hastalıktır. Oldukça sık görülür. ABD'de nüfusun yaklaşık %5'ini tuttuğu kestirilmiştir. **Kronik bronşit,** aşırı balgam çıkarma ve birbirini izleyen en az iki yıl içinde 3 ay veya daha fazla süre boyunca balgamlı (prodüktif) öksürük ile kendini gösteren bir durum olarak tanımlanır. **Amfizem,** patolojik göstergelere göre tanımlanan ve alveollerin ve terminal bronşiyollerin distalinde kalan hava yolu segmentlerinin, çeperlerindeki elastik dokunun yıkılması sonucu kalıcı şekilde genişlemesi ile kendini gösterir.

TABLO 52.2: Kronik astmanın erişkinlerde ve okul çocuklarında beş basamaklı tedavi şeması (BNF 40'a göre Kayaalp, 2001'den)

Başlangıçtaki ağırlık derecesine en uygun olan basamaktan başlayın, 'kurtarıcı'prednizolon uygulaması her basamakta ya da herhangi bir zamanda yapılabilir.

Kronik astım: erişkinler ve okul çocukları

1. Basamak: arada sırada kullanılan bronkodilatörler

Gerektikçe (en fazla günde bir kere) inhale kısa etkili $beta_2$-agonistler

Dikkat. Günde bir kezden daha sık kullanılması gerekiyorsa (ya da belirtiler gece de ortaya çıkıyorsa) 2. basamağa geçin; hastanın tedaviye uyup uymadığını ve inhalatör kullanma tekniğini kontrol edin.

2. Basamak: düzenli inhale edilen önleyici tedavi

Gerektikçe inhale edilen kısa etkili $beta_2$-agonistler *artı*

Ya düzenli standart dozda[1] inhale kortikosteroid

Ya da düzenli kromoglikat veya nedokromil (kontrol altına alınamazsa inhale kortikosteroide dönmek gerekir)

Dikkat. Başlangıçta belirtileri kontrol altına alabilmek için yüksek dozda inhale kortikosteroid kullanılması gerekebilir; bazı hastalarda alevlenmelerde kısa süreli olarak çift doz kullanılması yarar sağlar.

3. Basamak: yüksek dozda inhale kortikosteroid ya da standart dozda inhale kortikosteroid + uzun etkili inhale $beta_2$-agonist

Gerektikçe inhale kısa etkili $beta_2$-agonistler *artı*

Ya düzenli standart dozda[2] inhale kortikosteroid

Ya da düzenli standart dozda inhale kortikosteroid *artı* düzenli inhale uzun etkili $beta_2$-agonist (günde iki kez 50 mikrogram salmeterol ya da 18 yaşından büyüklerde, günde iki kez 12 mikrogram formoterol)

Dikkat. Yüksek dozda inhale kortikosteroid kullandığında sorun ortaya çıkan az sayıda hastada, standart dozda inhale kortikosteroid ile birlikte ya inhale uzun etkili $beta_2$-agonist veya düzenli modifiye-salan oral teofilin kullanılmalı ya da düzenli kromoglikat ya da nedokromil denenmelidir.

4. Basamak: yüksek dozda inhale kortikosteroidler + düzenli bronkodilatörler

Gerektikçe inhale edilen kısa etkili $beta_2$-agonist ile birlikte

Düzenli yüksek dozda[2] inhale kortikosteroid *artı*

aşağıdakilerden biri ya da birden fazlası tedavi amacıyla birbiri ardına denenebilir:

İnhale uzun etkili $beta_2$-agonist

Modifiye-salan oral teofilin

İnhale ipratropium veya erişkinlerde oksitropium

Modifiye-salan oral $beta_2$-agonist

Yüksek dozda inhale bronkodilatörler

Kromoglikat ya da nedokromil

5. Basamak: düzenli kortikosteroid tabletleri

Gerektikçe inhale kısa etkili $beta_2$-agonist ile birlikte

Düzenli yüksek dozda[2] inhale kortikosteroid ve uzun etkili bronkodilatörlerden biri ya da birkaçı (bak. 4. basamak) *artı*

Düzenli prednizolon tabletleri (günde tek doz halinde)

Dikkat. Düzenli prednizolon tabletlerine ek olarak yüksek dozda inhale kortikosterolde devam edilmelidir (çok özel durumlarda onaylanmış dozların üstüne çıkılabilir): bu hastalar normal olarak bir astma kliniğine gönderilmelidir.

Tedaviyi azaltma

Tedavi 3–6 ayda bir gözden geçirilmelidir; kontrol sağlanmışsa tedavide basamaklı azaltma yapılabilir; tedavi kısa süre önce 4. veya 5. basamaktan başlatılmışsa (ya da kortikostreoid tabletleri içeriyorsa), kısa bir süre sonra da azaltma yapılabilir; diğer hastalarda, tedavide basamaklı yavaş azaltmaya girişmeden önce en az 1-3 aylık bir stabil dönem geçirilmiş olması gereklidir.)

1 Standart dozda inhale kortikosteroidler beklometazon dipropionat veya budesonid (günde iki kez 100-400 mikrogram) ya da flutikason propionattır (günde iki kez 50-200 mikrogram).

2 Yüksek dozda inhale kortikosteroidler beklometazon dipropionat ya da budesonid (günde 0.8-2 mg, birkaç doza bölünerek) ya da flutikason propionattır (günde 0.4-1 mg, birkaç doza bölünerek); geniş hacimli bir hazne (spacer) kullanılmalıdır.

Her iki klinik durumda da hava yollarında, astmada olduğu gibi, **aşırı-yanıt verirlik (hiperreaktivite)** vardır. Tedavisi için inhale edilen kısa etki süreli beta-mimetik ilaçlar, gerektiğinde verilmek üzere kullanılır. Hava yollarındaki tıkanıklık fazlaysa inhale edilen uzun etki süreli beta-mimetik ilaçlar veya ipratropium bromür gerektiğinde değil, düzenli olarak kullanılır. Orta şiddetteki olgularda inhale kortikosteroidler de kullanılabilir, fakat düzenli kullanılmasıyla, astmadaki durumdan farklı olarak, solunum fonksiyonlarındaki, dolayısıyla altta yatan kalıcı patolojideki bozulmanın hızı yavaşlamaz. Yüksek dozda inhale edilen ya da ağızdan alınan kortikosteroidlere yanıt verme, KTAH'ye eşlik eden bir astma yoksa belirgin olmaz. **Akut akciğer infeksiyonu şeklindeki alevlenmeler**in önlenmesi ve ortaya çıkmışsa tedavisi gerekir. Ağır olgularda sürekli oksijen tedavisi ömrü uzatır. Kortikosteroidler ve adrenalin, nebülizör solüsyonu halinde **ağır krup** olgularında da 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 stidor ve solunsal sıkıntı halidir (eskiden sık görülen difterinin bir belirtisiydi). Hafif olgularda özgül tedavi yapılmaz. Ağır olgular hastanede tedavi edilir. Ağızdan veya injeksiyonla kortikosteroid ya da nebülizörle budesonid verilir. Kortikosteroide yanıt vermeyen olgularda yakın klinik gözetim altında 1 mg/ml'lik adrenerjik solüsyonu nebülizörle uygulanır.

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-mimetik ilaçlar için önem kazanır. İnhalasyon suretiyle uygulamada, ilaç solüsyonunun havadaki aerosolü genellikle **ağızdan solunum yollarına çekilir**. Aerosol içindeki partiküllerin çapının 5 mikrondan daha ufak olması gerekir ki inhale edilen ilacın yeterli bir miktarı bronşiyollere kadar ulaşabilsin.

Anılan ilaçların **inhalasyonla uygulanmalarının tercih edilmesinin başlıca nedenleri** şunlardır: (i) bronş düz kaslarına, sistemik uygulamaya göre daha yüksek konsantrasyonda eriştikleri için, maksimal bronkodilatasyon 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 ve diğer organlar üzerindeki yan tesirleri azaltılmış olur.

İnhalasyonla **uygulama aşağıdaki şekillerde yapılır:**

(i) Basınçlı aerosol inhalasyonu: Basınçlı aerosoller metalik bir kutu (inhalatör) içinde bulunurlar. Bunlar parmakla basıldığında açılan **valf düzeneği** ve ağıza ilacı püskürtmeye yarayan **ağızlık (boru)** kısmını içerirler. **Sıvağları** (propellant) **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 ağza yerleştirilen silindirik ağızlık parçası 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 iyice daralması nedeniyle, inhale edilen aerosol içindeki ilaç solüsyonu **partiküllerinin % 90'dan fazlasının orofarenks ve larenks mukozasına çarparak orada çökmesidir ("impaction" veya "deposition" 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 hüni şeklinde bir **nebuheyir** 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 inhalatörlerin** basma ile soluma arasındaki koordinasyonun zorluğundan doğan sakıncasını ortadan kaldırmak için, son zamanlarda **"autohaler"** adı verilen ve inhalasyona başlandığında otomatik olarak püskürtme yapan, kullanılışı kolay özel inhalatörler yapılmıştır.

(ii) Kuru toz inhalasyonu: Özel inhalatörler içine ya kuru toz içeren bir kapsül veya çok dozlu bir blister (iki aluminyum yaprağın yapıştırılmasıyla oluşan ve yapraklar arasında ilaç için kapalı gözler bırakılan plaka) şeklindeki **disk**i yerleştirdikten sonra bronkodilatör ilacı nefesle toz halinde inhale etmek mümkündür. Bu tür inhalasyonda freonun 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 gibi) de pazarlanmıştır. **Çok dozlu blister diskler,** bir diskte 4-7 doz içerirler ve bu disklere ticari adıyla "Rotadisk" adı verilir ve Dishaler diye adlandırılan özel inhalatörlere prospektüste tarif edildiği şekilde takılarak kullanılırlar.

(iii) Nebülizörle uygulama: Bronkodilatör ilaç solüsyonu nebülizör denilen ve ilacı aerosol haline getirip maske 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 hızında 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 maske içinden sürekli inhale eder. **Nebülizör uygulaması;** solventin 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.

İnhalasyon yukarıdaki şekillerden hangisine göre yapılırsa yapılsın, inhalasyon tekniği ve özellikle **püskürtülen ilacı içeri çekmenin zamanı önemlidir.** İnspirasyonun ortasında veya daha iyisi sonuna doğru püskürtme ve inhalasyon yapılması tavsiye edilir; çünkü bu sırada akciğerler genişlemiş ve bronşlar daha fazla açılmışlardır. Böylece ilaç taneciklerinin havayollarında daha derinlere gitmesi sağlanır. İnspirasyondan önce maksimum ekspirasyon yapılmış olması, ilaç püskürtülmeye başlandıktan sonra inspirasyonun maksimuma kadar yapılması bu durumda birkaç saniye soluk tutulduktan sonra ekspirasyona başlanması ve bu ekspirasyonun yavaş olarak yapılması daha fazla ilaç partiküllerinin bronş ve bronşiyoller üzerine yapışmasını 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. Bunun aerosolün partikül büyüklüğüne etkisi ve ölçülü aerosollerde doza etkisi halen incelenmektedir.

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 kanın oksijen parsiyel basıncı (Pa_{O2}) değeri düşer. Bunda alveollere hava girişinin kısıtlanması yanında, **alveollerin ventilasyonu ile perfüzyonu arasındaki denge**nin bozulmuş olması rol oynar. Bir bölgede aveolun ventilasyonunun azalması ile birlikte, refleks olarak lokal vazokonstriksiyon oluşması sonucu perfüzyon da azalmışsa bu bölgenin Pa_{O2} düşmesine katkısı da azalır. Bronkodilatör ilaç inhale edildikten sonra görünüşe göre total ventilasyonun artmasına rağmen, 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 akım 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 akım ölçerleri (peak flow meters) pazarlanmıştır. Bununla hava akış hızı ölçülebilir ve izlenebilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. BETA-MİMETİK BRONKODİLATÖR İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

a) Adrenalin hidroklorür müstahzarları:
- Adrenalin Amp.: 0.25 mg, 0.5 mg ve 1 mg/1 ml adrenalin HCl içeren farmakope ampulleri.

b) Salbutamol müstahzarları:
- Salbutam SR 4 mg ve 8 mg (Nobel): 4 mg ve 8 mg'lık yavaş salıveren kapsüller. 14 Kapsül/kutu (ikisi de).
- Ventolin 2 mg ve 4 mg Tablet (GlaxoSmithKline): 2 mg'lık ve 4 mg'lık tabletler. 100 Tablet/kutu (2 mg'lık) ve 50 tablet/kutu (4 mg'lık).
- Volmax 4 mg ve 8 mg Tablet (GlaxoSmithKline): 4 mg ve 8 mg salbutamol içeren ve hız-kontrollu salıveren (uzun etkili) tabletler (oral osmotik terapötik sistem). 14 Tablet/kutu (ikisi de).
- Ventolin Şurup (GlaxoSmithKline): 5 ml'de 2 mg salbutamol sülfat içeren şurup. 150 ml/şişe.
- Ventolin Ampul 0.5 mg ve 1 mg (GlaxoSmithKline): 0.5 mg/1 ml'lik ve 1 mg/5 ml'lik ampul. İlki 5 Ampul/kutu, ikincisi 10 Ampul/kutu.
- Ventolin Inhaler (GlaxoSmithKline): Bir püfünde 100 µg ilaç içeren 200 dozluk aerosol (15 ml). 1 İnhalatör/kutu.
- Ventodisks Kuru Toz İnhalasyonu (GlaxoSmithKline): Bir püfünde 200 µg kuru toz halinde ilaç içeren diskler vediskhalatör. 1 Takım/kutu (56 dozluk).
- Ventolin Nebules (GlaxoSmithKline): 2.5 mg/2.5 ml'lik nebülizör solüsyonu. 20 şişe/kutu.

c) Terbutalin sülfat müstahzarları:
- Bricanyl Tablet (Eczacıbaşı): 2.5 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
- Bricanyl Durules Tablet (Eczacıbaşı): 5 mg'lık yavaş salıveren tablet. 50 Tablet/kutu.
- Bricanyl Şurup (Eczacıbaşı): 5 ml'de 1.5 mg terbutalin ve 62.5 mg gliserilgayakolat (ekspektoran) içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Bricanyl Ampul (Eczacıbaşı): 0.5 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Bricanyl Inhaler (Eczacıbaşı): Bir püfürnde 250 µg ilaç içeren basınçlı aerosol. 400 dozluk 10 ml'lik inhalatör/kutu.

d) Salmeterol ksinafoat müstahzarları:
- Astmerole Inhaler ve Spindisk/Multihaler (Fako): Bir püfünde 25 µg ilaç püskürten inhalatör (basınçlı aerosol) ve toz halinde 50 µg'lık 4 doz ilaç içeren spindisk (özel blister disk). 1 İnhalatör-kutu (60 ve 120 dozluk basınçlı aerosol) ve 7 spindisk+1 mültihalatör/kutu (toplam 28 doz).
- Serevent İnhaler ve Diskus (GlaxoSmithKline): Yukardakiler gibi.

e) Formoterol (Eformoterol) fumarat müstahzarları:
- Oxis Turbuhaler (AstraZeneca): Bir püfürkle 4.5 µg ve 9 µg ilaç püskürten kuru toz inhalatörleri. 60 dozluk inhalatör.
- Foradil (Novartis): 12µg'lık inhalatör kapsülü ve bir püfünde 12 µg ilaç veren ölçülü doz aerosolü. 30 ve 60 Kapsül/Kutu + inhalatör ve 50 ve 10g dozluk aerosol inhalatörü.

f) Efedrin hidroklorür müstahzarları:
- Efedrin Tablet (Santa-Farma): 50 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Efedrin Gürsoy (Gürsoy): 50 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

2. TEOFİLİN VE TÜREVLERİ MÜSTAHZARLARI:

a) Sadece teofilin içeren müstahzarlar:
- Talotren Kapsül 200 mg ve 350 mg (Novartis): 200 mg ve 350 mg anhidr teofilin içeren rötar kapsüller. 30 Kapsül/kutu (ikisi de).
- Theo-Dur Tablet 100 mg, 200 mg ve 300 mg (Eczacıbaşı): 100 mg, 200 ve 300 mg anhidr teofilin içeren rötar tabletler. 30 ve 60 Tablet/kutu (üçü de).
- Teokap SR Mikropellet (Nobel): 100 mg'lık, 200 mg'lık ve 300 mg'lık yavaş salan mikropelet içeren kapsüller. 30 Tablet/kutu (üçü de).
- Diğerleri: Bronkolin 300 Retard Tablet (Adeka), Xantium 200 Mikrepellet Kapsül (Medsan).

b) Aminofilin müstahzarları:
- Aminocardol Tablet (Novartis): 100 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu
- Aminocardol Ampul (Novartis): 210 mg/10 ml'lik ampul. 3 Ampul/kutu. (yavaş i.v. injeksiyon yapılır).
- Asmafilin Fort Kapsül (Casel): 250 mg'lık kapsül. 24 Kapsül/kutu.

c) Diprofilin müstahzarları:
- Difilin Tablet (Deva): 400 mg'lık tabletler. 50 Tablet/kutu.
- Difilin Ampul (Deva): 300 mg/3 ml'lik ampul. 6 Ampul/kutu.
- Difilin Süpozituvar (Deva): 400 mg'lık süpozituvar. 5 Süpozituvar/kutu.

3. BEKLOMETAZON DİPROPİONAT MÜSTAHZARLARI:
- Becotide Inhaler (GlaxoSmithKline): Bir püfünde 50 µg ilaç içeren 200 püflük basınçlı aerosol. 1 İnhalatör/kutu.

- Becloforte Inhaler (GlaxoSmithKline): Bir püfünde 250 µg ilaç içeren 200 püflük basınçlı aerosol. 1 İnhalatör/kutu.
- Ventide (GlaxoSmithKline): Bir püfünde 50 µg b. dipropionat ve 100 µg salbutamol içeren 200 püflük basınçlı aerosol. 1 Inhalatör/kutu.
- Becodisks Disk 100 ve Disk 200 (GlaxoSmithKline): Bir püfünde 100 µg ve 200 µg kuru toz halinde ilaç içeren diskler ve diskinhalatör. 1 Takım/kutu.

4. FLUTİKAZON PROPİONAT MÜSTAHZARLARI:

- Flixotide Inhaler -25, -50 ve -125 (GlaxoSmithKline): Bir püfünde sırasıyla 25 µg, 50 µg ve 125 µg ilaç içeren ölçülü basınçlı aerosol inhalatörleri. 1 İnhalatör/kutu
- Flixotide Diskus Inhaler -50, -100 ve -250 (GlaxoSmithKline) Bir püfünde sırasıyla 50 µg, 100 µg ve 250 µg ilaç içeren kuru toz inhalatörleri. 1 İnhalatör/kutu +60 dozluk disk (üçü de).
- Flixotide Nebules (GlaxoSmithKline): 0.5 mg ve 2 mg'lık nebüller. 10 Nebül/kutu (nebülizör uygulaması için).
- Brethal Inhaler 50 mcg ve 125 mcg (Fako): Bir püfünde sırasıyla 50 µg ve 125 µg ilaç içeren ölçülü basınçlı aerosol inhalatörleri. 1 İnhalatör/kutu (60 dozluk) (ikisi de).
- Seretide Diskus 100 mcg, 250 mcg ve 500 mcg (GlaxoSmithKline): Bir püfünde kuru toz halinde 100 µg, 250 µg veya 500 µg flutikazon propionat ve 50 µg salmeterol içeren diskler ve diskinhalatör. 60 dozluk kutu.

5. BUDESONİD MÜSTAHZARLARI:

- Pulmicort Aerosol 50 mcg ve 200 mcg (Eczacıbaşı): Bir püfünde sırasıyla 50 µg ve 200 µg ilaç veren 100 püflük basınçlı aerosol. 1 İnhalatör/kutu.
- Pulmicort Turbuhaler 100 mcg ve 200 mcg (Eczacıbaşı): Bir püfünde 100 µg ve 200 µg ilaç püskürten kuru toz inhalatörü. 1 İnhalatör/kutu (200 dozluk) (ikisi de).

6. İPRATROPİUM BROMÜR MÜSTAHZARLARI:

- Atrovent Aerosol (Boehringer Ingelheim): İnhalasyon için ölçülü tipte basınçlı aerosol. 15 ml'lik inhalatör (1 püf = 20 µg, toplam 300 püf verir).
- Atrovent Flakon (Boehringer Ingelheim): Nebülazör solüsyonu için 500 µg/2 ml'lik viyal. 20 veya 60 Viyal/kutu.

7. DİSODYUM KROMOGLİKAT MÜSTAHZARLARI:

- İntal inhaler ve İntal-5 İnhaler (Eczacıbaşı): Bir püfünde 1 mg ve 5 mg kuru toz halinde ilaç içeren inhalatör. 112 Doz/kutu.
- İntal Nebülizör Sol. (Eczacıbaşı): 2 ml'lik ampul içinde %1'lik nebülizör solüsyonu. 48 Ampul/kutu.
- Rynacrom M (Eczacıbaşı) %2 lik nazal sprey solüsyonu. 26 ml/şişe.
- Rynacrom-Compound (Eczacıbaşı): %2 d.kromoglikat ve %0.025 ksilometazolin (vazokonstriktör) içeren nazal sprey solüsyonu. 15 ml/şişe.
- Allersol Göz Damlası (Sanovel): %2 lik oftalmik solüsyon. 5 ml/şişe.

8. LÖKOTRİEN RESEPTÖR BLOKÖRÜ MÜSTAHZARLARI

- Singulair Tablet 10 mg (MSD): 10 mg montelukast sodyum içeren film tablet. 28 Tablet/kutu.
- Singulair Tablet 5 mg (MSD): 5 mg montelukast sodyum içeren çiğneme tableti. 28 Tablet/kutu.
- Accolate Tablet (AstraZeneca): 20 mg zafirlukast içeren film tablet. 28 Tablet/kutu.

720–727

53. Konu
OKSİJEN VE DİĞER TEDAVİ GAZLARI

Giriş • Oksijen ve Karbon Dioksidin Fizyolojik ve Kinetik Yönleri • Hipoksi Durumları • Oksijen • Yan Tesirleri • Reaktif (serbest) oksijen radikalleri • Hiperbarik Oksijen Uygulaması • Karbon Dioksid • Helyum •

Kitabın iki ciltten metin kısaltılmaksızın bir cilde indirgenebilmesi için yardımcı bilgi niteliğindeki bu Konu elektronik ortama aktarılmıştır; <www.turyay.com.tr> veb sitesinden erişilebilir.

VI. BÖLÜM

SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR ve ANESTEZİYOLOJİDE KULLANILAN BAZI İLAÇLAR

54. KONU SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİNİN TEMELLERİ, 731
55. KONU GENEL ANESTEZİNİN FARMAKOLOJİK YÖNÜ VE GENEL ANASTEZİKLER, 770
56. KONU LOKAL ANESTEZİKLER, 792
57. KONU NÖROMÜSKÜLER BLOKE EDİCİ İLAÇLAR, 807
58. KONU SANTRAL ETKİLİ KAS GEVŞETİCİLER, 818
59. KONU HİPNOSEDATİF İLAÇLAR I: GENEL ÖZELLİKLERİ VE BENZODİAZEPİNLER, 824
60. KONU HİPNOSEDATİF İLAÇLAR II: BARBİTÜRATLAR VE DİĞERLERİ, 846
61. KONU ALKOLLER, 856
62. KONU NÖROLEPTİK İLAÇLAR, 869
63. KONU ANTİDEPRESAN ve ANTİMANİK İLAÇLAR, 890
64. KONU OPİOİD ANALJEZİKLER, 916
65. KONU İLAÇ SUİSTİMALİ VE İLAÇ BAĞIMLILIĞI, 938
66. KONU NON-STEROİDAL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR, 960
67. KONU SANTRAL SİNİR SİSTEMİ STİMÜLANLARI ve KİLO KAYBETTİREN İLAÇLAR, 995
68. KONU ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR, 1008
69. KONU PARKİNSON HASTALIĞININ VE DİĞER HAREKET BOZUKLUKLARI İLE ALZHEİMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR, 1026

54. Konu
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİNİN TEMELLERİ

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 • Adenozinerjik Nöromodülatör Sistem • Santral Sinir Sisteminin Nitrerjik Sistemi • Santral Sinir Sisteminin Nörosteroid Sistemi •

Kitabın iki ciltten metin kısaltılmaksızın bir cilde indirgenebilmesi için yardımcı bilgi niteliğindeki bu Konu elektronik ortama aktarılmıştır; <www.turyay.com.tr> veb sitesinden erişilebilir.

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 **reversibl olarak** meydana getirirler. Aslında genel anestezi, ilaçların yeterli dozuna verilen ve niceliği (derinliği) kolayca ölçülebilen basit bir yanıt değildir. Karmaşıklığı, birçok komponentlerin kombinasyonundan oluşmasından ileri gelir. Genel anestezik ilaçların çoğu bu komponent (öğe) yanıtların hepsini oluşturur. 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 hareket şeklinde bile hareket yanıtı vermeme (hareketsizlik/immobilite), **(iii)** Amnezi (genel anestezi 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 olanaksız olur; 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 altmış 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 nisbeten 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, omuriliktekı 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 uyarılmasına 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 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 alveoler anestezik konsantrasyonudur.**

Genel anesteziklerin **doz–yanıt eğrileri** çok diktir ve güvenlilik indeksleri en düşük olan ilaçlardan sayılırlar. Alveoler konsantrasyon, 1.0 MAK'tan 1.3 MAK'a çıkacak şekilde dozları artırılırsa, acıtıcı uyarana cevap 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, 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 kaybolma-

sını 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 zamanından 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 cevabın niteliği ve (ii) Solunum hareketlerinin karakteri. 1920'de Guedel adlı anestetist 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 (bak. s. 766 ve 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) nöronlarıdır.

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 komplekliği bu sisteme tesir eden ilaçların, genel anestezikler dahil, etki mekanizmalarının aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Ancak son 25 yıldan beri izole nöronlar, beyin dokusu, ve fonksiyonel proteinlerin üzerine monte edildiği iki sıra lipid moleküllerinden oluşan yapay membranlar üzerinde yapılan incelemeler, bu konudaki bilgilerimizde önemli ilerlemelere yol açmıştır.

Genel anestezi başlangıçtaki tanımına göre tek bir etki değil, birçok komponentten oluşan bir etki topluluğu olduğudur ve genel anesteziklerin belirli etkileri, santral sinir sisteminde belirli yerlerle ilişkilidir.

Uyanıklık ve bilinçlilik durumunun sürdürülmesinde beyin sapında yerleşmiş **retiküler formasyon (RF)**'nin, özellikle mezensefalonun iç (öz) kısmında yerleşmiş mezensefalik retiküler formasyonun (MRF'nin), önemli olduğu 1940'ların sonundan beri bilinmektedir. Periferden, kısmen omurilik üzerinden gelen stimuluslar bu sistemi aktive eder. Genel anestezi sırasında MRF'deki nöronların inhibe edildiği gösterilmiştir. MRF'den kalkan, yolakların bir kısmı talamus çekirdeklerinde sonlanır,

bir kısmı doğrudan kortekse ulaşır. MRF ve ponstaki RF sistemine dahil olan pedunkulopontin çekirdeklerdeki nöronların kolinerjik (akson uçlarında asetilkolin salıveren) nöronlar olduğu anlaşılmıştır. Kortekste uyanıklığı sürdürmekle görevli nöronlara talamustan gelen ve talamus çekirdeklerindeki nöronların aksonlarından oluşan **talamokortikal projeksiyon** adlı bütün korteks bölgelerini innerve eden yaygın yolak da kolinerjik ve kısmen glutamerjik niteliktedir. Bilinçlilik (uyanıklık), bellek ve dikkat gibi fonksiyonları sürdürmeye katkıda bulunan diğer bir önemli yaygın yolak, önbeyin tabanındaki nucleus basalis ve medyal septal nukleus'taki kolinerjik nöronların kortekste ve hipokampusta sonlanan aksonlarından oluşur.

Bilinçlilik (uyanıklık) ve dikkat durumunun sürdürülmesinde rol oynayan diğer bir nöronal sistem, locus ceruleus'taki nöronlardan ve onların korteks dahil beynin çeşitli kısımlarını doğrudan veya röle çekirdekleri aracılığı ile etkileyen aksonlarından oluşan **noradrenerjik sistem**dir. Locus ceruleus'taki nöronları α_2-reseptörleri üzerinden inhibe eden α_2-agonisti ilaçlar, sedatif etki ve bilinç kaybı yapabilirler; bu ilaçlar önceden verilirse genel anestezi yapmak için kullanılan genel anestezik ilaç miktarı azalır. Bu tip bir agonist olan deksmedetomidin, intravenöz anestezik olarak kullanılır. Önceden α_2-reseptör antagonistler verildiğinde ise genel anestezi için kullanılan anestezik ilaç miktarı artar. Beynin kolinerjik, noradrenerjik ve glutamerjik sistemlerine 54. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Yukarıda belirtilen duruma göre bilinçlilik (uyanıklık) durumunun ve ona eşlik eden bellek ve dikkat gibi işlevlerin anatomofizyolojik zeminini esas olarak, yukarıda açıklandığı şekilde kolinerjik, noradrenerjik ve glutamerjik nöron sistemleri oluşturur. Genel anestezikler bunları, **doğrudan veya GABAerjik ya da glisinerjik nöron sistemleri gibi inhibitör sistemlerin etkinliğini artırarak inhibe ederler.**

Genel anesteziklerin hücre ve molekül düzeyindeki etkilerine aşağıda 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 deşarj için erişilmesi gereken eşit voltajı yükseltirler; bu şekilde deşarjları suprese edebilirler.

Genel anesteziklerin membran lipid fazında çözünmek suretiyle **membranın kalınlığını artırdıkları,** Loligo (squid) dev aksonunda membranın elektriksel kapasitansında 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 kanallar üzerindeki etkileri halen yeterince incelenmemiştir. 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 kanalları 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.

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 (bak. 70. Konu) bozulmasına bağlıdır. Bu olay, bu ilaçların memeli hipokampus preparatlarında presinaptik inhibisyon yapmalarını ve belleği bozmalarını açıklayabilir. İzofluranın glutamerjik sinapslarda presinaptik etki ile glutamat salıverilmesini inhibe ettikleri gösterilmiştir. İnhalasyon anestezikleri sinapslarda salıverilen nörotransmitere yanıtı değiştirmek suretiyle postsinaptik etki de yaparlar.

Genel anesteziklerin nöron membranının lipid-matriksi üzerine etkileri hakkında hipotezler: Bunlara Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde (bak. s.1727-30) ve 9. Baskı 2. Cildinde (bak. s.769) değinilmiştir.

Diğer hipotezler: 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 depresyonunun 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.

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 (bak. Tablo 55.1). Bireysel minimum alveoler konsantrasyon, bireyler arasında değişkenlik gösterir ve 0.5 MAK ile 1.5 MAK arasında değiştiği bulunmuştur.

İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN FARMAKOKİNETİĞİ

İnhalasyon anestezikleri, alveol membranından pasif difüzyon suretiyle perialveoler kapilerler içindeki kana geçerler. Metoksifluran hariç inhalasyon anestezikleri vücutta düşük oranda metabolize edilirler, genellikle, büyük kısımları değişmeye uğramadan, geldikleri yoldan yani alveollerden dışarı itrah edilirler. 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 konsantrasyonu, özel rotametreler vasıtasıyla ve uçucu sıvı ilaçların konsantrasyonu, evoparatörden buharlaşma derecesini kontrol altında tutarak **ayarlanır.** İnhalasyon 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 (rezidüel hacim + ekspiratuvar yedek hacim)** 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 dilüe 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 yüzdeki 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. İlacın 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, gazın 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

TABLO 55.1.
Çeşitli genel anestezikdeın koku ve bazı sayısal özellikleri

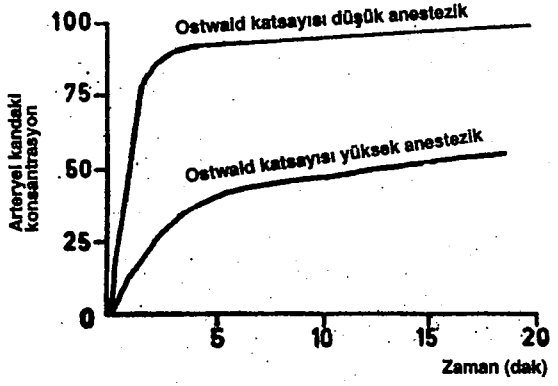
Anestezik	Koku	MAK[1]	Partisyon katsayısı Kan/gaz[2]	Yağ/gaz	Beyin/kan	Buhar basıncı (20°C'de mmHg)	Yükleme oranı (%)
Halotan	Hoş	0.75	2.54	224	2.9	241	15-20
Enfluran	Hoş değil	1.68	1.8	96.5	1.4	175	2-10
İzofluran	Hoş değil	1.4	1.4	90.8	2.6	238	0.17
Sevofluran	Hoş	2.05	0.69	47.2		157	2-5
Desfluran	Sert	6	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.

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; 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) nisbeten 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 bü-



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'sl 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.

yük ölçüde solunumun dakika hacmine yani gazın alveollere sunulma hızına bağımlıdır. Çözünürlük çok düşükse geçiş hızı büyük ölçüde kan akımının hızına bağımlıdır. 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 nisbeten 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 olayı**nın 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.

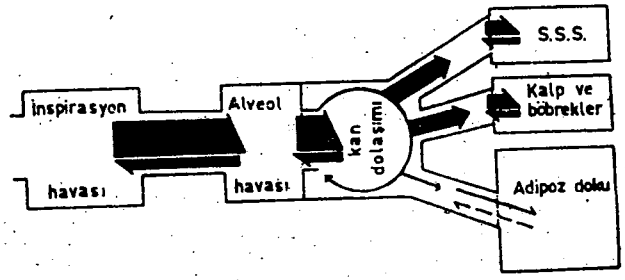
Denge eğrisi (alveol-kan denge eğrisi): Anestezik gazın arteriyel kandaki parsiyel basıncının alveoler havadaki parsiyel basıncının yüzdesi olarak ifade edilen değerinin, anestezi sırasında zamana göre seyrini gösteren eğri "denge eğrisi" adını alır (Şekil 55.1). Burada söz konusu olan denge alveol membranının 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 kısm**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 İlaçların 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 hızı**dır. Beyin, vücut ağırlığının sadece % 2'sini oluşturduğu hal-



Şekil 55.2. İndüksiyon sırasında inhalasyon anesteziklerinin vücutta dağılımı.

de, 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.

Bu sayısal veriler, alveollerden kana geçen anesteziklerin beyinde çabuk toplanacağını, orada hemen ve nisbeten 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 ilacın büyük bir kısmı yağ dokusunda toplanmış olur. Bu nedenle inhalasyonla veya i.v. 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 **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 İtrah

İnhalasyon anesteziklerinin büyük kısmının, **değişmeksizin akciğer alveollerinden** solunum havasına itrah edildiği 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 durumda 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 İlişkisi

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 azaltılmasının, 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 (trikloraseteldehid) üzerinden triklorasetik aside dönüştürülür.

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. En fazla oluşan metaboliti metoksidifluoroasetik asiddir; bu madde fluorür ve formaldehid salıvererek kısmen oksalik aside dönüşür. Metoksifluran ile anestezi edilenlerde vücut sıvılarında fluorür konsantrasyonu toksik düzeye çıkabilir; idrarda oksalat itrahı ileri derecede artar. Sonuçta böbrekte kalsiyum oksalat kristalleri çöker ve idrar yollarında bu maddenin taşları oluşabilir. Ayrıca fluorür iyonu tubulus epitelini zedeleyebilir.

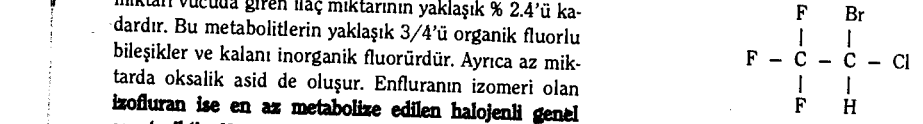
Diğer bir halojenli eter türevi olan **enfluran,** metoksifluran kadar fazla ölçüde metabolize edilmez ve daha az toksiktir. Bu maddenin metabolitleri metoksifluranınkilere benzer. İdrarla atılan fluorlu metabolitlerinin total miktarı vücuda giren ilaç miktarının yaklaşık % 2.4'ü kadardır. Bu metabolitlerin 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 son 10 yılda 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 düşük olduğundan, oldukça hızlı bir şekilde indüksiyon yapar. İndüksiyon sırasında deliryum yapabilir. Bunu önlemek için halotan anestezisinden ön-

ce uyutucu dozda barbitüratlarla ve diğer ilaçlarla 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 nisbeten 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. Masseterleri 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 (% 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. 774'te 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 kullanılması**nın hepatik lezyon insindensini artırır. Yinelenerek kullanılması halinde halotan'ın 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 için azot protoksid tek başına kullanılmaz; diğer bir uçucu genel anestezik ile karıştırılmış olarak ve bazen de tiopental, opioidler ve benzeri ilaçlarla birlikte kullanılır. Böyle bir durumda aditif etkileşme olur; inhalasyon havasında % 50 azot protoksid bulunması halinde diğer inhalasyon anesteziğinin MAK'si yarı yarıya azaltılır. Kombinasyon halinde, güçlü anestezik ilaç daha düşük konsantrasyonda kullanılacağı için onun yan tesirleri azaltılmış olur. İdame için kullanılan konsantrasyonu % 50-80'dir.

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 etkinliğinin (efikasitesinin) düşüklüğü dışında ideal 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 s. 773'de belirtilmiştir.

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

Enfluran gibi halojenli bir eterdir ve onun izomeridir. Yapıca benzerliğine rağmen farmakolojik etkileri ve metabolizması bakımından ondan oldukça farklıdır. 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 ile 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 ve enfluran'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 bağ-

lıdır. Koroner kalp hastalarında, intrakoroner "çalma olayı" (bak. 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 ve enfluraña göre daha az etkiler. İntrakranyal basıncı diğer anesteziklere göre az artırır. Hipokapni yapıldığı takdirde ise intrakranyal basıncı hiç artırmaz. İntrakranyal basıncın yükselmiş olduğu hastalarda volatil bir anestezik kullanılması gerektiği takdirde izofluran tercih edilir. Halotana göre karaciğer kan akımını daha az düşürür. Yüksek dozda EEG'de tutarlıklara neden olabilir; ancak SSS üzerindeki eksitan etkisi enfluranınkinden daha düşüktür.

Enflurana göre **iki önemli üstünlüğü** şunlardır: (i) Anestezinin derinleşmesi halinde SSS stimülasyonu belirtileri oluşturmaz. (ii) Karaciğerde çok az (% 0.17) metabolize edildiği için, hepatotoksik ve nefrotoksik etki potansiyeli enflurana ve özellikle 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. Enfluran ile anestezide gözlenen tavan değer ise 80 mikromol/L ve metoksifluran ile 200 mikromol/L'dir. 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 en yaygın kullanılan genel anestezik olduğu bildirilmiştir (Agnew ve diğ., 2002).

DESFLURAN

İzofluran gibi halojenli metil-etil eter yapılı olan yeni 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 volatil 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 volatil 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. İzofluran gibi 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. İndüksiyon sırasında öksürük, soluk-tutma, laringospazm, apne ve salivasyon yapabilir. Solunum havasındaki konsantrasyonu daha yüksek olduğu için bu son yan tesirleri izofluran'a göre daha sık görülür. 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 volatil anesteziktir. Kaynama noktası 58.5°C olduğundan, oda sıcaklığında sıvıdır. Kokusu hoştur ve tahriş edici değildir. Oksijenle karışımı yanıcı veya patlayıcı değildir. Kokusu hoştur ve desfluranın aksine solunum yollarını tahriş etmez, öksürük ve diğer reaksiyonlara neden olmaz. Anestezi cihazında solunan havadaki karbon dioksidi bağlamak için kullanılan 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 (bak. s.777).

Eter, trikloretilen ve kloroform: Artık kullanılmayan uçucu genel anesteziklerdir. Farmakolojik özelliklerine Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. 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 hızlandırırlar; halotan ise kalbin atış hızını genellikle 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 salı verilmesini 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 katekolamin deşarjı yapan bir durum yoksa, ventriküler aritmiler nadir görülür. Ancak halotanla ilgili bölümde (bak. s. 783) belirtildiği gibi, 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. Myokardın oksijen tüketimi; kan basıncının düşmesi ve/veya myokardın kontraktilitesinin azalması nedeniyle genellikle azaltılır. Halotan, enfluran, azot protoksid ve metoksifluran, 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 sırasın-

da da istenmiyen bir durumdur; bu durumda, adı geçen volatil 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 deprese eder. Solunumu en az deprese edenler azot protoksid ve eterdir; sonuncu ilaç aslında solunumu refleks olarak stimüle eder.

Genel anestezinin indüksiyon ve ayılma döneminde **deliryum, gastro-özofageal reflüks** ve **kusma**, premedikasyon yapılmış olmasına rağmen, sorun oluşturabilir. Refluks ve kusmanın en önemli tehlikesi asidik mide içeriğinin akciğere aspirasyonu ile boğulma veya aspirasyon pnömonisi yapmasıdır.

Genel anestezi sırasında, **ısı düzenleyici merkez**in inhibisyonu sonucu ciltte vazodilatasyon olur ve cildin çıplak oluşu sonucu ısı kaybının artması nedeniyle **hipotermi** olabilir. Bundan dolayı postoperatif dönemde üşümetitreme (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.

Halotan ve metoksifluranın karaciğer ve böbreklerle ilgili organ toksisitesine bu ilaçlarla ilgili bölümde değinilmiştir.

İnhalasyon aneszeziklerinin ameliyathane havasına az da olsa geçmeleri nedeniyle, onlara **hergün maruz kalan kişiler** (anestezist, cerrah, hemşire 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 (nisbi 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 (Brevital), tiamilal sodyum (Surital), heksobarbital sodyum (Evipan) ve tiobarbital sodyum (Kemithal)'dır. İçlerinde en fazla kullanılan **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 faz**ın (dağılım fazı) yarılanma ömrü birkaç dakika, **ikinci faz**ınki (redistribüsyon fazı) yaklaşık 15-30 dakika ve **son faz**ınki **(eliminasyon fazı)** 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 ömrü**dür. 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 (saatlerce süren ameliyatlarda genellikle i.v. infüzyonla **sürekli**) verilirlerse, vücutta (özellikle yağ dokusunda) **birikirler.** İlaç kesildikten sonra ilacın **eliminasyon yarılanma ömrü,** ilacın verilme süresine ve toplam doza bağlı olarak uzar; bu olaya **bağlama-duyarlı yarılanma ömrü** denilir (uzamaya neden olan yukarıdaki iki durum bu deyimde ifade edilen bağlamlar olur). Bu nedenle uzun süren ameliyatlardan sonra **ayılma (toparlanma) dönemi** uzar. 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 kisa 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 mutad 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 üzerinde olan solunum stimülasyonunu ise ancak yüksek dozlarda inhibe edebilir. Tiopental'in mutad 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 felci 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. Serebral kan akımını, metabolizma hızını ve intrakraniyal 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 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 sonra, nisbeten 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 kontrendike**dir. Porfiria'lı hastalarda barbitürat verilmesi hastalık belirtilerini artırır veya gizli porfiria'yı ortaya çıkarır; ayrıca şiddetli solunum depresyonuna neden olur. Aşağıdaki durumlarda **göreceli kontrendikasyon** 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 kaçması**ndan 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 dolaşma 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. İntravenöz 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 cevap 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 (bak. 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 tercihen 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 hızın 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 t1/2'sinden beklenene göre çok kısadır.

Yavaş intravenöz injeksiyonla verilerek (2.5 mg/kg) 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 nisbeten 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, intubasyon 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 "flushing" yapabilir; fakat histamin salıverilmesine neden olmaz. Postoperatif dönemde tiopentalden daha sık olarak bulantı ve kusma yapar. Uzun süren infüzyonu adrenal kortekste steroidojenez-

de tehlikeli derecede inhibisyon (Addison-benzeri durum) yapar; bu, ACTH ile düzeltilmeye dirençlidir.

GÜÇLÜ ve 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 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 rağmen 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 1µg/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 non-depolarizan 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 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 **opioid** (genellikle fentanil veya türevleri ya da morfin) ve **çok kısa etki süreli barbitürat** (genellikle tiopental sodyum) ve duruma göre 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 ağrıya karşı reaksiyon (hareket etme, 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 **naloxson** 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 sitrat**tır. 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 anesteziklerinin kontrindike olduğu **çok özel durumlarda** kullanılır. Özelliklerine Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bak. s.785).

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 uygulamalara, toplu bir adla **perioperatif medikasyon** denilir. Peri-

operatif (çoğu zaman preanestezik) olarak kullanılan ilaçlar aşağıdaki farmakolojik gruplardandır:

(i) Opioidler (narkotik analjezikler). (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 (bak. 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 şürer. 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 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 (bak. 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 edlci 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 yükselttiklerinden 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 önlemleri azalmıştır. Eskiden opioidler yerine premedikasyon için kullanılırlardı (bak. 9. Baskı, 1. Cilt, s.786).

Nöroleptik ilaçlar: Preanestezik medikasyon için haloperidol veya droperidol kullanılabilir. 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 anestezik lerinin 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. 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 **simetidin** ve kardiyovasküler ve santral yan tesirleri daha az olan ranitidin, 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 **regürjitasyonu** ve onun sonucu olarak içeriğin **akciğer havayoluna aspirasyonu** insidensini azaltma 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 **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 ilaçlar olan metoklopramid (bak. 98. Konu), mide motilitesini artırarak ve piloru gevşeterek mide boşalmasını çabuklaştırırlar ve regürjitasyonu ve ona bağlı komplikasyonları önlemek için kullanılabilirler. Mide suyunun asiditesini etkilemezler.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. İNHALASYON GENEL ANESTEZİKLERİ

a) Halotan müstahzarları:
- Halothan (Aventis): 50 ml'lik şişe.
- Halotan (Sanofi-Doğu): 50 ml'lik ve 250 ml'lik şişe.
- Fluothane (AstraZeneca): 50 ml'lik ve 250 ml'lik şişe.

b) Enfluran müstahzarları:
- Ethrane (Abbott): 50 ml'lik ve 125 ml'lik şişe.

c) İzoflüran müstahzarları:
- Forane (Abbott): 100 ml'lik şişe.

d) Sevoflüran müstahzarları:
- Sevorane (Abbott): 100 ml'lik ve 250 ml'lik şişe.

e) Azot protoksid müstahzarları:
- Azot protoksid S.S.Y.B. tarafından ruhsatlandırılmış özel atölyelerde yapılarak çelik silindirler içinde pazarlanır.

2. İNTRAVENÖZ (KATI) GENEL ANESTEZİKLER.

a) Tiopental sodyum müstahzarları:
- Pentothal Sodium (Abbott): 0.5 g veya 1 g kuru toz halinde ilaç içeren ampuller. 1 Ampul/kutu (ikisi de).
- Pental Sodyum (I.E.): 0.5 g ve 1 g kuru toz halinde ilaç içeren viyaller. 1 Viyal/kutu (ikisi de).

b) Ketamin hidroklorür müstahzarları:
- Ketalar (Eczacıbaşı): Mililitrede 50 mg baz eşdeğeri ilaç içeren 10 ml'lik viyal. 1 Viyal/kutu.

c) Propofol müstahzarları:
- Diprivan Ampul (AstraZeneca): Mililitrede 10 mg ilaç içeren 20 ml'lik ampul. 2 ve 5 Ampul/kutu.
- Diprivan Flakon (AstraZeneca): Toplam 500 mg ilaç içere 50 ml'lik viyal. 1 Viyal/kutu.

d) Etomidat müstahzarları:
- Hypnomidate (Sanofi-Doğu): Mililitrede 20 mg ilaç içeren 10 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

3. OPİOİD VE NÖROLEPTİK MÜSTAHZARLARI:

a) Fentanil sitrat müstahzarları:
- Fentanyl Citrate Ampul ve Flakon (Abbott): Mililitrede 50 µg baz eşdeğeri fentanil sitrat içeren 2 ml'lik ampul ve 10 ml'lik viyal. 10 Ampul/kutu. ve 1 Viyal/kutu.
- Fentanyl Ampul (Sanofi-Doğu): Yukardakiler gibi (viyali yok).

b) Alfentanil hidroklorür müstahzarları:
- Rapifen (Sanofi-Doğu): Mililitrede 500 µg ilaç içeren 2 ml'lik ve 10 ml'lik ampuller. 50 ampul/kutu (ikisi de).

c) Droperidol müstahzarları:
- Dehydrobenzperidol (Sanofi-Doğu): Mililitrede 2.5 mg ilaç içeren 2 ml'lik ve 10 ml'lik ampul.

4. GENEL ANESTEZİYE YARDIMCI MEDİKASYON MÜSTAHZARLARI:

Ait oldukları konuların sonunda gösterilmiştir.

56. Konu
LOKAL ANESTEZİKLER

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 · Mepivazikler · Benzokain ve diğerleri · Kapsaisin · Müstahzar Örnekleri ·

Lokal anestezikler, sinir lifleri ile uygun konsantrasyonlarda temasa geldiklerinde bu liflerdeki **impuls iletimini** 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 reversibl bir şekilde kısmen veya tamamen bozabilirler. Esas olarak, ağrılı stimulusların periferden santral sinir sistemine iletimini geçici olarak kesmek için kullanılırlar.

Lokal anestezikler, membranda 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 güvenlik faktörünü azaltırlar ve vi) impuls iletim hızını düşürürler ve yeterli bir konsantrasyonda ilaç uygulanmışsa iletimi tam olarak bole 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 Ad 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 grubuna giren farklı çaptaki lifler için geçerlidir (Tablo 56.1). Bu farklı blok (diferansiyel blok) olayının nedeni hakkında çeşitli açıklamalar yapılmıştır. Bunlardan birine göre, lokal anestezik etkisine duyarlık farkı, sinir liflerinin iletim güvenlik 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 güvenlik faktörünü verir. Ufak çaplı sinir liflerinin iletim güvenlik 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, güvenlik 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 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. İnce 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 yerleşiminin 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 giden 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 hızındaki 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 pKa (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 anestezik-

lere 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 iğciğinin 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, dü-

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.

şük 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 içene uygulandıkları zaman, ön köklerde (T1'den L2'ye kadar) bulunan ince çaplı preganglİyonik 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 teşkil eder.

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 döner. 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 düzünde attıktan sonra onun yerine ekstraselüler sıvıdan K^+'u alır ve hücre içine taşır. Sodyum pompasının (Na^+, K^+ – ATPaz) elektrojenik niteliği vardır (bak. 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 rağmen (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, bu olay uvabain veya kenetsizleyici maddeler (dinitrofenol gibi) tarafından bloke edilir.

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.

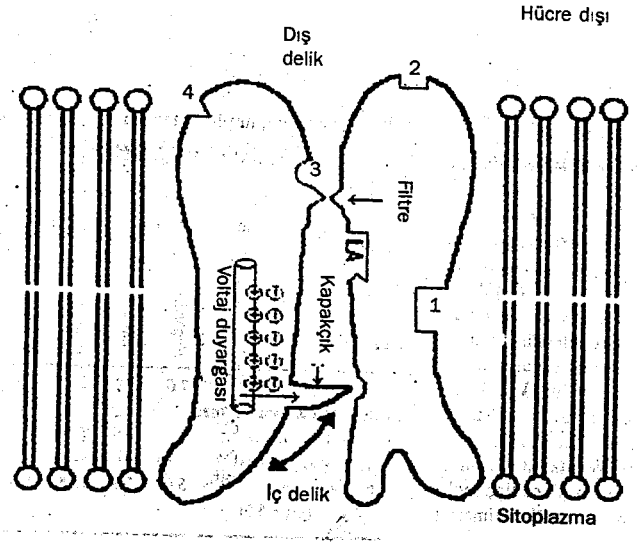
Sodyum kanalı proteini, glikozillenmiş farklı **üç protein alt-birimi**nden oluşan (heterotrimerik) bir komplekstir. İlk olarak elektrik balığının elektrik organı membranlarından izole edilmiştir; daha sonra sıçan beyni nöronlarından da izole edilmiştir. Ayrıca komplementer DNA'sı yapılmış ve klonlanmıştır. 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 segment**ten 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 (sensörü)** görevi yapar. Depolarize edici akım uygulandığında **membran**

içindeki elektriksel alanda meydana gelen değişikliği bu segment duyumsar ve iyon kanalı proteininin konformasyonunda değişiklik yaparak **kanalın kapaçığı**nın açılmasını tetikler. Herbir S4 segmentinin konformasyon değişikliğine, proteine bağlı **"pozitif gating (kapı açıp-kapama) şarjı"**nın membran içinde dışarı doğru transferi eşlik eder. Saflaştırılmış α alt-birimlerinin, yapay fosfolipid vezikküllerine 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 deliğ**ine 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 genellikle 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 es-



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).

nasında, membrandaki Na^+ kanalları peşpeşe bu durumlardan tekrar tekrar geçer. Aktif ve inaktif durumlarda iken sodyum kanalı proteininin lokal anesteziklere afinitesi, istirahat durumundakine göre çok daha yüksektir.

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, **kullanma** – veya başka bir deyimle **impuls frekansına– bağımlıdır** ("use-dependence" veya "frequency-dependence"). Bunun için duruma-bağımlı deyimi de kullanılır. 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. İyonize olan lokal anestezik ilaçların molekülleri, daha düşük oranda bu yoldan da bağlanma yerine ulaşabilirler. Bağlanma yerine ilaçlar reversibl 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. **Kullanma bağımlı blok** nedeniyle, sinir üzerine belirli bir konsantrasyonda uygulanan lokal anestezik, düşük frekanslı stimulusların 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. 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. Lokal anesteziklerin etkili fraksiyonları aşağıda vurgulandığı gibi iyonize (katyonik) fraksiyonlarıdır.

Lokal anestezik etki mekanizmaları hakkında diğer açıklamalar Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde belirtilmiştir (bak. 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:

$$R\text{–}NH_2 + H^+ \Leftrightarrow R\text{–}NH_3^+$$

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 kanalın içinden geçerek ulaşamazlar; bunun için molekülün non-iyonize şeklinin, sitoplazma membranının lipid tabakasını pasif difüzyonla aşarak önce **sitoplazmaya girmesi gerekir.** 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. Yukarıda 5 lokal anestezik ilacın pKa değerleri ve hücre dışında ve hücre içindeki **iyonizasyon oranları** gösterilmiştir:

Parametreler	Meptvalain	Lidokain	Buptvalain	Tetralain	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

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 etikli 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 içinden; lokal anestezik katılmış fizyolojik sıvılarla perfüzyon yapmak 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^+ düzeyi**nin yükselmesi ise membranı kısmen depolarize edip kanalı yüksek afiniteli inaktif duruma sokarak lokal anesteziklerin etkisini artırır.

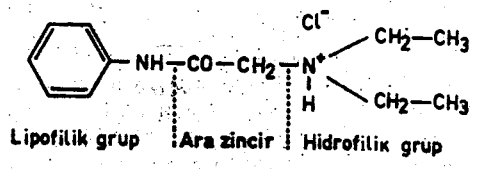
Son zamanlarda lokal anestezik solüsyonlarının karbondioksidle doyurulması **(karbonasyon)** suretiyle ilacın hidrokarbonat türevini içeren müstahzarlar pazarlanmaya başlanmıştır; buna bir örnek % 2.2 lidokain karbonat içeren Xylocaine CO_2 müstahzarlarıdır. Bu solüsyonlarla mutad solüsyonlarla elde edilene göre daha çabuk başlayan ve daha güçlü lokal anestezi elde edilir. (bak. 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 düşmüş olmasına bağlıdır.

Lokal anesteziklerin genel yapıları: Lokal anestezik ilaç moleküllerinde **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 doku içinden absorbe edilme hızları ilaca, ilacın uygulandığı dokulara bağlanma derecesine, ilacın uygulanma yerine ve infiltrasyon şeklindeki uygulamada alanın genişliğine göre değişir. 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



Şekil 56.2. Lidokain hidroklorürün kimyasal yapısı ve molekülün üç kısmı.

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.

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 α_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.

Ester yapılı lokal anesteziklerin büyük kısmı, plazmadaki **esterazlar (bu arada muhtemelen psödokolinesteraz)** tarafından hidroliz suretiyle ve hızlı bir şekilde inaktive edilirler; kalan kısmı hepatik esterazlarla parçalanır. BOS içinde esteraz bulunmadığı için intratekal verildiklerinde, ancak oradan absorpsiyon sonucu etkileri 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 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 metabolitle 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.

Lokal anesteziklerin vazokonstriktör ilaçlarla kombinasyonu: Lokal anestezik solüsyonları imal edilirken, uygulanma yerlerinden absorpsiyonlarını azaltmak için, vazokonstriktör ilaç ilave edilir. Absorpsiyon azalması: (i) ilacın lokal uygulanma yerinde daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun süre kalmasını sağlar, böylece lokal anestezinin şiddet ve süresini artırır; (ii) ilacın absorpsiyonuna bağlı sistemik toksik tesirleri azaltır. Lokal anestezik solüsyonlarına vazokonstriktör olarak, genellikle 5 μ/ml konsantrasyonunda **adrenalin** (yani 1:200.000 oranında) katılır ve bazen noradrenalin (1:100.000 oranında), levonordefrin (1:10.000 oranında) veya fenilefrin ve benzeri sempatomimetik ilaçlar katılmaktadır. Bu katkı maddeleri, uygulanma yerindeki dokuda vazokonstriksiyon ve oksijen tüketiminde artma yaptıklarından, orada lokal hipoksi ve zedelenme meydana getirebilirler. Sonuçta yara nedbeleşmesinde gecikme, dokuda ödem ve bazen nekroz yapabilirler. Vazokonstriktör olarak vazopresin kullanıldığında oksijen tüketiminde artma olmadığından doku zedelenmesine bağlı lokal yan tesirler daha az olmaktadır. Bupivakain ve etidokain gibi ilaçların solüsyonlarına, aşağıda açıklandığı gibi vazokonstriktör katılması mutlaka gerekli değildir. 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	1:200.000 adrenalin 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 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.

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, 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 sık kullanılır. Vazokonstriktörler mukoza yüzeyinden absorpsiyonu azaltma yönünden fazla etkili değildirler. Bundan dolayı bu tip anestezi esnasında, sistemik toksik tesir olasılığı yüksektir. Yüzeyel anestezi için lokal anestezikler genellikle solüsyon halinde uygulanırlar; bazı ülkelerde sprey şekilleri de yapılmıştır. Bazı özel durumlarda merhem şeklinde de uygulanabilirler.

Yüzeyel anestezi için en fazla tercih edilen ilaç **lidokain**dir. **Tetrakain** de sık kullanılır. Gözde **kokain** de kullanılabilirse de kornea epitelinde dökülme ve midriyazise neden olur; bunun yerine tetrakain ve proparakain 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 topikal anestetik olarak injeksiyon veya ponksiyon yapılacak, kateter takılacak cilt alanına, debridman yapılacak cilt yaralarına ağrıyı gidermek için 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: 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 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 tesirler 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, prokain ve kloroprokain gibi vücutta çabuk bir şekilde hidrolizle maktive edilen ilaçlar veya lidokain, bupivakain, levobupivakain ve mepivakain 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 bloku (bölgesel blok): Cerrahi girişim yapılacak bölgeyi innerve eden sinir gövdesinin yanına, lokal anestezik ilacı ufak hacim içinde yüksek konsantrasyonda injekte etmek suretiyle yapılır. 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 paraservikal blok (doğum ağrısını geçirmek için vagina ile uterus serviksi kavşağına 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 dura yı geçerek subaraknoid mesafeye (serebrospinal sıvı içine) ulaşır ve orada ön ve arka kökleri etkiler; omurilik dokusuna da nüfuz edebilir. Ayrıca, ilacın 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 nisbeten yeni 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 blokun özel bir türüdür. Bu yöntemde lokal anestezik solüsyonu, omuriliğin alt ucunun (L_2 vertebra hizası) altında kalan bölgede (bu, omuriliğin alt ucunun altındaki bölge demektir) 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 preganglİyonik 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 (bak. s. 798). Spinal anestezi için kullanılan solüsyonlar, temas ettiği omurilik bölgesi ve sinir köklerinde nadiren lokal tahriş ve zedelenme (nörotoksik etki) yaparak haftalar 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 (bak. 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 ağrısı**na karşı da kullanılabilir; zamanla morfine ve fentanile karşı tolerans geliştiğinden bu son durumda alternatif ilaç olarak bupivakain'in minipompa ile verilmesi denenmektedir. Bu ilaçlar 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 belirtilen 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 anesteziklerle 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 gözlenmiştir:**

Düşük plazma konsantrasyonlarında (0.5-4 µg/ml lidokain gibi), SSS ile ilgili hafif yan tesirler ortaya çıkar (örneğin uyuşukluk, kafada boşluk duyumsama, vertigo,somnolans ve dezoriyantasyon gibi). Bu konsantrasyonda lidokain antikonvülsan etkinlik gösterebilir; bu durum muhtemelen 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 muhtemeldir. 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 multifazik 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 cevap vermez; solunum merkezinin depresyonu gerçekte aşırı stimülasyonun bir sonucudur. Bu durumda sun'i 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. kullamlırlar. 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, tercihen % 100 oksijen inhale ettirilerek, manüel yöntemle veya respiratörle yapılan suni 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. Barbitüratlar, deney hayvanlarını lokal anesteziklerin öldürücü dozlarının birkaç katına karşı koruyabilirler. İnsanda konvülsiyonlara karşı süksinilkolin (mekanik ventilasyon yapma olanağı bulunduğu takdirde) kullamlabilir. Kokain'in beyin korteksi üzerine selektif ve güçlü stimü-

lan etkisi vardır, keyif artırıcı etkisi nedeniyle i.v., intranazal veya inhalasyon yoluyla suistimal edilir (bak. 15. 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 kontrendikedir. 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. Bu ilaçların kardiyovasküler etkilerinin, kısmen içindeki sempatomimetik ilaca bağlı olabileceğini de hatırda tutmak gerekir. 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.

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 maddeleri**ne (özellikle viyal içindeki çok-dozlu solüsyonlara konulan metilparaben ve benzeri prezervatif maddelere) karşı da olabilir. **Amid türevi lokal anestezikler** alerjik reaksiyon yapma **potansiyeli** ester tipi ilaçlarınkinden belirgin derecede daha düşüktür.

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. 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 alerjik kimselerde, lokal anestezi için, kimyasal yapı bakımından farklı olmaları nedeniyle antihistaminik solüsyonları kullanılabilir. Prilokain yüksek konsantrasyonda dolaşıma geçtiğinde, oldukça sık olarak methemoglobinemi ve bazen siyanoz 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

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. Diğer amid türevi olan anestezikler gibi; kandaki kolinesterazlar tarafından parçalanmaz, sadece karaciğerde hidroliz edilerek parçalanır. Minimum etkin konsantrasyonu üzerinden değerlendirildiğinde prokain'e göre aşağı yukarı üç kez daha güçlü lokal anestezik etkiye sahiptir, ondan yaklaşık iki kez daha toksik bir ilaçtır. Yapısı bakımından prokain ve benzeri ilaçlardan farklı olduğundan onlara alerjik hastalarda kullanılabilir.

Lokal anestezik olarak kullanılan solüsyonlarına vazokonstriktör ilaç katılması mutlaka gerekmez; çünkü ilacın belirgin bir vazodilatör etkisi yoktur. Buna rağmen birçok lidokain müstahzarına adrenalin (genellikle 1:200.000 oranında) katılmıştır. Tek başına lidokain içeren solüsyonu doku içine injekte edildiğinde etkisi, uygulanan konsantrasyona göre, bir saat veya daha fazla sürdüğü halde, adrenalin içeren solüsyonu uygulanırsa etkisi en az 2 saat sürer. Lokal anestezik etkisi, uygulandıktan 3-5 dakika sonra başlar ve 10-15 dakikada maksimuma erişir.

Lidokain'in prokain'e göre üstünlüğü, yüzeyel anesteziye de olanak vermesi, etkisinin daha çabuk başlaması, dokuda daha iyi yayılması, etkisinin daha güçlü ve uzun olmasıdır. Ancak lidokain, amid yapılı lokal anestezikler arasında 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 300 mg'dir. Cilltteki 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 şekli** bazı ülkelerde çıkarılmıştır.

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 350 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). İntravenöz bölgesel anestezi için adrenalinsiz % 0.5'lik solüsyonundan kol için 40-50 ml, bacak için 60 ml injekte edilir. 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

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 diğerleri[4]	
Lidokain	2–4	0.5–1	0.5–2	1–5 (S, K, E)	320
Bupivakain	–	0.25–0.75	0.25–0.5	0.25–0.75 (K, E)	225 (175)
Etidokain	–	0.5	0.5–1	1–1.5 (E)	400 (300)
Prilokain	–	1–2	1–3	1–3 (K, E)	600 (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 **parantez içinde** gösterilmiştir. Maksimum dozlar genellikle AMA (1986)'ya göre belirtilmiştir.

antiaritmik ilaç olarak kullanılışına 46. Konuda değinilmiştir.

Lidokain, 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 mepivakain ve lidokainden 4 kez daha güçlüdür. Etki süresi, onlarınkinden 2-3 kez daha uzundur. **En uzun etkili** iki lokal anestezikten biridir (diğeri etidokain). 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 kullanılmaz. 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 ve epidural blok 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. Bu ilacın yaptığı methemoglobinemi reversibldir. Bununla beraber sür'atle ortadan kaldırılması için, 1-2 mg/kg dozunda ve % 1'lik solüsyon halinde metilen mavisi i.v. olarak en az 5 dakika sürecek şekilde yavaş injekte edilir; 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. Plazma psödokolinesterazının güçlü bir inhibitörüdür.

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 değil, tiofen halkası içerir. Etkisi çabuk başlar ve uzun sürer. İnfiltrasyon anestezisi, sinir bloku, epidural ve spinal anestezi için kullanılır. Adrenalin içeren solüsyonunun kartuşu diş hekimliğinde mandibüler veya maksiler sinir bloku için sık kullanılır.

Dibukain (Nupercaine): 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 konjonktival 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.

Meptivakain (Carbocaine): Lokal anestezik etki gücü ve süresi ve kullanılış şekilleri bakımından lidokaine benzeyen diğer bir amid türevi lokal anesteziktir. Ondan önemli bir farkı yüzeyel olarak uygulandığında etkinliğinin düşük olması ve bu yoldan tercih edilmemesidir. Lidokain'e oranla daha az sedatif yan tesir yapar. Solüsyonlarına vazokonstriktör katılması genellikle gerekmez. Vazokonstriktör içeren lokal anestezik solüsyonlarının sakıncalı olduğu durumlarda tercih edilir. Genellikle diş hekimliğinde kullanılır.

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 anestezik tir. Ekgonin'in benzoik asid esteridir. Lokal, anestezi için tıpta ilk kullanılan ilaçtır (1884'te).

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 ve zedelenme yapıp bulanık görmeye neden olduğundan bugün bu yerde tercih edilmez. Kokain'in sempatomimetik etkisi nedeniyle yaptığı midriyazis bazı hallerde istenmiyen bir tesir olabilir. Kokain yüzeyel anestezi dışında kullanılmaz. Eczanede hazırlanan solüsyonları kısa zamanda kullanılmalıdır; oda temperatüründe bir hafta içinde yaklaşık % 50 oranında etkinliğini kaybeder.

Vazokonstriktör etkisine karşın, kokain, uygulandığı mukoza yüzeylerinden kolayca absorbe edilir ve sistemik tesir oluşturur. Dolaşıma geçen kokain'in farmakokinetiğine 65. Konuda değinilmiştir. Toksisitesinin fazlalığı ve suistimal olasılığı nedeniyle bugün tercih edilen bir yüzeyel anestezik değildir. Göze damlatıldığında kornea epitelinde dökülme ve midriyazis yapar.

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. Ayrıca, kokain'in adrenerjik sinir ucunda, sitoplazma içindeki noradrenalin'i yıkan monoamin osidaz enzimini inhibe ettiği de ileri sürülmüştür. Bu etkinin sempatomimetik tesirde ikincil bir katkısı olabilir. Kokain, sempatomimetik etkisi nedeniyle, uygulandığı mukoza yüzeyinde vazokonstriksiyona bağlı soluk luk 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 korteksi üzerinde stimülan etkisi vardır.Bu etkiler amfetaminlerinkine benzer (bak. 71. Konu). Ufak dozlarda sistemik verildiğinde yorgunluğa, uykusuzluk, açlık ve soğuğa dayanıcı artırır. Doping yapıcı olarak kullanılabilir. Amfetaminler gibi öfori yapar. Kokain keyif verici madde olarak suistimal edilen, bağımlılık oluşturan ve narkotik ilaçların kontrolu hakkındaki hükümlere tabi olan bir ilaçtır (bak. 65. Konu). Kokain 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, muhtemelen idiyosenkrazi sonucu, ölüm olduğu bildirilmiştir.

Prokain

Prokain, PABA'nın dietilaminoetanol ile yaptığı esterdir. Hidroklorür tuzunun solüsyonu halinde kullanılır. Prokain sentez edilen ve doku içine uygulanan ilk lokal anesteziktir (1905'te). Daha sonra bulunan diğer lokal anestezikler için karşılaştırma tabanı teşkil etmiştir. Vücutta, esterazlar tarafından PABA ve dietilaminoetanola hidroliz edilir.

Etki gücü fazla olmadığından, etkisi geç başladığından ve daha sık alerjik yan tesirler yaptığından 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)

Prokain'e göre daha güçlü ve o oranda da 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.

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 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 ve daha yüksek dozda bu uçlardaki P maddesi ve benzeri nöropeptidlerde 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 postherpetik ağrıya ve bazı romatizmal ağrılara karşı ağrılı eklem bölgesine günde 3-4 kez sürülerek kullanılır. 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. Ticari adı Zostrix'tir; 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 hkl müstahzarları:

- Xlestesin A (Adeka): Mililtrede 20 mg lidokain hkl+0.0125 mg adrenalin hkl içeren 2 ml'lik ampul. 20 Ampul/kutu.
- Jetokain Simplex Ampul (Adeka): Mililtrede 20 mg lidokain hkl içeren vazokonstriktörsüz 2 ml'lik ve 10 ml'lik ampul. 20 Ampul/kutu (2 ml'lik) ve 10 Ampul/kutu (10 ml'lik).
- Anestol Pomad (İlsan): % 5'lik pomad. 30 g/tüp.
- Emla Krem (Eczacıbaşı): %2.5 prilokain içeren Ksilidin Pomad (Tems): Yukarıdaki gibi.
- Xylocain Pump Spray (Astra): %10'luk sprey solüsyonu. 50 ml/şişe (500 sıkımlık) (üst solunum yolu ve vajina-içi girişimlerde epizyotomide ve diş hekimliğinde yüzeyel anestezi için kullanılır.
- Aritmal Ampul %2 ve %10 (Biosel): Antiaritmik olarak kullanım içindir.

2. Prilokain hkl müstahzarları:

- Citanest % 2 (Eczacıbaşı) % 2 oranında prilokain hkl içeren 20 ml'lik viyal (vazokonstriktörsüz). 1 Viyal/kutu.
- Citanest-Adrenaline % 2 (Eczacıbaşı): % 0.5 prilokain hkl + 4μg adrenalin içeren ve % 2 prilokain hkl + 5 μg adrenalin içeren 20 ml'lik viyaller. 1 Viyal/kutu (ikisi de).
- Citanest Octapressin 3 % (Eczacıbaşı): % 3 oranında prilokain hkl ve 0.08 ünite felipresin (vazopresin türevi) içeren 2 ml'lik katriç (diş hekimliğinde kullanılır).

3. Mepivakain hkl müstahzarları:

- Carbocaine Dental % 3 (İ.E.):Diş hekimliğinde kullanılır (üretilmiyor).

4. Kartikain hkl müstahzarları:

- Ultracain-DS (Aventis): 40 mg artikain hkl ve 6 μg adrenalin içeren 2 ml'lik ampul. 20 Ampul/kutu (diş hekimliğinde kullanılır).
- Ultracain DS forte (Aventis): Yukarıdakinin iki katı adrenalin (12 μg) içeren şekli. 20 Ampul/kutu.
- Ultracain Hiperbar (Aventis): % 5'lik hiperbarik solüsyon içeren 2 ml'lik ampul. 5 Amp./kutu (spinal anestezi için)(üretilmiyor).
- Ultracain % 2 Ampul ve Flakon (Aventis): % 2'lük solüsyon içeren 5 ml'lik ampul ve 50 ml'lik viyal. 5 Amp./kutu ve 1 viyal/kutu.

5. Bupivakain hkl müstahzarları:

- Marcaine % 0.5 (Eczacıbaşı): % 0.5'lik solüsyon. 20 ml/viyal.
- Marcaine Spinal % 0.5 Heavy Inj. Sol. (Eczacıbaşı): % 0.5'lik yoğun solüsyon içeren (hiperbarik) 4 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

6. Ropivakain müstahzarları:

- Naropin 2 mg, 7.5 mg ve 10 mg Ampul (AstraZeneca): Ml'sinde 2 mg, 7.5 mg ve 10 mg ilaç bulunan 10 ml'lik ampuller. 5 Ampul/kutu.

7. Dibukain müstahzarları:

- Nupercainal Merhem (Novartis): % 1'lik merhem. 20 g/tüp.

8. Prokain ve oksibuprokain hidroklorür müstahzarları:

- Prokain müstahzarı Türkiyede yoktur.
- Novesin Göz Damlası (Novartis): %0.4'lük oksibuprokain solüsyonu. 10 ml/kutu.
- Benoxinat Göz Damlası (Liba): Yukardaki gibi.

9. Tetrakain hkl müstahzarları:

- Türkiye'de lokal uygulanan Hemoralgine, Otimisin vb. gibi kombine preparatları vardır.

10. Benzokain müstahzarları:

- Türkiye'de hemoroide lokal uygulanan hidrokortizon ve diğer bazı maddeler içeren Kortos (Embil) (krem ve süpozituvar) ve Ma-ka-ta (Lokman) (merhem) adlı müstahzarları vardır.

57. Konu
NÖROMÜSKÜLER BLOKE EDİCİ İLAÇLAR

Giriş • Nöromüsküler Kavşakta İmplus 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 / μm2'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.

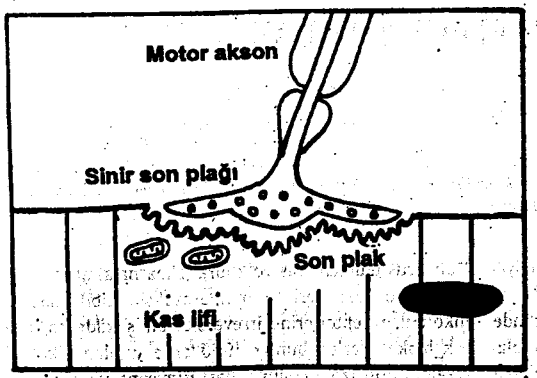
Memelilerde bir kas lifi (hücresi) bir tek son plak içerir, diğer bir deyişle bir sinir dalı ile kavşak yapar. Öte yandan, bir motor akson periferdeki ucunda çok sayıda dallara ayrılır ve her bir dal bir kas hücresini innerve eder. Bir motor aksonun dalcıkları ile birlikte innerve ettiği onlarca veya yüzlerce çizgili kas hücresinin tümü bir **motor üniteyi** oluşturur.

Nöromüsküler Kavşakta İmpuls Aşırımı İle İlgili Olaylar

Nöromüsküler bloke edici ilaçların etki yeri olan nikotinik reseptörlerin çizgili kaslarda bulunan kas tipi ile beyin ve otonomik gangliyonlarda bulunan nöronal 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 (bak. 70. Konu). Bu alt-birimler ortada sodyum kanalını oluşturacak şekilde bir çiçeğin taç yaprakları veya rozet gibi dizilmişlerdir. Asetilkolin ile aagonistlerinin ve antagonistlerin bağlanma yeri; alfa alt-birimi 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 kanallar**dır; 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. Amfibi çizgili kaslarının motor sinir ucundaki kalsiyum kanalları ise **N-tipi kalsiyum kanalları**dır ve bir deniz salyangozu türünden elde edilen omega-konotoksin ile bloke edilirler. Gerek motor sinir uçlarında ve gerekse çizgili kas hücresi membranında, dihidropiridinler (nifedipin gibi) ile bloke edilen L-tipi kalsiyum kanalları bulunursa da bunların normal stimülasyon koşullarında fonksiyonel bir önemleri yoktur.

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 cevap 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 et-



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↑ – Dantrolen: 7↓
8. Kasılma	

kilenmesi 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 membranı boyunca yayılır ve çizgili kasın kasılmasını tetikler. Kompetitif blok yapan nöromüsküler bloke ediciler, SPP'nin yüksekliğini (amplitüdünü) düşürürler. SPP'nin güvenlilik faktörü görece yüksektir ve onun yayılan aksiyon potansiyelini 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 membranının sıkı temas noktaları olan **"triad" bölgesi**nde tübül membranındaki L tipi Ca^{2+} kanalı proteini ile sarkoplazmik retikulum membranında yerleşmiş olan **rianodin reseptörü 1** (RYR-1) proteini arasındaki sıkı kenetlenme nedeniyle depolarizasyon, RYR-1'i aktive eder; bu olayda depolarizasyona duyarlı Ca^{2+} kanalı, voltaj duyargası (sensor) gibi hareket eder; RYR-1 reseptörlerinin aktivasyonu sonucu sarkoplazmik retikulum membranındaki kalsiyum kanalları açılarak retkulumdaki depodan çizgili kas hücresi içine hızlı bir şekilde Ca^{2+} salıverilir. Salıverilen kalsiyum iyonları aktin-myozin sistemini etkileyerek çizgili kas hücresinin kasılmasına neden olurlar.

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 kenetl).** (ii) Çizgili kas hücresinde hücre membranının depolarizasyonu ile kasılma arasındaki kenetlenmeyi sağlar **(eksitasyon–kontraksiyon kenetl).** 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 tıdikasyonlarda çizgili kasları gevşetmek için lokal olarak kullanılabilir.

Nöromüsküler Bloke Edici İlaçların Etki Mekanizmaları ve Sınıflandırılmaları

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 kürarın 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. Plağın istirahat potansiyeli değişmez. Son plak potansiyeli küçülür.

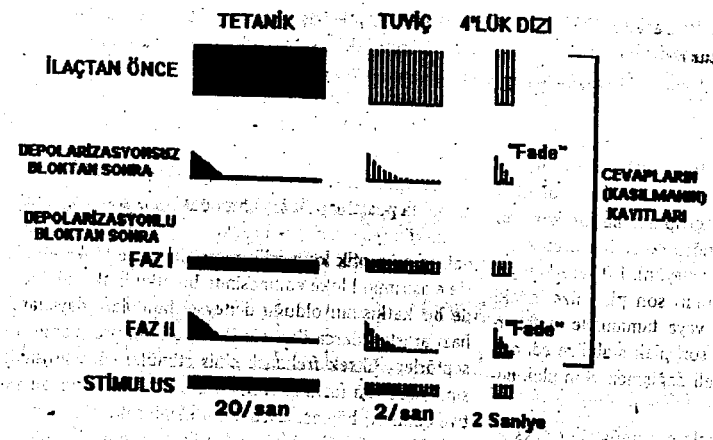
Bu grup ilaçların yaptığı felç nöromüsküler kavşakta asetilkolin konsantrasyonunun artmasıyla azaltılabilir; antikolinesterazlar bu mekanizma ile felci ortadan kaldırırlar veya azaltırlar. Başta neostigmin olmak üzere çeşitli **antikolinesterazlar** klinikte bu gruptaki ilaçların antagonisti olarak kullanılırlar. 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 aynı düzeyde sürdürülemez; giderek azalır. Bu olaya **tetanik sayılama** (tetanic fade) adı verilir ve depolarizasyonsuz blokun bir göstergesidir, (Şekil 57.2); fakat **posttetanik potansiyalizasyon** olayı ortadan kalkmaz. Felç edici etki **tonik (kırmızı) kaslar**da, **fazik (beyaz) kaslar**dakinden daha güçlü olur. Kasın soğuması, muhtemelen repolarizasyonu zorlaştırıp asetilkolinin depolarizan etkisini güçlendirdiği için felcin azalmasına yol açar. Söz konusu ilaçlar **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 aferentiller**indeki 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. Bu nedenle bu ilaçlar verildiğinde kısmi felç dar bir reseptör işgal oranı (%80-90 ile %100) aralığında gelişir ve çok çabuk maksimum felç yerleşir.

Yarışma suretiyle blok yapan ilaçların nöromüsküler kavşakta **postsinaptik membrandaki (kas son plağındaki)** kolinerjik reseptörlerden başka, ayrıca motor sinir ucundaki **presinaptik kolinerjik reseptörleri** de bloke ettikleri ve aşırımın bloke edilmesinde bu etkinin ikincil önemde bir katkısının olduğu deneysel bulgulara dayanarak bazı araştırıcılarca ileri sürülmüştür. Bu presinaptik reseptörler yüksek frekanslı sinir stimülasyonu sırasında sinir ucundan fazla salıverilen asetilkolin tarafından aktive edilirler; böylece asetilkolin kendi salıverilmesini artırır. Nöromüsküler bloke edici ilaçlar ise bu reseptörleri bloke ederek asetilkolin salıverilmesini azaltırlar. Ancak stimülasyon frekansı düşük ise bu mekanizma etkin değildir. Yarışma suretiyle blok yapan ilaçların presinaptik reseptörlere afinitesi ilaca göre değişir; şöyle ki panküronyumun yaptığı nöromüsküler blok esas olarak sadece postsinaptiktir, galamin ve D-tübokürarin kasta postsinaptik bloka ilave olarak presinaptik blok da yapar. Depolarizasyon suretiyle blok yapan ilaçlar ise presinaptik etkileri ile asetilkolin salıverilmesini artırabilirler.

Yarışma suretiyle blok yapan ilaçlardan bazıları (galamin ve panküronyum 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 **desensitizasyon** 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 uyarılmasına bağlı tuvic amplitüdünü önce kısa bir süre artırırlar ve sonra azaltırlar; başlangıçtaki uyarıcı etkileri nedeniyle fasikülasyon şeklinde kasılmalar da yaparlar (bak. s. 814).



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 kasılmanın**, 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).

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; fakat depolarizasyonlu blok yapan ilaçlar posttetanik potansiyalizasyonu ortadan kaldırırlar.

Depolarizasyonsuz Blok Yapan İlaçların 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 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. Kalp debisinin veya kasta kan akımı hızının azalması, giriş hızını düşürür ve etkinin 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. Bu parametrelerin değerine ve ilacın felç edici etkisinin sona ermesindeki katkısına göre depolarizasyonsuz blok yapan ilaçlar **üç ana gruba** ayrılırlar:

(i) Felç edici etkisi renal ve/veya hepatik eliminasyonla sona eren ve eliminasyon yarılanma ömrü 1 saatten daha uzun olan uzun etkili ilaçlar: D-tübokürarin, panküronyum, pipeküronyum, gallamin ve doksakuryum gibi.

(ii) Etkisi yukarıdaki gibi sona eren ve eliminasyon yarılanma ömrü 1 saati geçmeyen orta etki süreli ilaçlar: mivakuryum gibi.

(iii) Eliminasyon yarılanma ömrü uzun olan, fakat etkisinin sona ermesi esas itibariyle dağılım suretiyle olan kısa ve orta etki süreli ilaçlar: vekuronyum, rokuronyum gibi (bu son gruptaki ilaçların etkin plazma konsantrasyon aralıkları, konsantrasyon-zaman eğrilerinin dağılım fazının içinden geçtiği konsantrasyon aralığı ile benzeşiktir).

TABLO 57.1

Depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların ED_{50}, etkinin maksimuma erişme süresi (t_{max}), T90 ve eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\beta}$) değerleri[1]

İlaç	ED_{50} (mg/kg i.v.)	t_{max} (dakika)	T_{90} (dakika)	$t_{1/2\beta}$ (dakika)
Atraküryum	0.2	5-6	30	20
Panküronyum	0.07	5-7	60	100-130
Vekürónyum	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.

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 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 benzilizokinolin türevleri (atraküryum mivaküryum ve eskiden kullanılan gallamin) ve aminosteroid türevleri (panküronyum, rokürónyum ve vekürónyum) olarak iki gruba ayrılırlar. Felcedici etki süresi en kısa 15-30 dakika olan atraküryum ve vekürónyum, daha uzun etkili olan diğerlerine göre daha fazla kullanılır. Mivaküryum da diğerlerine göre kısa etkilidir; kullanıma yeni girmiştir.

D-Tübokürarin klorür

Klinik kullanıma ilk giren ve 1940'lara kadar kullanılan kürar adlı bitkisel kaynaklı ekstrenin etkin maddesidir. Kürardan kitabın 6. Baskı 2. Cildinde sözedilmiştir (bak. s.1789). d-Tübokürarin 1940'larda klinik kullanılışta kürarın yerini almıştır. Birinci gruptaki ilaçların prototipini ve farmakolojide **"kürar-benzeri etki"** nin bir örneğini oluşturduğundan, pek kullanılan bir nöromüsküler bloke edici olmamasına karşın, özelliklerinden oldukça ayrıntılı bir şekilde sözedilecektir. Depolarizasyonsuz blok yapan **diğer ilaçlar** da aşağıda yazılı nöromüsküler blokla ilgili **etkilerin toplusunu yaparlar.**

Çizgili kaslar üzerine etkisi: D-tübokürarin insana 10-15 mg dozunda i.v. injekte edildiği zaman tesiri çabuk başlar ve çizgili kaslarda güçsüzlük veya gevşek bir felç oluşur. **Çeşitli kasların bu ilaca karşı duyarlığı 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 kalır. 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, sun'i solunum yapılması için gereken instrümantasyon ve personelin hazır olması gerekir.** D-tübokürarin ve diğer nöromüsküler bloke edici ilaçların yaptığı çizgili kas felci esnasında hasta hareketsiz ise de bilinç ve sensoryum açıktır. Ayrıca kürar ve benzeri 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 belirginleşir. Sempatik gangliyonların blokajı sonucu **kan basıncında düşme** olur. Bu, D-tübokürarin verilenlerde sık görülen bir yan teslri oluşturur. İskelet kaslarının tonusunun atalması, solunum hareketlerinin azalması ve pozitif basınçlı sun'i 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.

İlacın cilt içine injeksiyonu, lokal histamin salıvermesi nedeniyle Lewis'in üçlü cevabını meydana getirir (bak. 86. Konu). D-tübokürarin, bronşiyal astmalı ve atopili kimselerde kullanılmamalıdır.

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 girmezler.** D-tübokürarin kısmen karaciğerde metabolize edilir. Metabolize edilmeyen kısmı böbreklerden itrah edilir. Mutad olarak diğer bütün kürarizan ilaçlar gibi intravenöz yoldan kullanılmıştır. Nöromüsküler kavşağa ça-

buk nüfuz eder, tesiri hemen başlar. Bir dozun yaptığı kas felci, 1-2 dakikada başlar ve 20-30 dakika kadar devam eder.

D-Tübokürarin erişkinlerde ve çocuklarda başlangıçta 0.2-0.4 mg/kg dozunda i.v. verilir. Daha sonra 0.04-0.2 mg/kg dozunda uygun aralıklarla yinelenen dozlarda verilir. Bir aylığa kadar olan bebeklerde başlangıç dozu 0.3 mg/kg, daha sonraki dozlar 0.15 mg/kg'dır. Bu dozlar D-tübokürarin azot protoksid veya kas gevşetici etkisi olmayan benzeri anesteziklerle birlikte kullanıldığında uygulanan dozlardır.

Myastenia gravisli hastalar ve **hipokalemili hastalar** D-tübokürarin ve benzeri ilaçların felç edici etkisine fazla duyarlıdırlar. Bu gibi hastalarda kullanılmamalıdır. Eter, izofluran, enfluran ve çok daha az derecede olmak üzere, halotan gibi **genel anesteziklerde** 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 besilat: 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 **laudanosin** maddesine dönüşür; bir kısmı da enzimatik olarak ester hidrolizi ile inaktive edilir. Depolarizasyonsuz blok yapan diğer ilaçlardan farklı olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda etkinliğinde ve etki süresinde artma olmaz. Hastada hiperventilasyon yapılırsa, kan pH'sı 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 nedenlea anestezi sırasında başparmak cevabının izlenmesi özellikle tavsiye edilir. Histamin salıverici etkisi, sempatik sistem ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, benzeri diğer ilaçlarınkine göre (vekürönyum 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. 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) 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.

Pankürönyum 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.

Pankürönyum 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 cevaba göre doz saptanır.

Bu dozlar pankürönyum; azot protoksid ve çizgili kasları etkilemeyen diğer anesteziklerle kullanıldığında geçerlidir. İzofluran, enfluran ve halotan gibi potansiyalize edici anesteziklerle birlikte kullanılıyorsa bu ilacın dozu azaltılmalıdır.

Vekürönyum bromür: Pankürönyum gibi aminosteroid yapılı bir ilaçtır. Eşit-etkin dozlarda verildiğinde etki süresi pankürönyumunkine 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 vekürönyumun 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 vekürönyum 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; 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 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 pankürönyumunkine göre biraz kısadır. Tek dozun etkisi 30-60 dakika kadar sürer.

Vekürönyum 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.

Rokürönyum: Yeni bir aminosteroid türevi nöromüsküler bloke edicidir. Gravimetrik etki gücü vekürönyumunkinin yaklaşık 1/7'si kadardır. Etkisinin başlaması **en hızlı** olan depolarizasyonsuz blok yapıcı ilaçtır. Farmakokinetik profili vekürönyumunkine 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 vekürönyuma 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 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 İlaçlarla Diğer İlaçlar Arasındaki Önemli Etkileşmeler

Depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların yaptığı nöromüsküler blok inhalasyon genel anestezikleri tarafından potansiyalize edilir. En fazla potansiyalizasyon yapanlar izofluran, enfluran ve eterdir; halotan bunlara göre daha az potansiyalizasyon yapar. Azot protoksid ve katı genel anesteziklerin bu bakımdan pek önemi yoktur. Artık genel anestezik olarak kullanılmayan eter ile anestezi yapılanlarda, depolarizasyonsuz blok yapan ilacın dozunun 1/3-1/2 oranında azaltılması gerektiği saptanmıştır. 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 blogun 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. Uzun süren fenitoin tedavisi duyarlığı azaltabilir.

Nöromüsküler ilaçların kendi aralarındaki etkileşmelere s. 816'da değinilmiştir.

2. DEPOLARİZASYONLU BLOK YAPAN İLAÇLAR

Süksinilkolin klorür

Süksinik asidin dikolin esteridir. Halen kullanılan nöromüsküler bloke ediciler içinde etkisi en çabuk baş-

layan 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.

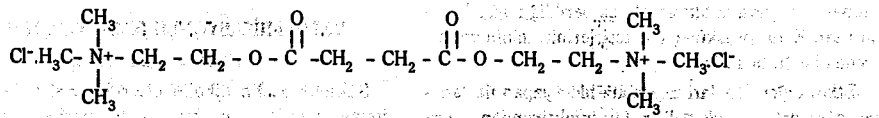
Plazmadaki psödokolinesteraz tarafından süratle süksinilmonokolin'e çevrilerek inaktive edilir. Sonuncu maddenin zayıf derecede ve kompetitif tipte nöromüsküler bloke edici etkisi vardır; yavaş olarak süksinik asid ve kolin'e hidroliz edilir. Süksinilkolin, nöromüsküler kavşaktaki asetilkolinesteraz tarafından etkilenmez.

Süksinilkolin ve diğer depolarizan ilaçlar injekte edildikleri zaman, çizgili kaslarda, özellikle göğüs ve abdomen kaslarında, önce fasikülasyon biçiminde kasılmalar görülür. Daha 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, depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların aksine, süksinilkolin verildiğinde diğer kaslarda felç meydana geldiği zaman diyafragmadaki nöromüsküler aşırım da belirgin derecede bloke edilmiştir. Süksinilkolin'inin felçten önce kısa bir süre için yaptığı fasikülasyonlar şeklindeki eşgüdümsüz çizgili kas kasılmaları, 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 (presinaptik uçları) stimüle ederek antidromik kas stimülasyonu yapmasına bağlıdır. Depolarizasyonsuz blok yapan bir ilacın ufak (subparalizan) dozda (örneğin 0.05 mg/kg i.v. d-tübokürarin veya 0.01 mg/kg i.v. vekuronyum 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, 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 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 bloka** 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; halbuki 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 post-tetanik 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 blokun, öbür tip blokun aksine inhalasyon anestezikleri tarafından potansiyalize edilmemesidir.



Süksinilkolin klorür

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 depolarizan ilaçların felcedici etkilerine karşı normal insanlardan daha rezistandırlar.

Süksinilkolin endotrakeal intübasyon, endoskopi, laringospazmın çözülmesi, ortopedik manipülasyonlar ve 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 vekuronyum gibi), i.v. süksinilkolin injeksiyonundan 1–1.5 dakika sonra trakea intübasyonu için optimal koşullar ortaya çıkar. Bu doz ilacın felcedici mutad 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 bu durumda gerekirse kullanılabilir.

Süksinilkolin başlangıçta veya kısa süren girişimlerde tek doz halinde 0.6–1.1 mg/kg dozunda i.v. injekte edilir. 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 cevabının izlenmesi ve arada bir infüzyon kısa bir süre için kesilerek kas cevabının 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 nisbeten 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 bir tesir yapar. Bu tesir 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, muhtemelen 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 muhtemeldir. Süksinilkolin injeksiyonundan 3 dakika kadar önce, depolarizasyonsuz blok yapan bir ilacın, mutad felcedici dozunun 1/10–1/5'ine eşit ufak (subparalizan) dozda verilmesi fasikülasyonları ve daha sonra ortaya çıkacak ağrının insidensini azaltır. Bu işleme **prekürarizasyon** denilir. Bu amaçla vekuronyum 0.01 mg/kg i.v., pankuronyum 0.015 mg/kg i.v., d-tübokürarin 0.05 mg/kg i.v. verilebilir. Daha önce, kompetitif tipte blok yapan ilaç verilmesi süksinilkolin gibi depolarizan bir ilacın etkinliğini kısmen antagonize ettiğinden, böyle

* Anestezi sırasında kas gevşetici ilacın etkinliği, sinir stimülasyonuna verilen kasılma cevapları poligrafta yazdırılarak 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 musculus adductor pollicis'in kasılma gücü 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 cevabı monitoru adı verilir.

bir ön uygulama yapılmışsa inisyel süksinilkolin 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. Bazi 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 fosfokinaz**ın 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 basıncını yükseltir**. Bunun nedeni bu sırada ekstraoküler kaslarda kontraksiyon yapması ve böylece göz küresinin sıkılmasıdır; sonra kaslar gevşer ve artan göziçi basıncı 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 (bak. 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.

(ii) Malign hipertermi: Özellikle 3-10 yaşlar arasındaki çocuklarda, süksinilkolin verildiğinde nadiren, rabdomyoliz, myoglobinüri ve uzun süren kas rijiditesi ile birlikte vücut temperatüründe süratli ve aşırı bir yükselme meydana geldiği bildirilmiştir. Halotan, eter, siklopropan ve metoksifluran gibi anestezik ilaçlar da maliny 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. 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. İlaç olarak kullanılmaz.

Nöromüsküler Bloke Edici İlaçlar Arasındaki Farmakodinamik Etkileşmeler

Depolarizasyonsuz blok yapan bir ilacın, depolarizasyonsuz blok yapan diğer bir ilaçla kombinasyonu bazı ilaçlarla aditif felcedici etki oluşması şeklinde olur (panküronyum + metokürin kombinasyonu gibi). Diğer bazı ilaçlar arasında ise potansiyalizasyon şeklinde etkileşme olur ("atraküryum + panküronyum veya d- tübokürarin" ya da "veküronyum + 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 ilacla depolarizasyonlu blok yapan süksinilkolin arasındaki etkileşme** klinik bakımdan önemli ve yararlı olabilir. Depolarizasyonsuz blok yapan ilaç ile süksinilkolin birbirini kısmen antagonize ederler. Şöyle ki süksinilkolin-

den önce depolarizasyonsuz blok yapan bir ilaç, prekürarizasyon işlemi sırasında olduğu gibi (bak. s. 815) 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 mutad 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 İlaçların Klinikte Kullanılış Yerleri

Kürarizan ilaçlar, diğer pekçok ilacın aksine, her yerde ve her hekim tarafından uygulanabilecek ilaçlar değildir. Bunlar aşağıda sayılan amaçlarla ve sun'i solunum için gerekli cihaz ve personel bulunan yerlerde, kullanılışlarının özelliğini bilen deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdırlar:

(i) Anesteziye başlarken endotrakeal intübasyonu (boru 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 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) fokal distonilerin tedavisinde kullanılır. Kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini uzun süreli olarak bloke eder ve çizgili kas felcine neden olur. Bu etkisi C. botulinum ile bulaşmış besinlerle olan zehirlenmelerde ölüm nedenini oluşturur. Yüz ve göz kasları gibi ufak kasların içine injekte edilerek bu kaslarla ilgili bazı hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Kas içine çok ufak miktarda lokal injeksiyonu, injeksiyon yerindeki kolinerjik motor sinir uçları tarafından toksin'in tutulmasına ve nöromüsküler aşırım blokuna neden olur. Böylece toksin, sistemik toksik etki yapmaksızın genellikle sadece injekte edildiği kasta ve bazen çevresindekilerde 2-6 ay süren felç yapar. Belirtilen süre içinde yeni motor sinir dallarının gelişmesi sonucu toksine bağlı felç ortadan kalkar.

Belirtilen şekilde uygulamak suretiyle distoniye bağlı şaşılık, hipertiroidizme bağlı oküler myopati, ve esansiyel blefarospazm gibi **göz hastalıkları**nın tedavisinde kullanılır. Çocuklarda serebral palsideki lokal spastisitenin hemifasiyal spazmın ve spazmodik tortikolis'in tedavisinde de kullanılabilir. Göz hastalıklarında uygun bir ekstraoküler kasa veya orbikularis oculi kasına ve yüz felcinde fasiyal kaslara injekte edilir. Bu hastalıklarda, 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:**
   - Tracrium ampul (GlaxoSmithKline): 25 mg'lık ve 50 mg'lık ampuller. 5 Ampul/kutu (ikisi de)
2. **Panküronyum bromür müstahzarları:**
   - Pavulon (Organon): 4 mg/2 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.
3. **Mivaküryum klorür müstahzarları:**
   - Mivacron (GlaxoSmithKline): 10 mg/5 ml'lik ve 20 mg/10 ml'lik ampuller. 5 Ampul/kutu (ikisi de)
4. **Roküronyum bromür müstahzarları:**
   - Esmeron Ampul (Organon): 50 mg/5 ml'lik ve 100 mg/10 ml'lik ampuller. 10 Ampul/kutu (ikisi de).
5. **Veküronyum bromür müstahzarları:**
   - Norcuron Ampul (Organon): 4 mg kuru toz halinde ilaç içeren ampul. 10 Ampul/kutu.
   - Norcuron Flakon (Organon): 10 mg'lık viyal. 10 Viyal/kutu.
6. **Süksinilkolin klorür müstahzarları:**
   - Lysthenon (Fako): 100 mg/5 ml'lik ampul. 5 ampul veya 25 Ampul/kutu.
7. **Botulinum A toksini kompleksi müstahzarları:**
   - Botox (Allergan, ABD): 100 ünite toksin içeren viyal (vakumda kurutulmuş sulandırmalık toz) (Türkiyeye ithal edilmektedir).

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 deprese ederler; 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), interkolikülер (mid-kolikülер) kesi yapılmış kedilerde gelişen **deserebrasyon rijiditesi (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. Bugün 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 aferentlerindeki** deşarj frekansı artar. Böylece periferden gelen yüksek frekanslı impulslarla **alfa motor nöronların** uyarılması kas tonusunun artmasına ve rijiditeye neden olur. Gama motor nöron-kas iğciği afferenti-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 hiç olmazsa kısmen no-radrenerjik 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.

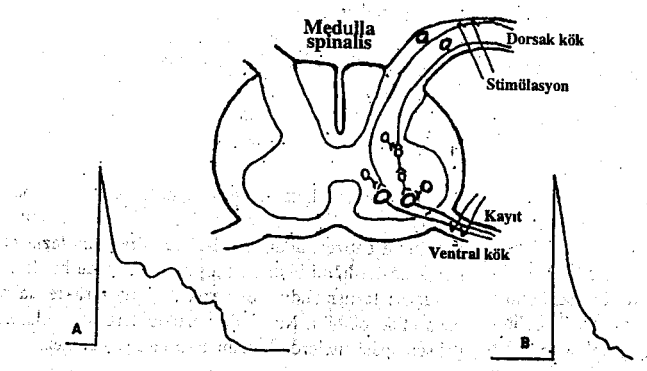
Diğer bir deneysel rijidite türü beyin iskemisi sonucu meydana gelir (bunu yapmak için, iki taraflı karotis arterleri ile a. basilaris ponsun ön yüzünde bağlanır). **Anemik (iskemik) deserebrasyon rijiditesi** (alfa-rijidite), mid-kolikülер deserebrasyon rijiditesinin aksine, gama motonöronların değil, 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 yaptıklarını sanılmaktadır. Omuriliğin arteriyel dolaşımını engellemek suretiyle yapılan **omurilik iskemisine bağlı rijidite** de sözkonusu ilaçlar tarafından düzeltilir.

Santral etkili kas gevşeticilerin çoğunun 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 behevyoral uyancı (arousal) kısmen önleyebilirler. Limbik sistemde depresyon ve onun behevyora 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.

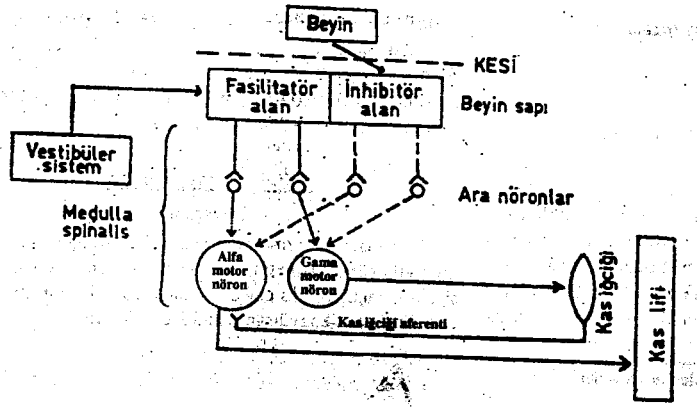
Kullanılış Yerleri

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 faktörler tarafından bozulması sonucu ya da periferik sinirlerin (omurları ilgilendiren bazı hastalıklarda veya tümöral hastalıklarda olduğu gibi) baskı ve irritasyona maruz kalması sonucu oluşan **kas-iskelet kaynaklı spazmlar**: Bu durumda 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 bo-



Şekil 58.1. Santral etkili kas kevşetici 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.

zuklukların en sık görülen şekli çeşitli nedenlere bağlı olan **"bel ağrısı"** ("low back pain") **sendromudur.**

(ii) Kortikospinal yolakların (yukarı motor nöronun) 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 etkinliğini kısıtlamıyorsa tedavisi gerekmiyebilir. Sözkonusu spastisite durumu, **inme (hemipleji), parapleji, multipl 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 mutad dozda ağızdan verildiklerinde bazı karşılaştırmalı incelemelerde plasebodan veya analjezik ilaçlardan genellikle fazla etkili bulunmamışlardır.

Akut spazm hallerinde veya ortopedide kırık veya çıkıkların düzeltilmesinde, injeksiyonluk solüsyonu olanlar i.v. kullanılabilirler.

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; mefenezin ve türevleri artık kullanılmamaktadır. Santral sinir sistemi üzerindeki depresan etkileri nedeniyle uyuşukluk ve sedasyon yaparlar.

Metakarbomol: Yapısı bakımından mefenezin karbamata benzer. Ekspektoran bir ilaç olan gliserilgayakolatın (bak. 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. Fakat aynı indikasyonda kullanılan aspirin ve benzeri analjezik ilaçlara göre daha fazla etkinlik gösterdiğini bildiren çalışmalar varsa da bunların sonuçları tartışmalıdır. Analjezik ilaçlarla birlikte daha fazla etkili olabilir. Nörolojik bozukluklara bağlı olarak gelişen spastisitelerde kullanılması tavsiye edilmez.

Yan tesirleri mefenezininkilere benzer, fakat daha seyrek ve hafif olarak meydana gelir. Nisbeten 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 (bak. 60. Konu).

2. BENZOKSAZOL TÜREVLERİ

Klorzoksazon

Klorzoksazon: Bu grup ilaçların klinikte ilk kullanılanı zoksazolamin'dir. Ancak bu ilacın, uzun süre kullanılarda 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 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.

* Bunlara **santral kaynaklı spazmlar** adı da verilir.

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 etkilidir.

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.

Diazepam 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. Tetanus'ta 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. 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 64. 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 yeni bir santral kas gevşeticidir. Esas olarak omurilik düzeyindeki polisinaptik yolakları inhibe ederek çizgili kas tonusunu azaltır. Spinal ve supraspinal lezyonlara bağlı kas spastisitelerine (özellikle multipl 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 somnolens 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.

Mefenoksalon ve metaksalon: Bu iki ilaç kimyasal yapıları bakımından birbirine benzer. Metaksalon santral etkili kas gevşetici etki göstermekle beraber, sık olarak hepatotoksik etki yapması nedeniyle terkedilmiştir. Mefenoksalon'un farmakolojik etki profili meprobamatınkine benzer; Anksiyolitik ve sedatif etki gösterir. Kas gevşetici olarak günde 3-4 kez 400 mg alınır.

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 **glisin**in etkilediği **glisinerjik reseptörler** üzerinde agonistik etki gösterir. GABA reseptörleri üzerindeki etkisi bakımından musimola (bak. 59. Konu) benzer. Kas spazmında rol alan omurilik motor nöronları 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 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 (bak. 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 (bak. 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 kinidin'inkilere benzer.

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 b-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 antispastisite 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 (muhtemelen glutamat) salıverilmesini inhibe etmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Elektrofizyolojik incelemeler baklofenin bu sinir uçlarını hiperpolarize ettiğini göstermiştir. Eksitatör bir nöromediyatör olan P maddesinin baklofen tarafından antagonize edildiği saptanmıştır; fakat bu olayın spesifik bir antagonizma olmadığı sanılmaktadır. Çizgili kaslarda hipertoninin baklofen tarafından düzeltilmesinde **supraspinal etkisi**nin de rol oynadığı sanılmaktadır. Baklofenin 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, multipl skleroz ve omurilik lezyonlarına bağlı diğer nörolojik hastalıklarda** gelişen 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 tedivisinde 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 ryanodin reseptörlerinin (RYR-1) aktive edilmesini engellemesine bağlıdır (bak. 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.

İntrafüzal (kas iğciği içindeki) kas liflerinin, ekstrafüzal liflere göre dantrolen'e daha fazla duyarlı oldukları bir varsayım olarak 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 etkinliğini açıklayabilir.

Dantrolen **beyin** (inme gibi) **ve omurilik lezyonları** nedeniyle oluşan nörolojik hastalıklardaki **kronik 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. Mesane eksternal sfinkter kasının spazmına bağlı **idrar retansiyonu**nun tedavisi için de kullanılır. Kas-iskelet kaynaklı çizgili kas spazmlarında etkinliği yeterli derecede olmadığı için kullanılması tavsiye edilmez. Dantrolen, ağız yolundan ilk günlerde günde 25 mg kullanılır; bu doz 4 keze 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 fonksiyonlarında bozukluk yaptığı 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: Dantrolen'in bu indikasyonda i.v. uygulanmaya özgü müstahzarı yapılmıştır. Bu, viyal içinde kuru toz halinde 20 mg dantrolen sodyum, 3 g manitol ve ayrıca sodyum hidroksid içerir; uygulanırken her bir viyal içeriğinin 60 ml steril su içinde çözülmesi gerekir. Malign hiperterminin tedavisinde antidot olarak 2-10 mg/kg dozunda i.v. infüzyon şeklinde uygulanır; hipertermiyi kısa zamanda tamamen ortadan kaldırır. Bu ilaçla birlikte semptomlara yönelik tedavi de uygulanır. Pahalı bir müstahzardır. Nöroleptiklerin yaptığı malign hipertermide de aynı şekilde kullanılır.

Özgeçmişine veya soygeçmişine göre malign hipertermi oluşması beklenen hastalarda 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 reseptör antagonisti etkisiyle sağ kalımı uzatır; mekanik solunum ve trakeotomi gereğini geciktirir. Ağızdan günde 2 kez 50 mg alınır. Yorgunluk, uyuklama, bulantı ve transaminaz düzeyinin göreceli yükselmesi sık görülen yan tesirleridir. Nötropeni yapabilir.

[1] Fransızca maliny okunur; ancak İngilizcedeki gibi okunması yerleşmiştir.
* Analjezik.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **Metokarbamol müstahzarları:**
   - Miyorel (Sanofi-Doğu) : 375 mg metokarbamol ve 300 mg parasetamol* içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
2. **Meprobamat müstahzarları:**
   - Bak.: 65. Konunun sonu.
3. **Klorzoksazon müstahzarları:**
   - Paraflex (Santa Farma) : 250mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
   - Parafon (Santa Farma) : 250 mg klorzoksazon ve 300 mg parasetamol* içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
4. **Diazepam ve klordiazepoksid müstahzarları:**
   - Bak.: 64. Konunun sonu.
5. **Tizanidin müstahzarları:**
   - Sirdalud (Novartis) : 2 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
   - Sirdalud MR (Novartis) : 6 mg'lık yavaş salan kapsül. 10 Kapsül/kutu.
6. **Mefenoksalon müstahzarları:**
   - Dorsiflex (İlsan) : 200 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu ve 30 Kapsül/kutu.
   - Dorsilon (İlsan) : 200 mg mefenoksalon ve 450 mg parasetamol* içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
7. **Fenprobamat müstahzarları:**
   - Gamakuil Tablet ve Süppozituvar (Embil) : 400 mg'lık draje ve 800 mg'lık süpozituvar. 40 Tablet/kutu ve 15 Süpozituvar/kutu.
   - Kuilil (Embil) : 200 mg fenprobamat ve 200 mg parasetamol* içeren draje. 40 Draje/kutu.
8. **Tiokolşikozid müstahzarları:**
   - Muscoril Kapsül ve Ampul (Synthelabo): 4 mg'lık kapsül ve 4 mg/2ml'lik ampul. 20 Kapsül/kutu ve 6 ampul/kutu.
9. **Feniramidol müstahzarları:**
   - Cabral Draje ve Ampul (Dr. F. Frik) : 400 mg'lık draje ve 800 mg/3 ml'lik ampul. 25 Draje/kutu ve 3 Ampul/kutu.
10. **Baklofen müstahzarları:**
    - Lioresal (Novartis) : 10 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
11. **Dantrolen müstahzarları:**
    - Dantamacrin (Röhm Pharma, Almanya) : 25 mg'lık ve 50 mg'lık kapsül ve 50 mg/10 ml'lik oral süspansiyon. 50 ve 100 Kapsül/kutu ve 100 ml/şişe (süspansiyon).
    - Dantrolen i.v. Röhm Pharma (Röhm Pharma, Almanya) : 20 mg kuru toz halinde ilaç içeren viyal+60 ml çözücü. 12 Viyal+12 çözücü/kutu.
12. **Riluzol müstahzarları:**
    - Rilutek (Aventis): 50 mg'lık tablet. 56 Tablet/kutu.

59. Konu

HİPNOSEDATİF İLAÇLAR I: GENEL ÖZELLİKLERİ VE BENZODİAZEPİNLER

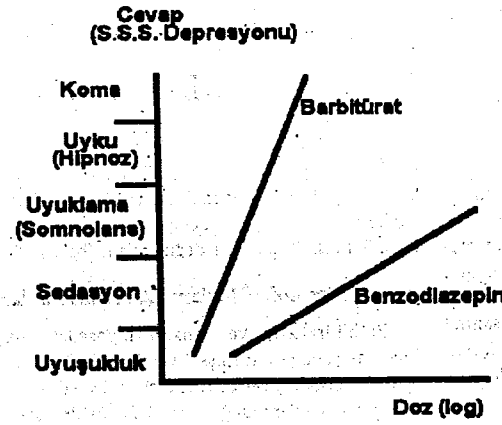
Giriş • Genel Kavramlar ve Etki Mekanizmaları •Hipnosedatif İlaçların Etki Mekanizmaları • Hipnosedatif İlaçların Ortak Farmakokinetik Özellikleri • Bağımlılık ve Tolerans Oluşması ve Suistimalin Önlenmesi • Sınıflandırma • Benzodiazepinler •Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri • Anksiyolitik 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 • Buspiron • Atipik Benzodiazepin Reseptör Agonistleri • Zopiklon • Zolpidem tartrat • Zaleplon • Anksiyolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Anksiyete Bozuklukları • Anksiyolitik Olarak Kullanılışları • Diğer Anksiyolitik İlaçlar • Benzodiazepinlerin Hipnotik Olarak Kullanılışı • Müstahzar Örnekleri •

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 normal uyku düzenindeki bir kimse de 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)** yaparlar; ayrıca **anksiyolitik (anksiyetiyi 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 ve midazolam hariç cerrahi genel anestezi için kullanılmazlar; bunun başlıca nedenleri genel anestezik olarak güvenlik 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 koşuluyla, yüksek dozda bile koma derecesinde SSS depresyonu yapma ve letal 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 koma gelişir ve bu, 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 tesirler (sırasıyla sedasyon, uyku, genel anestezi ve koma), gerçekte tek bir temel etkinin çeşitli derecelerini veya kantitatif basamaklarını temsil ederler. Bu temel etki, hipnosedatifler tarafından santral sinir sistemindeki nöronların yaygın ve nisbeten non-selektif bir şekilde depresyonudur. Bu sayılan tesirler, 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 anastezi hali ve koma oluştururlar. Hipnotik olarak kullanılan benzodiazepin türevleri (nitrazepam, flurazepam vb. gibi), güvenlik indekslerinin diğer gruplardaki hipnotiklere göre çok yüksek olması nedeniyle ayrıcalık gösterirler. Benzodiazepin türevi hipnosedatif ilaçların; diğer hipnosedatiflerden, 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 ve mefobarbital ve benzodiazepinlerden klonazepam, nisbeten selektif antikonvülsan etkinlik gösterdiklerinden, epilepsinin kronik tedavisi için kullanılırlar. Ayrıca diğer bazı benzodiazepinlerin de oldukça selektif antikonvülsan etkinlikleri vardır (flunitrazepam, triazolam, nitrazepam, bromazepam ve nordiazepam yani desmetildiazepam gibi).



Şekil 59.1. Barbitürat ve benzodiazepin ilaçların doz-yanıt eğrilerinin şematik olarak karşılaştırılması.

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 mutad dozlarda genellikle analjezik (antinosiseptif) etki yapmazlar. Halbuki narkotik analjezik ilaçlar, bilinçlilik durumunda belirgin bir değişiklik yapmayan dozlarda bile ağrıyı dindirirler. Deney hayvanlarında benzodiazepinlerin anti-nosiseptif etki yaptıkları gözlemlenmiştir. Ancak insanlarda benzodiazepinler i.v. verilmelerini izleyen erken dönemde geçici bir analjezi yapabilirler; bunun, gerçekte bu sırada amnezi oluşmasına bağlı olması muhtemeldir. 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 Mekanizmalar

Sedatif ve anksiyolitik etkiler arasındaki farklar: Hipnosedatif ilaçların sedatif ve hipnotik tesirlerinin, 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 (reaktivitenin) normal sınırın altına düşürülmesi ve (ii) eğer psikomotor reaktivite endojen ve/veya eksojen nedenlerle normal sınırların üstüne çıkmışsa bunun normal bir dikkatlilik ve reaktivite düzeyine düşürülmesidir. Sadece sedatif etki ile değil fakat anksiyolitik etki ile de ikinci durum sağlanabilir. **Anksiyolitik etki,** ideal veya teorik olarak; ilacın 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 saptanmıştır. Bundan dolayı, 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** (bak.65. Konu) ilişkisinin olması bunların farmakolojik özellikleri arasındaki yakın benzerliği doğrular. Bu benzerliğin temel nedeni; bu ilaçların, santral etkilerinin çoğunu nöronlarda, klorür kanalını da içeren GABA/benzodiazepin reseptör kompleksini etkileyerek meydana getirmeleridir.

Anksiyete, çoğu zaman kişinin içindeki konflikte veya dışında oluşan sıkıntılı duruma (psişik stres'e) karşı gelişen emosyonel ve somatik nitelikli bir psikonörotik bozukluktur (bak. s. 835-37). 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 görünüşe 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 ortadan kaldırabilmelidir. Ancak, bu kadar selektif etkili ve yeterince fazla 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 **"behevyoral inhibisyon sistemi"ni** aktive ederler; bu olay da hayvanların sürdürdüğü (ongoing) behevyoru (yeme, içme gibi) suprese eder ve ayrıca uyanç ve dikkatte artma yapar. Son sayılan behevyoral değişiklikler insandaki anksiyete sırasında ona eşlik eden karakteristik fizyolojik ve behevyoral değişikliklere benzer. Benzodiazepinler ve diğer anksiyolitikler, behevyoral inhibisyon sisteminin konflikt yaratan koşullar tarafından aktive edilmesini engellerler ve bu sistemin suprese ettiği davranışı (yeme, içme gibi) böylece supresyondan kurtarırlar. Böylece antikonflikt etki oluştururlar. Deney hayvanlarındaki anksiyete modellerine ve bunlar üzerinde ilaçların denenmesi ile ilgili testlere Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 885-86).

Hipnosedatif İlaçların 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 yukardakine 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 etkilerler. 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 rekrutmanını, ufak dozları ile inhibe ederler. Ufak 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 postsinaptik nöron membranında kendine özgü reseptörleri ($GABA_A$ reseptörleri) aktive ederek bu reseptörlere kenetlenmiş klorür kanalının açılmasına (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 reseptörlerde bulunan başlıca alt-birimler alfa, beta, gama, delta ve epsilon alt-birimleridir. Alt-birimler yaklaşık 50 kilodalton molekül ağırlığında 4 transmembranal segmentli proteinlerdir; her bir alt-birimin çeşitli izoformları ve ayrıca kesilip yapıştırılma (splicing) variantları vardır. Şimdiye kadar her biri, farklı birer gen tarafından kodlanan **toplam 19 alt-birim izoformu** tanımlanmıştır. Bu çeşitli izoformların tetramerler veya pentamerler halinde kombine olmaları için 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 profili birbirine çok benzer. Ayrıca nöronlar üzerinde benzodiazepinlerin etkinlik gösterebilmesi için **ortamda GABA bulunmasının gerekir** ve ortamdaki GABA düzeyinin artmasına paralel olarak benzodiazepinlerin etkinliğinin artar. Biyokimyasal incelemelerde saptanan önemli bir nokta, benzodiazepinlerin GABA salıverilmesini artırmamaları, GABA uptake'ini etkilememeleri veya GABA metabolizmasında başka türlü bir değişiklik yapmamalarıdır. **Radyoligand bağlama yöntemleri** ile yapılan incelemeler benzodiazepinlerin nöronlarda GABA bağlanma noktalarına bağlanmadıklarını ortaya koymuştur.

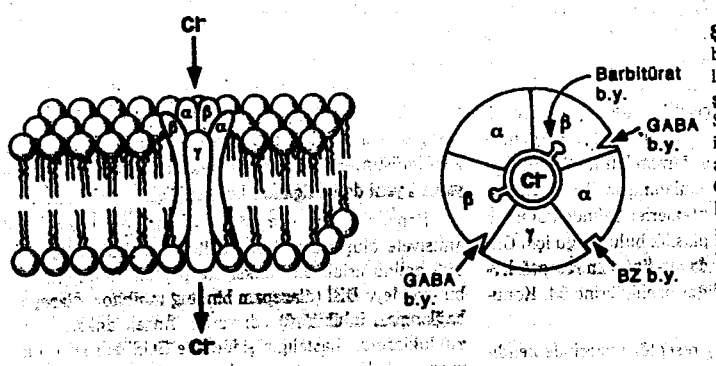
[^{3}H]-flunitrazepam'ı ligand olarak kullanmak ve dokuyu fluoresan ışınlamaya tabi tutmak suretiyle, benzodiazepin reseptörlerini irreversibl bir şekilde işaretlemek ve onların beyinin çeşitli kısımlarında dağılımını **otoradyografi** ve diğer yöntemlerle incelemek ve ayrıca reseptör makromolekülünü izole etmek mümkün olmuştur. Yüksek afinitelî 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, behevyoral 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 muhtemel görülmektedir.

İlk incelemelerde benzodiazepinlerin dokuya bağlanması olayına ilişkin Scatchard grafiğinde lineer ilişki saptandığından tek çeşit BZ reseptörü bulunduğu sanılmıştır. Daha sonra yapılan incelemeler beyinde en az iki tür BZ reseptörünün bulunduğunu ve bunların afinite sabitelerinin birbirine benzediğini göstermiştir. Bunlara **BZ_1 ve BZ_2 reseptörleri** adı verilmiştir. Diazepam ve flunitrazepan'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 serebel-

* Reseptör terminolojisinde dansite, özgül ağırlık anlamında değil, sıklık anlamında kullanılır.



Şekil: 59.2. $GABA_A$ reseptörü, BZ bağlanma yeri, klorür (Cl^-) kanalı ve barbitürat bağlanma yerinin şematik olarak gösterilişi. Solda: Nöron membranı üzerinde iki alfa, iki beta ve bir gama alt-birimden oluşan pentamerik **$GABA_A$ reseptör kompleksi**nin üç boyutlu yapısı Sağda: Kompleksin enine kesitinde fonksiyonel öneml olan yapıların şematik ifadesi. Bu yapılar arasındaki fonksiyonel etkileşmeler için metne bakınız. b.y. = bağlanma yeri (reseptör nokta).

lumun 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 telkin etmektedir.

Radyoligand bağlama yöntemi ile yapılan incelemeler benzodiazepinlerin, $GABA_A$ reseptörleri üzerindeki GABA bağlanma noktalarının nöromediyatör GABA'ya ve diğer GABA agonistlerine afinitesini ve dolayısıyla duyarlığını artırdığını göstermiştir. Bu temel etki, benzodiazepinler ile GABA arasında yukarıda belirtilen, farmakolojik tesir düzeyine yansıyan **allosterik etkileşme**nin esasını oluşturur. $GABA_A$ reseptörlerinin aktivasyonu da benzodiazepin reseptörlerinin afinitesini artırır; fakat musimol ve diğer GABA agonistleri benzodiazepinler gibi anksiyolitik (antikonflikt) etki yapmazlar.

Benzodiazepinler, sonuçta, $GABA_A$ reseptörünü aktive ederler ve böylece klorür kanallarının açılma frekansını artırırlar; fakat açık kalma süresini değiştirmezler. Ortamda **GABA yoksa,** benzodiazepinler klorür kanallarını ve dolayısıyla klorür konduktansını etkileyemezler; bu durumda nöronları inhibe edemezler. Barbitüratlar ise klorür kanallarını aşağıda açıklandığı gibi direkt olarak da açabilirler.

Benzodiazepinler; GABA ve GABA agonistlerinin, doz-yanıt eğrisini sola kaydırırlar; fakat onların maksimum etkilerini (efikasitelerini), barbitüratların aksine artırmazlar.

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. Bunlara, ilk zamanlar, sadece santral sinir sistemi dışındaki yerlerde bulunduğu sanılarak periferik tipte BZ reseptörleri denilmiştir. Bunlar SSS'de esas olarak glia hücrelerinin mitokondrilerinde ve periferde steroid hormon sentez eden adrenal korteks ve gonadlardaki gibi endokrin hücrelerin mitokondrileri içinde bulunurlar; son iki yerde steroid hormon sentezinin ilk maddesi olan kolesterolun transferine aracılık eder ve steroid sentezini düzenlerler.

Beyin anksiyete 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 anksiyeteye 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 $GABA_A$ /BZ reseptör kompleksi ile yakın ilişki gösterdiği ve anksiyete sendromunun 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 sistemi etkilemek suretiyle anksiyolitik etki yaptıkları, fakat bu etkinin GABA sistemi aracılığı ile oluştuğunu gösteren deneysel kanıtlar elde edilmiştir. Bunlara göre benzodiazepinler, **serotonerjik tonusu azaltırlar.**

Benzodiazepinler, ponsun tegmentumunda bulunan ve SSS'deki **noradrenerjik yolakları**n kaynağını oluşturan **locus coeruleus**'u inhibe ederler. Bu yerin elektriksel stimülasyonu primatlarda anksiyete ve korku hali oluşturur (bak. 54. Konu). Noradrenerjik sistemin inhibisyonunun benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisine katkısının olması muhtemeldir.

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. Santral kolinerjik sistemi baskılayabilirler.

Benzodiazepinler SSS'de inhibitör nöromodülatör olan **adenosin**'in (bak. 54. Konu) uptake'ini inhibe ederler. Bu ilaçların sedatif ve santral çizgili kas gevşetici etkilerine bu etkileşmenin katkısı olduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür.

Hipnosedatif ilaçların $GABA_A$ reseptörü-Cl^- kanalı kompleksi ile etkileşmeleri sonucu GABAerjik inhibisyonun güçlendirilmesi ve barbitüratların kanal üzerindeki direkt etkileri: $GABA_A$ reseptör kompleksi üzerinde barbitüratların selektif olarak bağlandıkları yüksek afiniteli bir bağlanma yeri vardır; bu yere veya noktaya, barbitürat antagonisti pikrotoksinin (pikrotoksinden vücutta oluşan aktif metabolit) selektif olarak ve barbitüratlarla kompetisyona girerek bağlandığı için ve bağlanma deneylerinde bu yeri işaretlemek amacıyla ligand olarak sıklıkla ^3H-pikrotoksinin kullanıldığı için **pikrotoksinin bağlanma yeri** adı verilir. Bu yer pratik olarak hipotetik **barbitürat reseptörü** olarak kabul edilebilir.

$GABA_A$/BZ reseptörü/klorür kanalı kompleksinde **barbitüratlar** hem **allosterik** ve hem de **direkt** etki gösterirler. Şöyle ki: (i) Barbitüratlar, tıpkı benzodiazepinler gibi, $GABA_A$ reseptörlerinin GABA'ya afinitesini ve duyarlığını artırırlar. Böylece GABA'yı potansiyalize ederler ve onun doz-cevap eğrisini, benzodiazepinlerin yaptığından daha fazla sola kaydırırlar; ayrıca maksimum GABA etkisini (efikasitesini) artırırlar. (ii) Ayrıca; yüksek dozda verilen barbitüratlar klorür kanallarını, kanallar üzerindeki direkt etkileri ile de açarlar; bu nedenle, yüksek dozda verildiklerinde ortamda GABA veya endojen benzodiazepin ligandı bulunmadığı zaman da, daha zayıf da olsa, hiperpolarizasyon (inhibisyon) yapabilirler. Oysaki benzodiazepinlerin etkisi için ortamda GABA bulunması gerekir; aksi takdirde benzodiazepinler hiç veya çok az etki yaparlar. (iii) Benzodiazepinler klorür kanallarının birim zaman zarfında açılma sayısını (açılma frekansını) artırdıkları, fakat açık kalma süresini değiştirmedikleri halde, barbitüratlar klorür kanallarının açık kalma süresini artırmak suretiyle klorür kondüktansını artırırlar ve nöronlarda bu şekilde inhibisyon yaparlar. (iv) Benzodiazepinlerin (ve olasılıkla endojen benzodiazepin ligandının) BZ reseptörlerine bağlanması üzerinde submaksimal konsantrasyondaki GABA'nın yaptığı artırıcı etkiyi, barbitüratlar (vücutta sedatif-hipnotik dozları ile beyinde oluşana uyan konsantrasyonlarda) potansiyalize ederler. Ancak yüksek (anestetik) konsantrasyonlarda verilen barbitüratlar, benzodiazepinlerin kendilerine özgü reseptörlere bağlanmasını, GABA reseptörleri ile etkileşerek değil, fakat direkt olarak potansiyalize veya başka bir deyimle stimüle ederler. Sonuç olarak barbitüratlar sadece GABA'nın değil, fakat kendileriyle birlikte verilen benzodiazepinlerin de etkisini de potansiyalize ederler.

Şurası vurgulanmalıdır ki **$GABA_A$ reseptör kompleksi üzerinde barbitürat bağlanma yerinden başka,** non-barbitürat hipnosedatiflerin, etomidat, propofol ve uçucu genel anesteziklerin gibi genel anesteziklerin, etil alkol'ün, nörosteroidlerin (bak. 54. Konu), siklopirolon türevlerinin (zopiklon gibi), imidazopiridin türevlerinin

(zolpidem gibi), triazolopiridin ve pirazolokinolin türevlerinin de kompleksle etkileşmesine olanak veren **özel allosterik etkileşme yerleri**nin de bulunduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bu ilaçlar da barbitüratlar için sayılan mekanizmalarla kompleksi stimüle ederek klorür kanallarının açılmasını artırırlar ve nöronları inhibe ederler. Hipnosedatif ve anksiyolitik etkilerini olasılıkla bu şekilde oluştururlar. Nöron membranı düzeyinde benzodiazepinlerin ve barbitüratların temel etkileri arasındaki yukarıda değinilen farklar, niçin barbitüratların ve benzeri ilaçların benzodiazepinlere göre daha az selektif etkinlik gösterdiklerini, daha toksik olduklarını ve farklı bir yan tesir profili gösterdiklerini açıklar. Bazı antikonvülsan ilaçların da barbitüratlarınkine benzeyen bir biçimde $GABA_A$ reseptör kompleksi ile etkileşmesi mümkündür.

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 (bak. 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 para-klorofenilalanin (PKFA) verilmesi suretiyle yapılan serotonejik 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; serotonin prekürsörü 5-HTF veya MAO inhibitörü 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 mekanizmalar üzerine etki yapan ilaçlardan biri **L-triptofandır**; hipnotik olarak 5-10 g dozunda uygulanmıştır.

BAĞIMLILIK VE TOLERANS OLUŞMASI VE SUİSTİMALİN ÖNLENİLMESİ

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 kullanırlar.

Benzodiazepinlerin bağımlılık yapma potansiyeli ve suistimal edilme 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 (bak. 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.

Suistimal 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 uslamdaki 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 suistimali, diğer bağımlılık türlerinde olduğu gibi emosyonel instabilite ve kişilik bozukluğu gösterenlerde nisbeten 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 (bak. 15. Konu). Flunitrazepam kırmızı reçeteye yazılır. Bağımlılık yapma ve suistimal edilme potansiyeli olmayan veya çok az olan aldehid türevi ve antihistaminik nitelikteki hipnosedatifler kontrol-dışıdır.

SINIFLANDIRMA

Hipnosedatif ilaçlar, kimyasal yapılarına göre: 1. Benzodiazepinler ve yakın benzerleri ve 2. Barbitüratlar ve diğerleri olarak iki grupta sunulmuşlardır.

BENZODİAZEPİNLER

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 **özellikleri** 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; nisbeten fakat mutlak olarak değil selektif bir biçimde (yani belirgin bir sedasyonla birlikte olmaksızın) yapma olasılıkları vardır. (v) Üyelerinin çoğunun psişik bağımlılık oluşturma potansiyelleri, barbitüratlarınkine nisbetle 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, halazepam, medazepam, flurazepam ve kuazepam'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, nitrazepam ve flunitrazepamdır. İlk ikisi anksiyolitik olarak, diğerleri ise hipnotik olarak kullanılırlar.

(iii) Kısa etkili süreli benzodiazepinler: Bunlar midazolam ve triazolamdır. Hipnotik olarak veya preanestezik medikasyon için kullanılırlar; midazolam genel anestezi indüksiyonu yapmak içinde kullanılmaktadır. (bak. 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 aktivasyonunun, 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 kompetisyon suretiyle antagonize eden maddelerdir. Gerek agonistlerin ve gerekse ters agonistlerin etkisini ortadan kaldırırlar. En fazla incelenen örneği, flumazenil'dir. (bak. s. 838); diğer bir örnek, bir beta-karbolin türevi olan ZK 935426 maddesidir.

Farmakokinetik Özellikleri

Hipnosedatif ilaçların ortak farmakokinetik özelliklerine s. 891'de değinilmiştir. Burada benzodiazepinlerle ilgili özel durumlara değinilecektir.

Uzun etki süreli benzodiazepinler genellikle karaciğerde aktif metabolitlere dönüşürler. Bunların çoğunun (diazepam, klorazepat, halazepam, 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 (bak. 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 glükuronik asid ile konjüge edilerek (Tablo 59.1) böbreklerden itrah edilirler. 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 glükuronatla 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 flunitrazepam, 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 nisbeten 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 glükuronik asidle konjüge edilip etkisiz hale getirilirler ve bu şekilde böbreklerden itrah edilirler. Ayrıca fazla lipofiliktirler. Teorik olarak hipnotik şeklinde kullanılmaya uygundurlar.

Benzodiazepinlerin **eliminasyon yarılanma ömürleri** bireyler arasında geniş ölçüde değişkenlik gösterir. Bu-

TABLO 59.1.

Bazı benzodiazepinlerin biyotransformasyon yolakları ve ana (majör) metabolitleri

Diazepam →	Desmetildiazepam[1] →	Oksazepam →	Glükuronat şeklinde
→	Temazepam →	Oksazepam →	İdrarla atılır
Klordiazepoksid →	Desmetilklordiazepoksid →	Demoksepam	
		↓	
		Desmetildiazepam[2] →	Glükuronat şeklinde idrarla atılır.
Klorazepat →	Desmetildiazepam[1] →	Oksazepam →	Glükuronat şeklinde idrarla atılır
Prazepam →	Desmetildiazepam[1] →	Oksazepam →	Glükuronat şeklinde idrarla atılır
Halazepam →	Desmetildiazepam[1] →	Oksazepam →	Glükuronat şeklinde idrarla atılır
Flunitrazepam →	Desmetilflunitrazepam →	Desmetil-3-hidroksi-flunitrazepam →	Glükuronat şeklinde idrarla atılır
Klobazam →	Desmetilklobazam →		Glükuronat şeklinde idrarla atılır
Oksazepam, alprazolam, triazolam, midazolam ve lorazepam[3] →			Glükuronat şeklinde idrarla atılır
Flurazepam →	N-Desalkilflurazepam[3] →		Glükuronat şeklinde idrarla atılır

1 Nordazepam diye de adlandırılır.

2 Diğer ilaçlardan oluşan desmetildiazepam gibi önce oksazepama dönüştükten sonra glükuronatlanır. Yer darlığı nedeniyle bu basamak burada gösterilmemiştir.

3 Karaciğerde önce α-hidroksi metabolitlerine dönüştürüldükten sonra glükuronatlanırlar (N-desalkilflurazepam α- hidroksi değil 3-hidroksi türevine dönüşür).

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 etkili türevler						
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.

nun nedeni kişilerin, biyotransformasyon kapasiteleri ve ilaç dağılım hacimleri bakımından fark göstermeleridir. Değişkenlikte rol oynayan diğer bir faktör yaştır. Diazepam ve klordiazepoksid'in yarılanma ümrünün, 60 yaşından yukarı olanlarda 30 yaşından aşağı olanlara göre 3-6 kez daha uzun olduğu saptanmıştır (Wilkinson, 1978). Bu nedenle benzodiazepinlerin yaşlılarda mutad 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 glüküronatlanma 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-hidroksiasyon 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;

TABLO 59.3
Çeşitli hipnosedatiflerin ve nöroleptikler (fenotiazinler)'in bazı etkileri yönünden karşılaştırılması[1]

Etki	Benzodiazepin	Fenobarbital	Meprobamat	Fenotiazinler
Anksiyolitik	++	+	++	+
Çizgili Kaş gevşetici	++	±	++	±
Antikonvülsan	++	+++	±	-
Otonom SS'ne etki	-	-	-	++
Uyku Kalıbında bozulma[2]	±	++	++	+++
Psişik bağımlılık ve suistimal 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.

SSS'ne hızlı bir şekilde giren ve fazla lipofilik olan nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, triazolam ve hatta diazepam bu amaçla kullanılırlar. **Motor koordinasyonu** yüksek dozda bozarlar. **Psikomotor reaksiyon hızını** azaltırlar. Anterograd **belleği**, anımsamayı ve **intellektüel işlemleri** 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, flunitrazepam, 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** (güvenlik indeksi) en yüksek olan ilaçlardır; fakat alkol ve benzeri ilaçlarla birlikte alınırlarsa nisbeten 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.

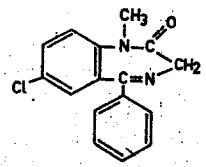
ANKSİYOLİTİK VE SEDATİF OLARAK KULLANILAN BENZODİAZEPİNLER

Bunlardan halen Türkiye'de müstahzarları bulunanlar diazepam, klordiazepoksid, lorazepam ve alprazolamdır.

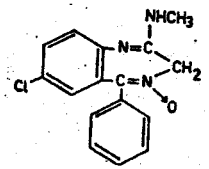
Diazepam

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 saptanmıştır; 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 mutad dozda devamlı alındığında kan düzeyi bir haftada kararlı duruma erişir, etkisi bu süre içinde giderek artar ve sonunda maksimum dereceye çıkar.



Diazepam



Klordiazepoksid

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 cevaba ve hastanın dayancına göre giderek artırabilir. Çocuklarda günlük doz 0.12-0.8 mg/kg'dır; 3 veya 4 kezde verilir.

Parenteral uygulanması **i.v. olarak yapılır.** i.m. uygulandığında kısmen ve fazla değişken bir oranda absorbe edildiğinden bu yoldan kullanılmaz. İnjeksiyonuna konvülsiyon, akut çizgili kas spazmı, akatisia, şiddetli anksiyete ve tetanus 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. Tetanusta yukarıda belirtilen düzeyin üstünde kullanılabilir. Status epileptikusta i.v. 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 %5'ten fazla konsantre olmayan solüsyon 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. İnjeksiyonluk solüsyonu başka bir sıvıya katılmamalı veya başka bir sıvı ile karıştırılmamalıdır.

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 daha uzun süre devamlı diazepam verilenlerde fiziksel bağımlılık 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 azaltılarak 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 oksazepan 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 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 (bak. 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. 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 cevaba 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 yeni bir ilaçtır. Anksiyolitik olarak kullanılır. Ayrıca antidepresan etkinlik de gösterir (bak. 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. (bak. 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 birkaç günlük uygulamadan sonra erişirler. Etki optimum duruma geldiğinde gündüzki sedasyona gece uyumanın kolaylaşması eşlik eder; fakat hipnotik ilacın gece yatmaya yakın alındıktan sonra hemen etki oluşturması beklenildiğinden benzodiazepinlerin anksiyolitik olarak kullanılanlarının çoğunun hipnotik indikasyonda 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 rağmen absorpsiyonları ile ilgili sözü edilen özellikleri nedeniyle hipnotik olarak kullanılırlar; flurazepam sadece bu amaçla kullanılan bir benzodiazepindir. Diazepam ve flurazepam gibi uzun etkili benzodiazepinlerin bir yararlı yönleri vardır; bunlarm 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 **nitrazepam, flunitrazepam ve temazepam'dır**. İlk iki ilaç anksiyolitik olarak kullanılan benzodiazepinlere göre daha lipofiliktirler; bu nedenle ağız yolundan alındıklarında mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilirler ve hipnotik etkileri çabuk başlar. 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. Gündüze sarkan sedasyon sorununu minimuma indirmek için son zamanlarda **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 (eliminasyona) göre daha fazla rol oynar (bak. s. 824). 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). Bu iki ilaç vücutta daha etkin metabolitlere dönüşürler; etki sürelerinin uzun olmasının baş-

ta gelen nedeni bu aktif metabolitlerin yıkım ve böbreklerden itrahının çok yavaş olmasıdır. Orta etki süreli hipnotik benzodiazepinler olan nitrazepam'ın yarılanma ömrü 18–34 saat, **flunitrazepam**'ınki 12–20 saat ve **temazepam**ınki 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 sayılabilirler. 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.

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 mutad 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 mutad 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 (bak. s. 1790).

Flunitrazepam: Triazolam gibi kitlesine göre güçlü etkinlik gösteren bir ilaçtır; diazepamdan yaklaşık 10 kez daha güçlüdür. Etkisi çabuk başlar ve artık-etki yapabilir. Halen intravenöz genel anestezik olarak denenmektedir. Türkiye'de hipnotik (tablet şekli) ve i.v. genel anestezik (ampul şekli) olarak ruhsatlandırılmışsa da üretimi durmuştur. Hipnotik olarak alanların yaklaşık % 20'sinde artık-etki oluşturur. Hipnotik dozu 1–2 mg olarak bildirilmiştir; yaşlılarda 0.5–1 mg tavsiye edilir. Suistimal edilme potansiyeli, diğer benzodiazepinlerin çoğuna göre yüksek gözükmektedir. Türkiye'de suistimalinin görece fazlalığı nedeniyle, diğer benzodiazepinler gibi yeşil reçeteye değil, daha sıkı kontrolu öngören kırmızı reçeteye yazılması gereken ilaçlar listesine konulmuştur. Bir reçetede en fazla 20 mg toplam dozda yazılır. Ampul şekli için bir reçetedeki toplam ilaç miktarı 10 mg'dır. Belirgin amnezi yapıcı etkisi vardır; delüzyon ve davranış bozukluğu yapabilir.

Nitrazepam, temazepam ve flurazepam: Bu ilaçlardan ilki flunitrazepamın fluorsuz daha az güçlü türevi ve ikincisi diazepamın hidroksilli türevidir. Bunlara Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1789–90). Flurazepamın özellikleri 9. Baskı 2. Ciltte belirtilmiştir (bak. s. 899).

ANTİEPİLEPTİK OLARAK KULLANILAN BENZODİAZEPİNLER

Bunlar diazepam ve klonazepamdır. Diazepam status epileptikus tedavisinde parenteral kullanılır. Bu ilaçların epilepsi tedavisindekl yerine 68. Konuda değinilmiştir.

BENZODİAZEPİN ANTAGONİSTLERİ

Halen denenmekte olan birçok benzodiazepin reseptör blokörü vardır. Bunlardan en fazla deneneni **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. İlaç olarak Türkiye'de pazarlanmıştır.

Flumazenil, bir imidazodiazepin türevidir. Ağız yolundan 200 mg dozunda verildiğinde diazepamın psikomotor performans üzerinde yaptığı bozucu etkiyi düzeltiği görülmüştür. Benzodiazepinlerin aşırı dozu ile komaya girmiş olgularda 10 mg i.v. injeksiyonunun 1–2 dakika içinde komayı açtığı saptanmıştır. Kısa etki süreli-dir; etkisi 3–5 saat sürer. Bu nedenle benzodiazepin zehirlenmelerinde yinelenerek verilmesi gerekir.

Flumazenil, kısa süreli cerrahi veya endoskopik girişimlerde hastayı sakinleştirmek için injekte edilen benzodiazepinlerin etkisinden hastayı girişim bittikten sonra hemen çıkarmak için ve benzodiazepin zehirlenmesinin teşhis ve tedavisi için kullanılır. Kronik karaciğer hastalığına bağlı ensefalopatide SSS depresyonu belirtilerini azalttığı bildirilmiştir.

Benzodiazepin bağımlılarında flumazenil injeksiyonu yoksunluk sendromuna neden olur. Zayıf ters agonist etkinlik gösterir. Bu nedenle epileptik hastalarda ve benzodiazepinlerle birlikte trisiklik antidepresan (prokonvülsan) ilaç alarak zehirlenmiş olgularda konvülsiyon oluşturabilir.

YAN TESİRLERİ

Benzodiazepinlerin **anksiyolitik veya sedatif etki oluşturan dozlarda** ve bu etkileri için kullanıldıklarında nisbeten 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 şiddetlenmesi. 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 non-selektif SSS depresanların alınmasına bağlıdır. Bu durumda benzodiazepinler ciddi solunum depresyonu yaparlar. Benzodiazepin alanların böyle bir kombinasyondan sakınmaları gerekir. **Benzodiazepin bağımlılığı**na 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, muhtemelen 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.

Flurazepam ve nitrazepamın vücutta birikmesi nedeniyle, bu ilaçlar sürekli olarak günlerce kullanılırsa, yaptıkları artık-etki giderek artar. Bu ilaçları 7–10 gün süre ile alan hastalarda plazmadaki ilaç düzeyinin ilk günkünün 4–5 katına çıktığı saptanmıştır. 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, benzodiazepin ve diğer tür uyku ilaçlarına özgü ve görece hafif bir yoksunluk sendromu belirtisi olarak kabul edilebilen bir durumdur. İlaç tarafından suprese edilen REM uykusunun ilaç kesilince rebound artma göstermesi uykusuzluğa eşlik eder. Bu nedenle korkulu rüya görme ve kabus rahatsız edecek derecede artar (bak. 65. Konu). REM uykusu toplam uyku süresinin %40'ma 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 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 ilacın birden kesilmesinden sonra ortaya çıkar. İlacı bir hafta gibi görece kısa bir süre kullananlarda bile olur. Flurazepam ve diazepam gibi uzun etkili ilaçlar ile bu durum pek görülmez.

Rebound uykusuzluk, hastayı rahatsız etmesi nedeniyle olduğu kadar devamlı ilaç kullanılmasını teşvik etmesi (**negatif pekiştiri**) 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 çıkır. Etki süresi (ve eliminasyon yarılanma ömrü) uzun olan ilaçların kesilmesinden sonra bunların vücut sıvılarından ve dolayısıyla benzodiazepin reseptörlerinden ayrılmaları geç olur ve varolduğu sanılan endojen ligandın sentezi bu arada normale dönme olanağını bulur. Kısa ve orta etki süreli ilaçların kesilmesinden sonra ise bu olmaz. Bu nedenle rebound uykusuzluk oluşturan kısa ve orta etki sürell benzodiazepinler hipnotik olarak bir süre kullanıldıktan sonra ilaç birden kesilmemeli, doz giderek azaltılıp 1–2 hafta içinde kesilmelidir.

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 görece 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 (bak. 65. Konu).

Aşağıdaki durumlar fiziksel bağımlılığın daha erken ve daha güçlü olmasına yol açarlar: (i) Orta ve özellikle kısa etki süreli ilaçların (flunitrazepam, lorazepam, triazolam, nitrazepam, temazepam gibi) kullanılması (kısa etki süreli benzodiazepinlerin genellikle gravimetrik etki gücü yüksek olduğu için, fiziksel bağımlılık yapma potansiyelinin esasında etki süresi ile değil etki gücü ile ilişkili olduğunu ileri sürenler de vardır). (ii) Kişinin halen veya daha önce alkol ve benzeri SSS depresanlarına maruz kalması ve (iii) Kişilik yapısı (psikiyatrik bir deyimle pasif bağımlı kişilik yapısına sahip olanlar daha fazla elverişlidirler).

Benzodiazepin bağımlılarında ilacın kesilmesine bağlı yoksunluk sendromu belirtileri, ilaç kullanma süresi ve günlük doz ne kadar fazla ise o kadar belirgin ve şiddetli olur. Yoksunluk belirtileri barbitürat yoksunluğununkiler gibidir (bak. 60. ve 65. Konu).

BUSPİRON

Kimyasal yapısı ve anksiyolitik etki mekanizması bakımından benzodiazepinlere benzemeyen, daha selektif yeni bir 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. Sinapslarda çok fazla serotonin bulunduğunda bu ilacın antagonist gibi hareket ettiği, az serotonin bulunduğunda ise agonist olarak hareket ettiği ve böylece serotonerjik etkinliği stabilize ettiği varsayımlanmıştır. Ayrıca dorsal raphe nukleusu nöronlarının somaları üzerindeki 5-HT_{1A} otoreseptörlerini aktive eder, bu stimülan etkisine karşı 2 hafta içinde desensitizasyon gelişir ve etki ortadan kalkar; fakat limbik sistemdeki etkisi devam eder. Anksiyolitik etkisinin, böylece 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.

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 cevap alınana kadar 5 mg artırılır. Optimal günlük dozu 20-30 mg'dır. Anksiyolitik etkisinin bir **latent süreden sonra başlaması** nedeniyle kısa süren reaktif anksiyetenin tedavisinde kullanılmaz. Uzun süren orta veya ağır derecedeki anksiyeteye karşı kullanılır. Etkisinin geç başlaması hastanın uyuncunu azaltabilir. Kısa bir süre önçe 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.

Diğer serotonin 5-HT_{1A} reseptörü parsiyel agonistleri: Gepiron bu grubun diğer üyesidir. Kontrollu klinik denemelerde anksiyolitik etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır. Antidepresan etkinliği de vardır, fakat bu etkinliği (atipik depresyon hariç) klasik antidepresan ilaçlara göre zayıftır. Bu gruptaki diğer bir ilaç **ipsapiron**'dur.

ATİPİK BENZODİAZEPİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Bunlardan zopiklon ve **suriklon** adlı **siklopirolon türevi** ilaçlarla **imidazopiridin asetamid türevi zolpidem** ve **alpidem**, benzodiazepin reseptör kompleksine bağlanırlar, fakat bağlanma yerleri benzodiazepin türevi ilaçların bağlanma yerinden biraz farklıdır. Benzodiazepinlerin bağlanmasının aksine, adıgeçen ilaçların bağlanması GABA veya klorür iyonu ya da barbitüratlar tarafından artırılmaz. Zolpidem ve alpidem **parsiyel agonist** özelliği gösterirler; tam agonist benzodiazepinleri antagonize ederler. Hipnotik ve/veya anksiyolitik olarak kullanılırlar.

Bu gruptaki ilaçlardan β-karbolin türevi olan **abekarnil** ve farklı bir yapıya sahip olan **bretazenil ve imidazenil** ise benzodiazepin bağlanma yerine bağlanırlar ve benzodiazepinlerden farklı olarak parsiyel agonist etki yaparlar. Anksiyolitik etkinlik gösterirler; sedasyon, tolerans ve bağımlılık yapma eğilimleri düşük gözükmektedir.

Aşağıda, bu ilaçlardan zopiklon, zolpidem ve zaleplona değinilmiştir.

Zopiklon: Siklopirolon (cyclopyrrolone) türevi bir hipnotiktir; anksiyolitik etkisi zayıftır. Suistimal edilme 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. Benzodiazepinler gibi, nöronların $GABA_A$ reseptör kompleksini etkileyerek klorür kondüktansını artırır; fakat bu kompleksteki bağlanma yeri benzodiazepinlerinkinden farklıdır. 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 nisbeten 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. Alkolle birlikte alınması hipnosedatif etkinliğini ve yaptığı psikomotor bozukluğu aşırı derecede artırıp tehlike yaratabilir. Hipnotik olarak, kesmeden önce dozu giderek azaltma (yamuklama) süresi dahil 4 haftadan fazla kullanılması tavsiye edilmez. En sık görülen yan tesiri ağızda acı bir tat yapmasıdır; ilacı alanların yaklaşık %4'ünde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Karaciğer bozukluğu olanlarda düşük dozda kullanılmalıdır.

Zolpidem tartrat: Temel etki mekanizması bakımından benzodiazepinlere ve zopiklona benzeyen yeni bir hipnotiktir. Kimyaca tolilimidazopiridin asetamid türevidir. Bağımlılık yapma potansiyeli, belleği bozması ve artık-etkisi benzodiazepinlerinkine göre daha zayıftır. Zopiklondan farklı olarak antikonvülsan ve santral kas gevşetici etki yapmaz. 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. 65 yaşın üstündekilerde veya karaciğer ya da böbrek bozukluğu olanlarda doz yarıya indirilir. Hipnosedatiflerin mutad yan tesirlerini yapabilir. Onlar gibi alkolle olumsuz etkileşme gösterir. Seyrek olarak diplopi ve mesane inkontinensi yapabilir.

Zaleplon: Syanopirazololpirimidin türevidir. Temel etki mekanizması bakımından yukarıdaki iki ilaca ve benzodiapezinlere benzer. Triazolam ve adıgeçen iki ilaç gibi kısa süren hipnotik etki yapar. 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. Simetidin, ketokonazol ve benzerleri gibi CYP3A4 inhibitörü ilaçlar etki süresini ve şiddetini artırır. Rifampin ise adıgeçen enzimi indükliyerek süreyi azaltır. Yatmadan hemen önçe ağızdan 10 mg (yaşlılarla 5 mg) verilir.

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.

Anksiyete bozuklukları (anksiyeteli bozukluklar) : Anksiyete çoğu zaman kişinin içindeki 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 sisteminin** 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** nisbeten 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 59.4'de 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) skalaları**ndan 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 Hopkins 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.

Anksiyolitik Olarak Kullanılışları

Benzodiazepinler, anksiyolitik ilaç olarak, anksiyete bozukluklarından **jeneralize anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu** ve Tablo 59.4'teki **«diğer anksiyete bozukluklar»**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 cevap verirler. Diğer bir öngörü kriteri, ilk 1-2 haftada elde edilen (inisyel) sonuçtur; ilk birkaç haftada hasta ilaca cevap vermedi ise ve hastanın uyuncundan şüphe edilmiyorsa, konulan teşhisi yeniden değerlendirmek uygun olur. Benzodiazepinlerin jeneralize anksiyete bozukluğunda **4-6 hafta kullanması** ile yeterli düzelme genellikle sağlanabilir. İlacın anksiyolitik etkisine bu süre içinde belirgin bir tolerans oluşmaz. 6 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). 4-6 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. İlaç kesilmesini yavaş yapmak gerekir (bak. s. 830). 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 biri**dir; diğer tür ilaç trisiklik ve selektif serotonin re-uptake inhibitörü (SSRİ) antidepresanlardır. Bu son ilaçlar (bak. 63. Konu), bazı yan tesirlerine rağmen, 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

TABLO 59.4

American Psychiatry Association (1994)'nin DSM-IV sınıflandırmasına göre anksiyeteli bozuklukların (anksiyeteli ve fobik nörozların) klinik tipleri

1. Panik bozukluğu
   Agorafobili panik bozukluğu
   Agorafobisiz panik bozukluğu
2. Panik bozukluğu öyküsü olmayan agorafobi
3. Spesifik 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).

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; bu ilaçlar ancak, benzodiazepinlere yeterli terapötik cevap vermeyen veya uzun süre tedavi gerektiren jeneralize anksiyete bozukluğunda denenebilirler. **Trisiklik ilaçların antipanik etkinliği, antidepresan etkinliğinden bağımsızdır.** SSRİ ilaçlar panik bozukluğuna karşı etkilidirler, fakat halen trisiklik ilaçlar kadar fazla denenmemişlerdir. Trisiklik ve SSRİ ilaçlar gibi antidepresan etkinlik gösteren MAO inhibitörleri de (özellikle fenelzin) panik nöbetlerine karşı etkilidirler.

Çeşitli benzodiazepinlerin anksiyolitik etkinlikleri arasında belirgin bir fark olmadığı halde, antipanik etkinlikleri bakımından bu ilaçlar **düşük antipanik etkili olanlar** ve **yüksek antipanik etkili olanlar** diye ikiye ayrılırlar. Yüksek antipanik etkili olan ve panik bozukluğunda kullanılanlar **alprazolam** ve **lorazepamdır. 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 nisbeten belirgin fiziksel bağımlılık oluşturması ve ilaç kesildiğinde kesilme belirtilerinin ortaya çıkmasıdır. 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 nontrisiklik ilaçlardan **selektif serotonin re-uptake inhibitörü (SSRİ)** olan **fluoksetin, sertralin, paroksetin ve trazodon**'dur. 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 gösterirler.

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:

Nöroleptikler'in (bak. 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 cevap vermeyen 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 (bak. 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 (bak. 63. Konu), özellikle imipramin ve klomipramin, yukarıda belirtildiği gibi ancak, panik

TABLO 59.4
Hipnotik benzodiazepinler, zopiklon, zolpidem ve zaleplon'un hipnotik dozları[1]

İlaç	Hipnotik dozu (mg)	Yaşlılardaki dozu (mg)
Triazolam	0.25	0.125
Flunitrazepam	0.5 - 1	0.5
	(2)[2]	(1)[2]
Midazolam	15	7.5
Temazepam	10-20	10
	(30-40)[2]	(20)[2]
Brotizolam	0.25	0.125
Zopiklon	7.5	3.75
Zolpidem	10	5
Zaleplon	10	5

1. Avrupa Topluluğu Sahipli İlaç Ürünleri Komitesi tavsiyesidir (AT Belge 111/5519/93).
2. Müstesna durumlarda.

fobik, obsesif-kompulsif ve depresif semptomların veya sosyal fobinin eşlik ettiği anksiyete bozukluklarında etkilidirler. Bazı incelemelerde imipramin, bu indikasyonlarda klordiazepoksidden daha etkili bulunmuştur. Depresyonsuz jeneralize anksiyete bozukluğunda terapötik etkinlikleri genellikle belirgin değildir; bu indikasyondaki terapötik değerlerini tam olarak belirlemek üzere halen kontrollu klinik denemeler yapılmaktadır. **Klomipramin**, halen obsesif-kompulsif bozuklukta terapötik değeri yüksek olan en fazla denenmiş ilaçtır, daha az denenmiş olan SSRİ ilaçların da etkinliği yüksektir. Bu hastalıkta beyin serotonerjik sisteminde hipoaktivite olduğu iddia edilmiştir. Her ne kadar agresyon, anksiyete ve sosyal egemenlik (dominans) gibi durumlarda serotonin'in rol oynadığını düşündüren bulgular hayvan deneylerinde elde edilmişse de adı geçen bozukluğun serotonin ile ilişkisi insanda tam olarak kanıtlanmamıştır. Klomipramin'in terapötik etkinliğinin, beyinde serotonerjik sinir uçlarında serotonin re-uptake'ini 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.

MAO inhibitörleri (bak. 63. Konu), agorafobili panik reaksiyonlarının veya sosyal fobinin eşlik ettiği anksiyete bozukluklarında belirgin düzelme yapabilirler. Bu ilaçlardan adı geçen indikasyonlarda fenelzin denenmiştir; diğer MAO inhibitörlerinin onun kadar etkin olup olmadıkları yeterli derecede incelenmemiştir. Fenelzin halen Türkiye'de pazarlanmamıştır. Yeni çıkarılan selektif MAO A inhibitörü moklobemid'in bu bakımdan etkinliği halen belli değildir.

Klonidin, santral noradrenerjik sinir uçlarındaki presinaptik α_2-reseptörleri aktive eder ve böylece noradrenerjik aşırımı zayıflatır. Anksiyolitik etkinliği benzodiazepinlerinkinden zayıftır. Diğer ilaçlara cevap vermeyen panik bozukluğunda yararlı olabilir; ancak antipanik etkinliği de anksiyolitik etkinliği gibi güçlü değildir. Anksiyetede ve panik bozukluğunda locus coeruleus'taki noradrenerjik sistemde aşırı etkinlik gelişmesi hipotezine göre, klonidin'in yukarıda belirtilen terapötik etkinliği, locus coeruleus'u suprese etmesine bağlıdır. Klonidin'in hipotansif ve diğer yan tesirleri (bak. 38. Konu), anksiyete bozukluklarında kullanılmasını kısıtlar.

Benzodiazepinlerin hipnotik olarak kullanılışı: Benzodiazepinlerin ve benzodiazepin-benzeri hipnotikler olan zopiklon 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 veya zopiklon ya da zolpidem tavsiye edilir. Son ilaç halen Türkiye'de pazarlanmamıştır. Benzodiazepin ve benzeri ilaçların hipnotik dozu Tablo 59.4'te gösterilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. BENZODİAZEPİN TÜREVİ ANKSİYOLİTİK VE SEDATİF MÜSTAHZARLARI[1]

a) Diazepam müstahzarları:

- Diazem Kapsül (Deva): 2 mg'lık, 5 mg'lık ve 10 mg'lık kapsül. 25 ve 50 Kapsül/kutu (üçü de).
- Diazem Ampul 10 mg (Deva): 10 mg/2 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.
- Diapam (Tems): 2 mg'lık ve 5 mg'lık drajeler. 50 Draje/kutu (ikisi de). 10 mg'lık ampul. 10 Ampul/kutu.
- Lizan (Nobel): 2 mg'lık ve 5 mg'lık kapsül. 25 Kapsül/kutu (2 mg'lık) ve 15 Kapsül/kutu (5 mg'lık).
- Nervium (Saba): 2 mg'lık, 5 mg'lık ve 10 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu (hepsi de).
- Valibrin (Mulda): 2 mg'lık ve 5 mg'lık kapsül. 25 Kapsül/kutu (ikisi de).

b) Klordiazepoksid (K) müstahzarları:

i) Sadece klordiazepoksid içerenler:

- Librium Draje (Roche): 5 mg'lık ve 10 mg'lık draje (üretilmiyor).
- Librium Ampul (Roche): 100 mg'lık ampul+10 ml çözücü (üretilmiyor).

ii) Kombine müstahzarları:

- Librax (Roche): 5 mg K ve 2.5 mg klidinyum bromür (antikolinerjik) içeren draje. 40 Draje/kutu.
- Libkol (Saba) : 5 mg K ve 2.5 mg pipenzolat metilbromür (antikolinerjik) içeren kapsül. 50 Kapsül/kutu.
- Libroksil (Saba): 5 mg K ve 12 mg amitriptilin-HCl (antidepresan) içeren tablet. 100 Tablet/kutu.

c) Medazepam müstahzarları:

- Nobral (Nobel): 5 ve 10 mg'lık kapsül (üretilmiyor).
- Nobrium (Roche): 5 ve 10 mg'lık kapsül (üretilmiyor).
- Nobraksin (Fako): 5 mg'lık, 10 mg'lık ve 25 mg'lık draje (üretilmiyor).
- Tranko-Buskas (Fako): 10 mg medazepam ve 10 mg Hyoscin-N-butilbromür (antikolinerjik) içeren draje. 20 ve 40 Draje/kutu.

d) Klorazepat dipotasyum müstahzarları:

- Tranxilene (Sanofi-Doğu): 5 ve 10 mg'lık kapsül. 30 Kapsül/kutu (ikisi de).

e) Alprazolam müstahzarları:

- Xanax (Eczacıbaşı): 0.5 mg'lık tablet. 20, 30, 50 ve 100 Tablet/kutu.

f) Oksazepam (O) müstahzarları:

- Serepax (Wyeth): 10 mg'lık ve 15 mg'lık tabletler.(üretilmiyor).

2. BENZODİAZEPİN TÜREVİ ve BENZERİ HİPNOTİK MÜSTAHZARLARI

a) Nitrazepam müstahzarları:

- Mogadon (Roche): 5 mg'lık tablet (üretilmiyor).

b) Flurazepam müstahzarları:

- Dalmadorm (Roche, Almanya): 30 mg'lık filmtablet. 10 ve 20 Tablet/kutu.

c) Temazepam müstahzarları:

- Remestan (Wyeth, Almanya): 10 mg'lık ve 20 mg'lık kapsül. 20 Kapsül/kutu (ilki) ve 10 Kapsül/kutu (ikincisi).

d) Triazolam müstahzarları:

- Halcion (Upjohn, Almanya): 0.25 mg'lık ve 0.5 mg'lık tablet. 10, 20 ve 30 Tablet/kutu (ikisi de).

e) Flunitrazepam müstahzarları:

- Rohypnol Tablet ve Ampul (Roche): 2 mg'lık tablet ve Ampul (üretilmiyor).

f) Zopiklon müstahzarları:

- İmovane (Eczacıbaşı): 7.5 mg'lık tablet. 5 Tablet/kutu ve 20 Tablet/kutu.

3. BUSPİRON MÜSTAHZARLARI

- Buspon (Deva): 5 mg'lık kapsül. 50 Kapsül/kutu.
- Nopiron 5 mg ve 10 mg (Nobel): 5mg'lık ve 10 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu (ikisi de).
- Piranil (Sanofi-Doğu): 10 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.
- Busaprin 5 mg ve 10 mg (Eczacıbaşı): 5 mg'lık ve 10 mg'lık tabletler. 30 tablet/kutu (ikisi de).

60. Konu

HİPNOSEDATİF İLAÇLAR II: BARBİTÜRATLAR VE DİĞERLERİ

Giriş ve Sınıflandırma • 1. Barbitüratlar • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri • Barbitüratların Kullanılış Yerleri • Barbitüratlara Tolerans ve Bağımlılık Oluşumu • Barbitüratların Yan Tesirleri • Akut Barbitürat Zehirlenmesi • 2. Aldehidler • Kloral hidrat, triklofos sodyum ve paraldehid • 3. Difenilmetan Türevleri, Hidroksizin • 4. Piperidindionlar • 5. Kinazolinler • 6. Alkoller ve Karbamatlar • 7. Propandiol Karbamat Türevleri, Meprobamat • 8. Diğer Sedatif ve Hipnotikler • Diğer Gruplardaki Psikotrop İlaçların Uyku İlacı Olarak Kullanılması • Hipnotik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Uyku Bozuklukları, Nedenleri, Tipleri ve İlaçla Tedavi Yaklaşımları • Uykunun Fizyolojik ve Nörofizyolojik Yönü • Uyku İlaçlarının Uyku Kalıbına Etkileri • Uyku İlaçlarının İndirekt Komplikasyonları • Müstahzar Örnekleri •

Benzodiazepinler dışında kalan hipnosedatif ilaçlar kimyasal yapılarına göre 7 gruba ayrılırlar. 1. Barbitüratlar, 2. Aldehidler, 3. Piperidindionlar, 4. Kinazolinler, 5. Alkoller ve karbamatlar, 6. Antihistaminikler ve 7. Diğer hipnotik ve sedatifler. Aşağıda bu gruplardaki ilaçlara ayrıntılı olarak değinilmiştir. Ayrıca diğer gruplardaki psikotrop ilaçların (antidepresanlar ve nöroleptik ilaçlar gibi) uyku ilacı olarak kullanılmalarından kısaca söz edilmiştir.

Konunun en sonunda hipnotik ilaçların klinik farmakolojisi belirtilmiştir.

1. BARBİTÜRATLAR

Barbitürik asid (malonilüre), üre ile dikarboksilli bir asid olan malonik asidin kondansasyonu ve iki amid bağıyla birbirine bağlanması sonucu oluşur. Kimyaca bir diüreid sayılır (bak. 9. Baskı 2. Cilt s.907). Bu maddenin sedatif ve hipnotik etkisi yoktur. Barbitüratlar, barbitürik asidde C-5'teki iki hidrojenin yerine alkil, alkenil, alkinil, sikloalkenil ve aril radikallerinin gelmesi ile oluşan türevlerdir. Moleküle bu grupların katılması liposolübiliteyi artırır ve ilacın beyine giriş hızını yükseltir.

Çeşitli barbitüratların farmakolojik etkileri arasında kalitatif bakımdan genellikle belirgin bir fark yoktur. Sadece etkinin başlama süresi, devam süresi ve etki şiddeti gibi kantitatif parametreler bakımından fark gösterirler. Barbitüratlar hipnotik ve/veya sedatif etki sürelerine göre dört gruba ayrılırlar: **1. Uzun** (6 saat veya daha fazla) **etki süreli** barbitüratlar, **2. Orta** (3-6 saat) **etki süreli** barbitüratlar, 3. **Kısa** (3 saatten daha az) **etki süreli** barbitüratlar ve 4. **Çok kısa etki süreli** barbitüratlar. Bu gruplandırmada gözönünde tutulan ölçüt, esas olarak toplam hipnosedatif etkinin süresidir.

Hipnotik olarak tercih edilen ilaçlar genellikle ikinci gruptakilerdir. Bu gruplarda bulunan ilaçlar, kimyasal yapıları, hipnotik ve sedatif dozları Tablo 60.1'de gösterilmiştir. Uzun etki süreli olanların yaptığı depresyon gündüz de devam ettiği için, bunlar uyku ilacı olarak kullanılmazlar; sedatif olarak kullanılabilirler. Fenobarbital ve türevleri epilepsi tedavisinde geniş ölçüde kullanılırlar. Dördüncü gruptaki ilaçlar sedatif ve hipnotik etkileri için kullanılmazlar; genel anestezi yapmak için i.v. injeksiyon suretiyle kullanılırlar.

Farmakokinetik Özellikleri

Sedatif ve hipnotik olarak genellikle ağız yolundan kullanılırlar. Farmakokinetik özellikleri benzodiazepinlerinkine benzer. Mide-barsak kanalından (rektum dahil iyi ve hızlı absorbe edilirler. Liposolübilitesi düşük olan uzun etki süreli barbitüratlar diğerlerine göre daha yavaş absorbe edilirler; bunların etkileri geç (1/2-1 saat içinde) başlar. Orta ve kısa süreli olanların etkileri ise ağızdan alındıktan sonra 15-30 dakika içinde belirir.

Barbitüratlar vücutta yaygın bir şekilde dağılırlar. Fötal dolaşıma ve emzikli kadınlarda süte kolayca geçerler. Lipid/su partisyon katsayısı yüksek olan çok kısa etki süreli barbitüratlar plazmada proteinlere oldukça yüksek oranda bağlanırlar, örneğin tiopentalin bağlanma oranı %65'tir. En az bağlanan fenobarbital (%20) dir. SSS'ne giriş hızları, etkilerinin başlaması için geçen süreyi belirler. Bu süre lipid/su partisyon katsayısı ile ters orantılıdır. İntravenöz yoldan verildiğinde tiopental yarım dakika içinde beyinde etkin konsantrasyonda toplanır ve etkisi başlar. Aynı yoldan verildiklerinde bu süre pentobarbital için 4-5 dakika, fenobarbital için ise 15-20 dakikadır. SSS'den sonra en fazla çizgili kaslarda ve yağ dokusunda toplanırlar. Böbrekler ve karaciğerde de diğer iç organlara göre daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar.

Barbitüratların eliminasyonları, önemi ilacın türüne göre değişmek üzere, başlıca üç şekilde olur: i) Karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından biyotransformasyon, ii) Böbreklerden itrah ve iii) Redistribüsyon.

Barbitüratlar (özellikle fenobarbital), karaciğer hücrelerinde bazı mikrozomal enzimleri indüklerler ve buna bağlı olarak bazı ilaçların etkinliğini azaltırlar (bak. 11. Konu). Fenobarbitalin, CYP2C9 ve CYP3A4 sitokrom P450 oksidazlarını indüklediği gösterilmiştir.

Fenobarbital glükuronil transferaz enzimini indükliyerek bilirubin'in konjügasyonunu ve itrahını artırır, ayrıca bilirubin bağlayan Y proteini düzeyini yükseltir. Bu etkilerinden dolayı yenidoğanlarda hiperbilirubinemi ve kernikterus'a karşı kullanılabilir.

Karaciğer hücrelerinin harap olması halinde (karaciğer sirozu gibi) barbitürat metabolizma hızındaki azalmanın, bu organın fonksiyonunda oluşan azalmadan beklenildiği kadar fazla olmadığı saptanmıştır. Ancak böyle bir durumda SSS üzerinde barbitüratlar ile aynı yönde (depresif) etki yapan amonyak'ın etkisi, metabolizma azalması sonucu artan ilaç etkisine ilave edilir ve hastada barbitüratları (özellikle bu organda metabolize edilerek inaktive edilen bileşikleri) dikkatli bir şekilde ufak dozda kullanmak gerekir. Böbrek fonksiyonlarındaki azalma, fenobarbital gibi eliminasyonu önemli ölçüde böbreklerden itrah suretiyle olan ilaçların atılmasını azalttığından ve ayrıca vücutta SSS'ni deprese eden üre gibi endojen metabolitlerin birikmesine neden olduğundan bu ilaçlara karşı duyarlığı artırır.

Fenobarbitalin böbreklerden itrahı, reabsorpsiyon oranının fazlalığı nedeniyle yavaş olur. bunların eliminasyon yarılanma ömrü 3 gün kadardır ve tek dozlarının tamamiyle itrah edilmesi bir hafta sürer. Fenobarbital dozunun %25'i böbreklerden değişmeden itrah edilir; bu oran barbitalde daha da yüksektir. Dışardan sodyum bikarbonat ve benzeri maddeler verilerek idrarın kalevileştirilmesi bu tür barbitüratların böbreklerden itrahını hızlandırır.

Tiopental ve diğer tiyobarbitüratların etki süreleri, bunların metabolizma hızlarından beklenen süreye göre çok kısadır. Bu ilaçların SSS'deki etkilerinin geçmesi **redistribüsyon olayına** bağlıdır (bak. 55. Konu).

Fenobarbital ve metabolitleri ile pentobarbitalin metabolitleri az miktarda olmak üzere karaciğerden safra içinde itrah edilirler.

Farmakolojik Etkiler

Sedatif ve hipnotik etki: Küçük dozlarda sedasyon yaparlar. Sedasyon halinde spontan motor aktivede azalma olur, çevreye karşı hafif derecede aldırmazlık gelişir ve ayrıca zihinsel fonksiyonlar biraz yavaşlar. Anksiyete ve endişe halini azaltabilirler. Bazen kişide öfori oluşturabilirler. Barbitüratlar sedatif dozda bile alkolün yaptığı sarhoşluğu ve ataksiyi artırırlar.

TABLO 60.1
Hipnosedatif olarak kullanılan barbitüratların hipnotik ve sedatif dozları

İlaç	Doz (mg) Hipnotik	Sedatif[1]
Uzun etki süreli		
Fenobarbital (Luminal)	100-300	15-30
Orta etki süreli		
Pentobarbital (Nembutal)	60-125	15-40
Allobarbital (Dial)	100-300	32-64
Amobarbital (Amytal)	100-200	20-60
Butalbital (Sandoptal)	200-600	100-200
Siklobarbital (Phanodorm)	100-200	50-100
Kısa etki süreli		
Sekobarbital (Seconal)	100-200	
Heksobarbital	250-500	

1. Bir kezlik dozu gösterir; bu doz günde 3-4 kez verilir.

Yeterli dozda verildiklerinde uyku oluştururlar. Bu uyku doğal uykuya birçok bakımdan benzer; fakat barbitüratların yaptığı uykuda REM döneminin süresi kısaltılmıştır. Uzun süre kullanıldıklarında REM üzerindeki etkileri, tolerans gelişmesi nedeniyle ortadan kalkar; böyle bir durumda ilacın birden kesilmesi REM süresinde «rebound» nitelikte bir uzamaya ve kabusa neden olur. Kişi, barbitüratların yaptığı uykudan, doğal uykudan olduğu gibi, oldukça kolay uyandırılabilir.

Barbitürat alıp uyuyan kimse sabah kalktığında normal uykudan kalkan kişi kadar zinde değildir. Bu ilaçlar uykudan sonra en az birkaç saat devam eden bir uyuşukluk haline neden olurlar **(artık-etki)**. Uzun ve orta etki süreli barbitürat alanlarda artık-etki daha belirgindir. Barbitürat mutad saatte yatmadan önce değil de, gecikmeyle alınmışsa ertesi sabah artık-etki daha belirgin olur ve daha uzun sürer. Psikomotor testlerle artık-etkinin kişinin duyumsadığından daha uzun bir süre devam ettiği saptanmıştır. Az sayıda bazı kimselerde barbitüratlar sedasyon yerine eksitasyon ve huzursuzluk oluşturabilirler. Bu paradoksik durum bir idiyosenkrazi şekli olarak kabul edilir.

Antikonvülsan etki: SSS'de genel depresyon yapan diğer ilaçlar gibi barbitüratlar da bilinci ileri derecede bozan veya yitirten dozlarda verildiklerinde, konvülsan ilaçlarla zehirlenmeye veya doğal hastalıklara (tetanus ve status epileptikus gibi) bağlı konvülsiyonları geçirirler. **Fenobarbital** ve vücutta buna dönüşen **mefobarbital** belirgin sedasyon yapmayan dozlarda antiepileptik etki gösterirler. Bu etki sedatif etki ile ilişkili değildir; sedatif etkiye tolerans oluştuğunda antiepileptik etkide azalma olmaz. Amfetaminler, fenobarbitalin sedatif etkisini ortadan kaldırdıkları halde antiepileptik etkiye dokunmazlar. Antiepileptik olarak kullanılışlarına 68. Konuda değinilmiştir.

Anestezi: Sadece, çok kısa etki süreli olan tiyobarbitüratların sodyum tuzları (tiopental sodyum gibi) genel anestezi yapmak için kullanılır (bak. 55. Konu). Barbitüratların analjezik etkisi yoktur. Deney hayvanlarında subanestezik dozlarda, opioid ilaçların analjezik etkisini kısmen antagonize ederler, Ayrıca barbitüratların deney hayvanlarında ufak dozlarda hiperaljezi yaptıkları gösterilmiştir.

Solunum merkezi depresyonu: Barbitüratlar hipnotik dozda verildiklerinde solunum hızında hafif azalma yaparlar, ancak, bu azalma normal uykuda oluşan azalmadan pek fazla değildir. Fakat belirgin solunum yetmezliği olan amfizemli veya astmalı hastalarda hipnotik dozdaki barbitürat solunumun dakika hacminde ve arte-

riyel oksijen satürasyonunda istenmiyen derecede azalma yapabilir.

Solunum merkezinin otomatizmasını sağlayan pontobülber retiküler formasyondaki nöron grupları barbitüratlar tarafından deprese edilirler. Solunum merkezinin hümöral stimülanı olan kandaki karbon dioksid düzeyinin ve kan pH'sinin uyarıcı etksine karşı solunum merkezinin duyarlığı yüksek dozda barbitürat verildiğinde azaltılır. Barbitürat koması esnasında solunumun sürdürülmesi hipoksiye bağlı olarak kemoreseptörlerden gelen uyarılar sayesinde olur. Bu durumda solunum merkezinin diğer nöral uyarılara ve kandaki karbon dioksid ve hidrojen iyonuna karşı duyarlığı tamamiyle ortadan kalkmıştır.

Barbitüratlar sedatif ve hipnotik dozlarda öksürük merkezini inhibe etmezler.

EEG üzerine etkileri: Ufak dozda i.v. veya diğer yollardan verilen barbitüratlar paradoksik olarak EEG'de aktivasyona (düşük amplitüdlü yüksek frekanslı dalgalara) neden olurlar. Bu duruma ve mekanizmasına Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 910). Yüksek dozda barbitürat alan kimselerde bu dalgalar **iğ şeklinde deşarj dizileri** (burst) halinde meydana çıkarlar.

Kardiyovasküler etkiler: Ağız yolundan sedatif veya hipnotik dozda verilen barbitüratlar kardiyovasküler sistemi pek etkilemezler. Hipnotik dozda verildiklerinde kan basıncında ve kalp hızında hafif bir azalma yaparlarsa da, bu azalma normal uyku sırasında adı geçen parametrelerde oluşan azalmadan fazla değildir. Genel anestezi yapan dozda ve özellikle i.v. injeksiyon şeklinde verildiklerinde kan basıncında belirgin düşme yapabilirler. Bu durum başlıca üç nedene bağlıdır: i) bulbustaki vazomotor merkezin depresyonu, ii) myokard depresyonu, iii) damar düz kaslarının direkt olarak gevşetilmesine ve histamin salıverilmesine bağlı vazodilatasyon. Tiyobarbitüratlar damar büzücü etkileri sonucu total periferik damar rezistansını artırabilirler. Yüksek dozdaki barbitüratların kan basıncını düşürücü etkisi kalp yetmezliği veya hipovolemi durumunda tehlikeli derecede belirgin olur. Bu iki klinik durumda barbitüratların ufak dozları verildiği zaman da kardiyovasküler etkilerine duyarlık artmıştır.

Barbitüratlar hipnotik ve anestezik dozlarda **beyin kan akımını azaltırlar;** bunda sistemik kan basıncını düşürmeleri, beyinde metabolizma hızını düşürmeleri ve ayrıca beyin damarları üzerindeki hafif büzücü etkileri rol oynar. Kan akımının azalması sonucu serebral kan hacmini ve intrakranyal basıncı düşürürler; **kafa travması ve beyin kanamasında** beyin hacmini ve intrakranyal basıncı azaltmak için kullanılabilirler.

Barbitüratla zehirlenme sonucu komaya girmiş bir hastada hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve akciğer ödemi gelişebilir. Kalp glikozidleri bu hastalarda da yetmezliği ve akciğer ödemini düzeltebilirler. Dopamin ve dobutamin de etkilidir.

Düz kaslı organlar üzerine etki: Hipnotik dozdaki barbitürat mide motilitesini ve boşalma süresini etkilemeksizin, barsak motilitesini azaltabilir. Devamlı barbitürat kullananlarda kabızlık gelişebilir. Hipnotik dozda doğum sırasında verildiklerinde uterus kontraktilitesini etkilemezler; fakat genel anestezi yapan dozda i.v. verildiklerinde uterusun kontraksiyon gücünü ve kontraksiyon sıklığını azaltırlar. Doğum eylemi sırasında verilen barbitüratın en önemli yan tesiri yenidoğanın solunumunu deprese etmesidir. Hipnotik ve hatta anestezik dozda verildiklerinde ureter ve mesane üzerinde belirgin bir etki yapmazlar.

Diğer etkiler: Sedatif ve hipnotik dozlarda tıpkı santral etkili kas gevşeticiler ve anksiyolitik ilaçlar gibi omurilikteki ara-nöronları inhibe ederler ve bu santral etki sonucu spazm halindeki çizgili kaslarda biraz gevşeme yapabilirler.

Anestezi oluşturan dozlarda hipotalamustaki termoregülatör merkezi inhibe ederek **hipotermi** oluşturabilirler.

Hipnotik dozlarda, antidiüretik hormon salgılanmasını artırırlar. Yüksek dozlarda hipotansiyon ve şok sonucu böbrek kan akımını azaltırlar; buna bağlı olarak belirgin oligüri ve anüri yapabilirler.

Mikrozomal enzimlerden başka diğer enzimleri de indüklerler. Bunlardan biri mitokondriyel bir enzim olan d-aminolevülinik asid (δ-ALA) sentetaz enzimidir. Adı geçen enzimin indüklenmesi porfirin sentezinde artmaya yol açar. Bu nedenle **porfiria öyküsü olan hastalarda ve ailelerde barbitüratlar kontrendikedirler.**

Fenobarbital karaciğerde safra oluşumunu ve safra akımını artırır yani kolerezis yapar. Karaciğerden safra tuzlarının, fosfolipidlerin ve bazı ilaçların safraya itrahını artırır. Diğer barbitüratlar bu özelliği göstermezler.

Barbitüratların Kullanılış Yerleri

Barbitüratlar; esas olarak, sedatif, hipnotik ve antikonvülsan etkileri nedeniyle çeşitli indikasyonlarda kullanılırlar. Hipnotik olarak kullanılışlarına, bu Konunun sonunda "Hipnotik İlaçların Klinik Farmakolojisi" başlıklı kısımda ve antikonvülsan ve antiepileptik olarak kullanılışlarına 68. Konuda değinilmiştir. Tiopental, katı genel anestezik olarak anesteziyolojide sık olarak kullanılır (bak. 55. Konu). Hipnosedatiflerin sık olarak kullanıldığı bir indikasyon olan **anksiyete bozukluklarında** benzodiazepinler, barbitüratlara tercih edilirler.

Ayrıca, **aşağıdaki indikasyonlarda da** kullanılırlar: (i) **Kafa travması, beyin ödemi ve intrakranyal basınç yükselmesinin tedavisi:** Bu indikasyonlarda, beyin metabolizmasını ve intrakranyal basıncı düşürdükleri ve ödem ve tutarık oluşmasını inhibe ettikleri için kullanılırlar. Geçici iskeminin yaptığı beyin dokusu zedelenmesini önledikleri ileri sürülmüşse de böyle bir etkilerinin olduğu yeterli derecede kanıtlanmamıştır. (ii) **Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi ve kernikterusun tedavisi:** Barbitüratlar yenidoğanlarda yeterli miktarda oluşmamış olan karaciğer glüküronil transferaz enzimini indüklerler ve bilirubinin, konjüge bilirubin şeklinde itrahını artırırlar. Bu amaçla **fenobarbital** kullanılır. (iii) **Hemolitik sarılık ve kolestaz tedavisi:** Bu indikasyonlarda kullanılışlarının nedeni, esas olarak, bundan önceki indikasyondakine benzer. Bu amaçla da fenobarbital tercih edilir.

Barbitüratlara Tolerans ve Bağımlılık Oluşumu

Uzunca bir süre devamlı barbitürat verilmesi farmakolojik etkinliğin azalmasına (uyku ve sedasyon süresinin kısalmasına) neden olur ve başlangıçtaki derecede bir etkiyi sürdürmek için dozun artırılması gerekir. Hergün hipnotik dozun üst sınırında barbitürat alanlarda tolerans ilk iki hafta içinde belirgin hale gelebilir. Barbitüratlara tolerans oluşumunda mikrozomal enzimlerin indüklenmesine bağlı biyokimyasal tolerans ile nöronların ilaca karşı duyarlığının azalmasına (olasılıkla reseptör desensitizasyonuna ve/veya down-regulation'una) bağlı farmakodinamik tolerans fenomenleri birlikte rol oynarlar. Barbitüratlara tolerans kazanmış kimse aşağıdaki ilaç gruplarına karşı da tolerans gösterir (**çapraz tolerans**): (i)diğer hipnosedatif ilaçlar (benzodiazepinler dahil); (ii) etil alkol; (iii) genel anestezikler. İlaç devamlı olarak değil de haftada en fazla 4-5 gün alınırsa tolerans önemli derecede oluşmaz.

Barbitüratlara ve diğer sedatif hipnotiklere fiziksel bağımlılık kazanmış kimselerde detoksifikasyon (tedavi) yaparken ilaç birden kesilmez. Ya hastanın kullandığı ilaca devam edilerek dozu yavaş olarak 3-6 günlük aralarla toplam 10 günden (bazı durumlarda 24 günden) az olmayan bir süre içinde azaltılır (**yamuklama, "tapering"**) veya hastanın kullandığı ilaç kesilerek yerine **eşdeğer miktarda fenobarbital** konur (ikame veya sübstitüsyon tedavisi). Hasta fenobarbitalle stabilize edildikten sonra onun dozu giderek azaltılarak en sonunda kesilir. Barbitürat bağımlılığına Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde (bak. s. 911) ve önceki baskılarında değinilmiştir.

Barbitüratların Yan Tesirleri

1. Uyuşukluk hali ve artık-etki: Sedatif dozda alındıklarında kişide uyuşukluk yaparlar. Aynı durum hipnotik olarak kullanıldıklarında uykudan uyandıktan sonra artık-etki şeklinde de ortaya çıkar. Bu durumda usa vurma, zihinden hesap yapma, düşünme ve beceri gerektiren manipülasyonları yapma gibi psişik yetenekler ve bellek kısmen inhibe edilmiştir. Psikomotor testlerde kişinin yanlışlık yapma ve yeteri kadar hızlı hareket edememe olasılığı artmıştır. Otomobil ve kullanılması fazla dikkat isteyen makinelerin kullanılması sırasında kaza yapma olasılığı da fazladır. Atletik performası azaltabilirler. Uzun süre fenobarbital kullanan bebeklerde ve küçük çocuklarda kognitif fonksiyonların gelişmesi bozulur; bunların zeka indekslerinin azaldığı bulunmuştur (bak. 68. Konu). Devamlı fenobarbital kullanan epilepsili çocuklarda okuldaki akademik başarı azalabilir.

2. Rebound uykusuzluk: Barbitüratların REM dönemini kisaltmaları nedeniyle bu ilaçları hipnotik dozda bir süre alan hastalarda ilaç kesildiğinde REM'in rebound uzamasına bağlı olarak eskisinden daha şiddetli uykusuzluk oluşur. Rebound uykusuzluk hafif bir fiziksel bağımlılık oluşmuş olmasının bir belirtisi olarak kabul edilir. Fenobarbital gibi uzun etki süreli olanlar böyle bir sorun oluşturmazlar.

3. Alerjik reaksiyonlar: Ciltte çeşitli tipte döküntüler ve anjiyoödem (özellikle göz kapakları, yanak ve dudaklarda şişme) şeklinde ortaya çıkar. Fenobarbital nadir olarak fatal eksfoliyatif dermatit ve megalobastik anemi yapabilir.

4. Solunum depresyonu: Hipnotik dozda ilaç alan normal kimsede önemi yoktur, fakat kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda önem kazanır. Akut intoksikasyon olgularında belirginleşir; bunlarda başta gelen ölüm nedeni solunumun durmasıdır.

5. Paradoksik eksitasyon: Nadir görülür.

6. Porfiria'nın şiddetlenmesi (bak.13.Konu).

7. Lokal ağrı: Uyku bozukluğu nedeniyle hipnotik ilaç alan nörotik kimseler özellikle boyun ve omuz bölgesinde myalji ve eklem ağrısı biçiminde bir ağrıdan seyrek de olsa şikayet edebilirler.

İlaç etkileşmeleri ve barbitürat zehirlenmesi: Bunlara Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 912).

2. ALDEHİDLER

Aldehid türevi ilaçlar hipnotik dozlarda fazla yan tesirleri olmayan ve artık-etkileri en az olan orta etki süreli ilaçlardır.

Kloral hidrat ve türevleri: Kloral, triklorasetaldehiddir; sıvı bir maddedir. Katı bir madde olan **kloral hidrat** şeklinde ve solüsyon ya da kapsül halinde ağızdan kullanılır. Karaciğerde ve diğer bazı yerlerde alkol dehidrojenaz enzimi tarafından **trikloretanola** dönüştürülerek etkin hale getirilir. Bu dönüşmenin hızına bağlı olarak etkisi görece uzun sürer.

Ağız yolundan hipnotik olarak 0.5-2 g dozunda kullanılır; etkisi yarım saatte başlar ve 6-8 saat kadar sürer. Çocuklarda, özellikle 3 yaşından aşağı olanlarda tanısal

girişimler sırasında çocuğu sakinleştirmek için kullanılabilir (dozu için bak triklofos). Kloralın yaptığı uykudan sonra kişi oldukça zinde uyanır, uyuşukluk hali asgari derecededir.

Kloral hipnotik dozlarda solunum ve kardiyovasküler sistem üzerinde belirgin bir etki göstermez; zehirlenmeye yol açan dozlarda ise ventrikül taşikardisi yapabilir. En önemli sakıncası mideyi tahriş etmesi ve lezzetinin kötü olmasıdır. Lezzetinin bu durumu nedeniyle, şurup, posyon veya kapsül halinde verilir. Kloral hidratın diğer özelliklerine ve farmakokinetiğine Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s.912).

Kloralın tahriş edici etkisinden ve lezzetinin kötülüğünden doğan sakıncalarını önlemek için kompleks bileşikleri yapılmıştır. Bunlardan biri ve Türkiye'de bulunanı **triklofos sodyum**dur. Hipnotik olarak gece yatarken ağızdan 1 g dozunda alınır; doz gerekirse 2 g'a artırılabilir. Sedatif dozu günde 1-2 kez 0.5 g'dır. 1-5 yaşındaki çocuklarda hipnotik dozu 0.25-0.5 g'dır; 5 yaşından yukarı çocuklarda 0.5-1 g'dır. 1 yaşın içinde olan bebeklere 25-30 mg/kg hesabıyla verilebilir. Çocuklarda preanestezik medikasyon için ve endoskopik girişimler ve tanısal görüntüleme sırasında sakinleştirmek için kullanılabilir; bu amaçla yukarıda belirtilen hipnotik dozu aşmamak üzere 70 mg/kg dozunda ağızdan verilir.

Paraldehid: Üç asetaldehid molekülünün halka oluşturması sonucu meydana gelen siklik bir bileşiktir. Keskin kokulu ve yanıcı bir sıvıdır. Ağız yolundan verildikten sonra 10-15 dakika içinde uyku oluşturur; mide barsak kanalından çok çabuk absorbe edilir. Hipnotik olarak erişkinlerde artık kullanılmamaktadır. Status epileptikus, deliryum tremens ve konvülsan ilaçlarla zehirlenmelerde erişkinlerde 5-10 ml **i.m. injeksiyonla kullanılabilir**. Bir tarafa 5 ml'den fazla uygulanmaz. Bir preparatı yoktur; farmakopeye uygun saf sıvı ilaç injektöre çekilerek olduğu gibi kullanılır. Bebeklerde febril konvülsiyonlara ve çocuklarda status epileptikusa karşı kullanılır; çocuk dozu 0.15-0.2 mg/kg'dır. Diğer özelliklerine Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s.913).

3. DİĞERLERİ

Bu grupta bulunan ilaçların anksiyolitik etkisi zayıftır; terapötik etki yönünden plasebodan farkları fazla değildir. Benzodiazepinler ve barbitüratlar kadar fazla kullanılmazlar. Bunların antikolinerjik ve antihistaminik etkileri de vardır. Halen bu grubun en etkin üyesi hidroksizin'dir. Diğerleri etkilerinin yetersizliği nedeniyle terkedilmişlerdir.

Hidroksizin

Anksiyolitik etkinliği benzodiazepinlere göre zayıftır. Antiemetik, antihistaminik ve antikolinerjik etkisi vardır. Belirtilen etki kalıbı nedeniyle aşağıdaki özel durumlarda kullanılabilir: preanestezik medikasyon, taşıt tutması ve kaşıntıya bağlı anksiyete hali. SSS'ni deprese eden ilaçların bu etkisini artırır.

Anksiyolitik olarak ağızdan günlük dozu 75-400 mg'dır; üç kezde uygulanır. Alerjik dermatozlara karşı günde 75-100 mg dozunda kullanılır. 6 yaşından küçük çocuklarda günlük doz 50 mg, 12 yaşa kadar olanlarda 75-100 mg'dır.

En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk ve atropin-benzeri tesirlerdir. Deney hayvanlarında yüksek dozda teratojenik etki yaptığı gösterilmiştir; gebeliğin ilk trimestrinde verilmemelidir.

Antihistaminikler: Klasik (histamin H1 reseptör blokörü) antihistaminik ilaçların çoğu, mutad dozlarda sedatif etki oluştururlar. Bunlardan sedatif etkisi fazla olan **doksilamin, difenhidramin, metapirilen ve prometazin** tek başlarına veya diğer ilaçlarla kombine şekilde sedatif ya da hipnotik olarak kullanılır. Bazı ülkelerde reçetesiz satılmasına müsaade edilen hipnotik müstahzarlar (Sominex gibi), antihistaminik ilaçla birlikte skopolamin de içerirler. Türkiye'de antihistaminik hipnotik müstahzarlar yeşil reçete uygulamasının kapsamı dışındadır ve normal reçeteye yazılırlar. Hipnotik olarak diğer antihistaminiklere göre daha sık kullanılan doksilamin'in hipnotik dozu 25 mg'dır. Antihistaminik ilaçlara ayrıntılı olarak 90. Konuda değinilmiştir.

Antikolinerjik ilaçlar: Tersiyer amin yapısına sahip bazı antikolinerjik (antimuskarinik) ilaçlar (skopolamin ve skopolamin-N-oksid) sedatif etkileri için kullanılabilirler. Skopolamin taşıt tutmasına karşı da etkilidir.

İlginç bir nokta, antikolinerjik ilaçların behevyoral depresyonla birlikte EEG'de eksitasyon yapmalarıdır; beyin üzerindeki behevyoral ve elektriksel etkileri arasında disosiyasyon mevcuttur. Fizostigmin antikolinerjik ilaçların behevyoral etkisine dokunmadan EEG üzerindeki etkilerini ortadan kaldırır.

Antihistaminik ilaçların sedatif etkileri, beyindeki nöronlar üzerinde ikincil olarak antimuskarinik etki yapmalarına bağlı olabilir. Bu iki gruptaki sedatif ilaçlar, zehirlenme halinde olduğu gibi, aşırı dozda alındıklarında, hipereksitabilite ve konvülsiyon şeklinde SSS stimülasyonu belirtilerine neden olabilirler.

Diğer hipnosedatif ilaçlar olan metiprilon, metakolon, meklokalon, etklorvinol ve meprobamat bazı ülkelerde eskiden kullanılmıştır veya halen de kullanılmaktadır. Bunlara Kitabın önceki baskılarında değinilmiştir.

Diğer Gruplardaki Psikotrop İlaçların Uyku İlacı Olarak Kullanılması

Antidepresan ilaçlar depresif hastalıklarda sık görülen ve hastalığın bir öğesini teşkil eden uykusuzluğu düzeltebilirler. Ayrıca "sedatif" antidepresanlar denilen opipramol amitriptilin, doksepin, trazodon ve trimipramin gibi ilaçlar yatmadan önce düşük dozda alınırlarsa primer uykusuzluğa karşı da etkili olabilirler. Ancak bu uygulamanın kronik primer uykusuzluğun tedavisinde uzun süredeki etkinlik ve güvenilirliği incelenmemiştir. Kanıtlanmamış olmakla beraber uyku apnesi bulunan hastalarda uyku ilacı olarak güvenilir ve yararlı oldukları bildirilmiştir.

Nöroleptik (antipsikotik) ilaçlardan sedatif etkinliği belirgin olanlar (fenotiazinler gibi) yatmadan önce alındıklarında uykusuzluğu düzeltebilirler; fakat kronik kullanılıştaki ekstrapiramidal yan tesirlerinin ciddiliği nedeniyle, bunların uyku ilacı olarak kullanılmaları sakıncalıdır. Türkiye'de mutad uyku ilaçlarının haklı olarak yeşil reçete uygulaması kapsamı içine alınması sözü edilen iki grup ilacın sedatif ve hipnotik olarak kullanılmasını artırmıştır.

Melatonin: Pineal bezin hormonudur. "Jet lag" sendromunun tedavisi için uzun süren uçak yolculuklarında üç gün önce başlanarak ağızdan günde 5 mg bir hafta kullanılır. Diğer tür uyku bozukluklarında, bu arada gecikmiş faz sendromunda, özellikle yaşlı hastalarda yararlı olur. Beyinde GABAerjik etkinliği artırır.

Hipnotik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Uyku Bozuklukları, Nedenleri, Tipleri ve İlaçla Tedavi Yaklaşımları

Uykusuzluk (insomnia) veya daha iyi bir deyimle **uyku bozuklukları** çok çeşitli nedenlerden ileri gelen ve nisbeten sık görülen durumlardır. Tedavisi için ilaç veya ilaç-dışı yöntemlerin seçiminde, nedenin öneminden dolayı aşağıda uyku bozukluklarının nedenlerine değinilmiştir. Halen yaklaşık 80 çeşit uyku bozukluğu tanımlanmış ve konu, **özel bir uzmanlık alanı** haline gelmiştir. ABD'de uyku bozukluklarını inceleyen 2000 kadar merkez kurulmuştur. Bu ülkede uyku ile ilgili sorunu olanların sayısı 50 milyon olarak kestirilmiştir.

Uyku bozuklukları, **primer uyku bozuklukları** (PUB) **ve sekonder uyku bozuklukları** (SUB) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. PUB, aşağıda sayılan sekonder uykusuzluk nedenleri sözkonusu olmaksızın meydana gelen bozukluktur ve uyku/uyanıklık siklusunu meydana getiren veya zamanlayan mekanizmaların bozulmasına bağlı olduğu sanılmaktadır (DSM-IV, 1994). **PUB'un temel belirtisi**; uykuya başlama veya onu sürdürme ile ilgili ya da uykunun dinlendirici ("restoratif") olmaması ile ilgili en az bir ay süren şikayettir. PUB, aşağıdaki **iki alt gruba** ayrılır; i) uykunun miktar, kalite ve zamanlamasındaki anormalliklerle karakterize olan **dissomnia**'lar ve ii) uyku, özgül uyku dönemleri veya basamakları sırasında veya uyku/uyanıklık dönemlerinin birinden diğerine geçiş sırasında meydana gelen davranışsal veya fizyolojik anormal olaylarla karakterize olan **parasomnia'lar**.

Neden olan etkenin niteliğine göre aşağıdaki **sekonder uyku bozukluğu grupları** ayırt edilir:

(i) Duruma bağlı (situational) geçici uykusuzluk: Kişinin günlük yaşamı ile ilgili çeşitli durumlarda uyku bozulabilir. Bu durumların ortadan kalkması ile uyku bozukluğu da ortadan kalkar. Herkeste olabilir; ancak uykusuzluğa yol açan durumlara karşı duyarlık kişiler arasında farklılık gösterir. Günlük yaşamla ilgili uykusuzluğa yol açan durumlardan bir kısmı, kişinin maruz kaldığı stres veya stres beklentisi ile ilgilidir (sınav, yakınını kaybetme, konflikt hali, işlerin baskısı vb. gibi). Yaşam stilindeki değişiklikler (yer değiştirme, evlenme veya boşanma gibi) veya çevresel faktörler ve (aşırı gürültü, kalabalık koğuş, yatağın rahatsız edici olması gibi) uykusuzluğa neden olabilir. Uyku saatinin bozulması da (gece nöbeti veya uzun uçak yolculukları sırasında olan "jet lag syndrome" gibi) duruma bağlı uyku bozukluklarının diğer bazı nedenlerinden biridir. Duruma bağlı uykusuzluk kişinin şikayetine yol açacak kadar fazla ise geçici bir süre uyku ilacı verilir. **(ii) Tıbbi (somatik) hastalıklara bağlı uykusuzluk:** Ağrılı veya kaşıntılı durumlar, öksürüklü durumlar, obstrüktif solunum yolu hastalıkları (özellikle astma), duodenum ülseri, hiatus hernisi, çizgili kas krampları, ortopedik tesbit, konjestif kalp yetmezliği (gece uykuda gelen öksürük ve dispne yetmezliğin ilk belirtileri olabilir), hipertansiyon, hipertiroidizm, Parkinson hastalığı, romatizmal durumlar, gastroözofageal refluks, "restless leg" sendromu, postmenopozal sıcak basması ve kızarma (flushing) ve gebelik bu tür uykusuzluğun başlıca nedenleridir. Primer nedene dönük tedavi yapılır ve gerekirse ilave olarak hipnotik ilaç verilir. **(iii) Yaşlanmaya bağlı "uykusuzluk":** Daha önce belirtildiği gibi yaşlanma ile total uyku süresinde azalma ve uyku kalıbında değişme meydana gelir. Uyku sırasında daha sık uyanma ve tekrar uykuya dalmakta gecikme olur. REM uykusunun toplam uykudaki nisbi süresi uzar. NREM uykusunun 4. basamağına girmek mümkün olmaz. Bu nedenle hasta uykusunun hafif olduğundan veya rahat uyuyamadığından şikayet eder. Az hareket etme ve gündüz kısa süreli uyumalar, yaşlılarda geceki uykusuzluktan yakınmanın diğer nedenleri arasındadır. Yaşlıların gece az uyumalarına rağmen sabahleyin kalktıklarında yorgunluktan pek şikayet etmemeleri, bazı araştırıcılar tarafından yaşlılıkta uyku gereksiniminin azalması şeklinde yorumlanır. Bütün bu durumlar yaşlılıktaki uykusuzluk olgularının değerlendirilmesinde dikkate alınmalı ve mümkün olduğu kadar hipnotik ilaca başvurulmasından kaçınılmalıdır. Yaşlılarda uyku bozukluğu ile pineal bezden melatonin salgılanmasının azalması arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Uyku bozukluğu olan yaşlılarda, melatonin metaboliti olan 6-sulfatoksimelatonin'in idrarla itrahının azaldığı bulunmuştur. Uyku başlarken melatonin salgılanmasındaki artma yaşlılarda gecikme gösterir. Ağızdan melatonin verilmesi uykuyu artırır. Yaşlanma dışında yaşlılarda sık görülen bir uykusuzluk nedeni **nokturnal myoklonus**'tur; yaşlı uykusuzluk olgularının %10-20'sinde bulunduğu bildirilmiştir. Bu durum gençlerde de olur. **(iv) Stimülan ilaç-**

lara bağlı uykusuzluk: Kahve, çay ve kolalı içkilerin içinde bulunan kafein, bu içkiler fazla miktarda ve özellikle uykuya yakın saatlerde alındıklarında uykusuzluğa neden olabilir. Amfetaminler ve amfetamin-benzeri ilaçlar uykusuzluk yapan ilaçların klasik örnekleridir. Ayrıca astma veya soğuk algınlığına karşı kullanılan müstahzarlar içinde bulunan beta-mimetik ilaçlar, teofilin ve bazı alfa-mimetik ilaçlar (efedrin ve fenilpropanolamin gibi) uykusuzluğa yol açarlar. Glukokortikoid (kortizon-benzeri) ilaçlarla tedavi sırasında uykusuzluk sık görülür. İlaca bağlı uykusuzluğun özel bir şekli, uyku ilaçlarının kendisi dahil SSS'ni depreşe eden ilaçların bir süre kullanıldıktan sonra birden kesilmesine bağlı, kesilme sendromunun veya rebound olayının bir öğesi olarak ortaya çıkan uykusuzluktur. Son durumdaki uykusuzluk birkaç gece devam ettikten sonra giderek ortadan kalkar. **(v) Obstrüktif uyku apnesi/hipopnesi sendromu, noktürnal hipoventilasyon ve santral uyku apnesi: Uyku sırasında gelişen soluma bozukluğu**nun, eşlik ettiği uyku bozukluğu durumlarıdır. Bunlardan obstrüktif uyku apnesi/hipopnesi sendromu horlama, üst solunum yolunun tekrarlayan tam veya kısmi tıkanması epizodları ve buna bağlı uyku bölünmesi ("sleep fragmentation"), arteriyel oksijen satürasyonunda dalgalanmalar (flüktüasyonlar) ve gündüz uyuklama (somnolans) ile karakterizedir. Olguların %70'ten fazlası uyku sırasında boğulma hisseder ve o şekilde uyanır; sabahleyin başağrısı nisbeten sık görülür. Uykuda horlayanların bir kısmı apneik epizodlar göstermez, fakat uykuları bozulabilir; bu son duruma üst solunum yolu rezistans sendromu denilir. Obstrüktif uyku apnesi/hipopnesi sendromunun ağırlığı **apne/hipopne indeksi** ile belirlenir; bu, uykuda bir saat boyunca meydana gelen apne veya hipopne epizodlarının ortalama sayısıdır. İndeksin 15 veya daha fazla olması tanı bakımından anormal kabul edilir. Adıgeçen indeks yanında, sendromun ağırlığını değerlendirirken, kandaki oksijen desatürasyonunun derecesi, uykunun bölünme sayısı ve hipertansiyon ve kardiyak aritmiler gibi kardiyovasküler anormallikler dikkate alınır. Adıgeçen sendromun, tedavi edilmediği takdirde, uzun vadeli kötü sonuçları myokard infarktusu ve inme gibi kardiyovasküler bozukluklar, erken ölüm, gündüz işteki performansın bozulması, kaza yapma olasılığının artması ve kişilik değişmesidir. Obstrüktif uyku apnesi/hipopnesi sendromunun erkeklerin %4'ünde veya kadınların %2'sinde görüldüğü bildirilmiştir (Simonds, 1994). A.B.D.'de çalışma yaşındaki popülasyonda insidens yukardakinin yaklaşık 2 katı bulunmuştur. Alkol alma, yaşlanma, obezite ve boynun genişliği bu sendroma riski artırır.

Noktürnal hipoventilasyon, solunum merkezi üzerindeki santral dürtünün azaldığı durumlarda, nöromüsküler bozukluklarda ve göğüs kafesi bozuklukları ile ağır havayolu tıkanıklıklarında meydana gelir. Arteriyel oksijen desatürasyonu ve karbondioksid retansiyonu tanıya yardım eder; bu kan gaz bozuklukları REM uykusu sırasında daha belirgindir. Santral uyku apnesi, yukarıdaki uykuda gelen diğer solunum bozukluklarına göre nadirdir (kalp yetmezliğinde, frontal lob hastalığında, yüksek irtifada, beyin zelelenmelerinde uyku sırasında gelişen periyodik solunum gibi). Yukarıda sözü edilen durumların tedavisi bu konuda uzmanlaşmış kişilerce yapılmalıdır. Tıkanıklık durumlarında cerrahi girişimle düzeltme yapılır. Ağır durumlarda burun veya yüz maskesi ile pozitif havayolu basıncı uygulanması ve evde vantilasyon uygulamaları gibi yöntemlere başvurulur. Bu durumlarda uyku ilaçlarının tedavide yeri yoktur; **hatta bozukluğu daha da artırabilirler. (vi) Psikiyatrik hastalıklara bağlı uykusuzluk:** Sık görülen psikiyatrik hastalıkların çoğunda uykusuzluk başta gelen belirtiler arasındadır. Bazı incelemelerde psikiyatrik hasta popülasyonunda uyku bozukluğunun %70-75 oranında bulunduğu saptanmıştır. Bu arada, kronik uyku bozukluğu **depresif hastalığın** en sık görülen belirtilerinden biridir ve antidepresif ilaçlarla etkin bir şekilde düzeltilir. Endojen depresyonlular daha ziyade sabah erken uyanmadan, reaktif depresyonlular ise uykuya dalma güçlüğünden yakınırlar. Şizofreninin akut epizodları sırasında, bipolar depresyonun manik döneminde, anksiyeteli bozuklukların çeşitli şekillerinde, kişilik bozukluklarında ve demensiyada uyku bozukluğu sık görülür. Psikiyatrik hastalıklara bağlı uykusuzlukta primer nedene yönelik tedavi uykusuzluğu geçirir. **(vii) Alkol ve madde suistimali:** Kronik uykusuzluk olgularının bazı ülkelerde yaklaşık %10-15'inin, bağımlılık yapan ilaçları suistimal edenler olduğu bildirilmiştir. Bu tür uykusuzluk özellikle alkol ve diğer sedatif maddeleri kullananlarda görülür. Az veya orta miktarda alkol alınması başlangıçta uyku verici etki yapar; özellikle uykuya dalmayı kolaylaştırır. Ancak zamanla uykunun bölünmesine ve azalmasına neden olabilir. Bu, kısmen parsiyel tolerans oluşmasına ve gece alkol etkisi geçtikten sonra sabaha karşı kendini gösteren alkol yoksunluğuna ve kısmen de alkolün somatik etkilerine (mide bozulması veya başağrısı gibi) bağlıdır. Bu somatik yan tesirlere bağlı uyku bozukluğu, fazla alkol alanlarda daha sık görülür. Alkol ister arada sırada alınsın, isterse kronik şekilde alınsın uykuda gelen solunum bozukluklarını artırmak suretiyle de uykuyu bozabilir. Detoksifiye edilmiş alkoliklerde aylarca, hatta yıllarca devam eden uyku bozukluğu olabilir; bunların bir süre devam eden çapraz-tolerans nedeniyle barbitürat ve benzodiazepin türü hipnotiklere duyarlıkları da azalmıştır; sedatif antidepresanlar veya triptofan bu tür uykusuzluk olgularında yararlı bulunabilir.

Uykusuzluk durumunda **kişinin şikayeti** başlıca **dört tipte olur :** (i) Uykuya dalmada zorluk (uykunun latent periyodu diye tanımlanan yatağa yattıktan sonra uyumaya kadar geçen sürenin uzaması). (ii) Uykuya daldıktan sonra uykunun sürdürülmesinde zorluk ve sık olarak uyanma. (iii) Uykuya daldıktan sonra kesintisiz uyumakla beraber uyku süresinin yeterli derecede uzun olmaması (erken uyanma). (iv) Yeterli süre ve kesintisiz uyumakla beraber uykunun rahat ve dinlendirici nitelikte olmaması. Birinci tipte şikayeti olanlarda etkisi çabuk başlayan kısa etki süreli bir hipnotik ilaç vermek gerekir. Diğer durumlarda seçilecek ilacın etki süresi yeterli derecede uzun olmalıdır. Ancak, etki süresi uzadığı oranda kişinin uykudan sonra zinde bir şekilde kalkma olasılığı azalır.

Yukarıda belirtilen uyku bozukluğu gruplarından bazılarında ilaçla tedavi, tek tedavi yöntemi değildir ve **non-farmakolojik tedavi yöntemleri,** ilaçla tedaviden daha fazla tercih edilirler. Örneğin psikoterapi, uyku "hijyeni" nin düzeltilmesi, yaşlıların uykusuzluğunda uyku saatine yakın olmamak koşulu ile günlük hareketliliğin ve ekzersizin artırılması ve gündüz kısa süreli uyumalardan hastanın vazgeçirilmesi (uyku kısıtlaması) geceki uyku bozukluğunu sıklıkla düzeltir.

Hipnotik ilacın yaptığı uyku, fizyolojik fonksiyonlarda oluşturduğu değişiklikler, amnezi ve rüya görme ile birlikte olması gibi özellikleri yönünden normal uykuya benzer. Fakat kişi normal uykudan genellikle zinde bir şekilde kalktığı halde, ilaca bağlı uykudan uyanan kimsede, vücuttan henüz elimine edilmemiş ilaç fraksiyonuna bağlı olarak; birkaç saat, hatta o gün boyunca devam eden bir uyuşukluk hali kalabilir. Buna artık-etki (asıntı, hangover) adı verilir. Kısa etkili ilaçların bu sakıncası düşük derecededir.

Uykunun Fizyolojik ve Nörofizyolojik Yönü

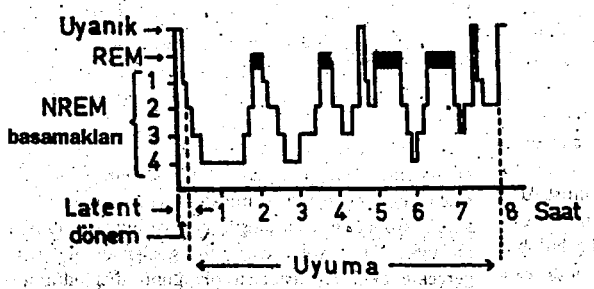
Uyku organizmanın sadece dinlenmesine olanak veren bir hareketsizlik hali değil, fakat aynı zamanda onun "restorasyonuna" olanak veren bir durumdur. Bu sayede, SSS başta olmak üzere, çeşitli sistemlerin günlük etkinlik sırasında meydana gelen yıpranması giderilir ve onlar güne başlarkenki duruma getirilirler. Yavaş dalgalı uyku esnasında vücutta protein sentezinin, hücre mitozunun ve büyüme hormonu salgılanmasının arttığı gösterilmiştir. Adrenalin ve kortikosteroidler gibi katabolik hormonların salgısı ise uyku sırasında azalır. Aynı zamanda solunum merkezleri üzerinde beyin korteksinin yaptığı stimülasyon azalır; bu merkezlerin CO_2'ye ve oksijen azlığına duyarlığı düşer. Bazal metabolizma (metabolizma hızı) azalır. Kronik uykusuzluk kişinin çalışma gücünü, işindeki performansını ve mental yeteneklerini ileri derecede kısıtlar.

Bir zamanlar uykunun periferden beyine giden duyusal uyarıların azaltılmasına ve beyinde günlük etkinlik sonucu bazı endojen maddelerin birikmesine bağlı pasif bir fenomen olduğu sanılmıştır. Fakat deney hayvanlarında, beyindeki belirli çekirdeklerin veya ufak alanların stimülasyonunun uyku oluşturması ve bunların tahribinin uykusuzluğa yol açması gibi gözlemler uykunun gerçekte aktif bir fenomen olduğunu düşündürmektedir.

İnsanda uyanıklık halinde EEG; düşük voltajlı hızlı etkinlik ile senkronize alfa etkinlik (8-13 Hertz) arasında değişir. Uyuyan deneklerde, EEG ile beyinin elektriksel durumunu, elektrookülogram (EOG) ile göz hareketlerini ve elektromyogram (EMG) ile kas tonusunu gözlemek suretiyle uyku süresince yapılan incelemeler; uykuda SSS'nin etkinliğinin iki türlü değişim gösterdiğini ve bu değişimlerin birbirini periyodik olarak izlediğini ortaya koymuştur. Bu periyodik değişmeler **uykunun münavebe ile ortaya çıkan iki dönemini** oluştururlar. Dönemlerden biri **REM* dönemi**dir; buna paradoksik uyku dönemi de denilir. Bu dönemde SSS, hiperaktivite gösterir; EEG'de uyanıklık ritmine uyan düşük voltajlı karma frekanslı bir trase gözlenir. Göz (ekstaoküler) kasları hariç, bütün çizgili kasların tonusu (özellikle boyun kaslarındaki) ileri derecede azalmıştır ve göz kasları aralıklı bir biçimde hızlı kasılmalar gösterir. Rüyaların çoğu (%70-80'i) bu dönemde görülür. Nabız, solunum hızı ve kan basıncı değişkenlik gösterir; nabız genellikle hızlanmıştır. Ön ve arka hipofiz hormonlarının, kakekolaminlerin ve 17-hidroksikortikosteroidlerin plazma düzeyi yükselir. Erkeklerde peniste ereksiyon olur. Diğer dönem **NREM** dönemi**dir. Bu dönemde EEG'de, SSS'nin elektriksel etkinliğinin senkronizasyonuna (azalmasına) bağlı yüksek amplitüdlü yavaş dalgalar ve iğcikler gözlenir, göz küreleri esas itibariyle hareketsizdir, kas tonusu biraz azalmıştır. Nabız ve solunum yavaşlamıştır. Beyin kan akımı artmıştır. İnsan ve mayınunlarda NREM dönemi, EEG'nin durumuna göre 1'den 4'e kadar numaralandırılan **dört basamak**tan oluşur. Son iki basamak (3 ve 4), **delta dalgalı uyku veya yavaş dalgalı uyku** diye de adlandırılır; bu sırada SSS'deki elektriksel etkinlik en düşük derecededir. Dördüncü basamak en derin uyku dönemidir. Nisbeten seyrek görülen, uykuda gezinme ve çocuklardaki gece terörü gibi olaylar bu dönemde olur.

Genç erişkin bir kimse uyumaya başlarken gevşeme ve gözleri kapama sırasında EEG'de alfa etkinlik ege-

* İngilizce "rapid eye movement" deyimindeki sözcüklerin ilk harflerine göre adlandırılmıştır.
** İngilizce "non-rapid eye movement" deyimindeki sözcüklerin ilk harflerine göre adlandırılmıştır.



Şekil 60.2 Genç bir erişkinde gece uykusunun mutad kalıbı. Başlangıçta kısa bir latent periyoddan (uykuya dalma süresinden) sonra, REM olmaksızın NREM döneminin ilk basamaklarından geçilerek dördüncü basamağına girilir. Sonra periyodik olarak REM ve NREM dönemlerine geçilir. Uykunun sonuna doğru (gece uykusunda sabaha karşı) REM'de kalınan süre uzar ve arada uyanma olabilir. (Nicholson, 1979'dan yararlanarak hazırlanmıştır).

men olur. Sonra alfa ritmi kaybolur. EEG'de yavaşlama olur ve NREM dönemi ile uyuma başlar. Bu dönemin birinci basamağında kişi gerçekte yarı-uyur durumdadır. Sonra EEG trasesinde uyku iğcikleri ve K kompleksi belirir. Bu,ikinci basamağa girildiğini ve gerçek uykunun başladığını gösterir. Uyumak üzere gözleri kapama ile bu basamağa girme arasında geçen süre **uykuya dalmanın latent dönemi** olarak kabul edilir. Genellikle uykuya daldıktan sonra yarım saat içinde NREM döneminin en derin basamağı olan dördüncü basamağa girilir. Daha sonra uykunun derinliği azalır ve uykunun başlangıcından yaklaşık 70–100 dakika sonra ilk REM dönemine geçilir; bu, 5–10 dakika devam eder. Bundan sonra NREM ve onu izleyen REM'den oluşan ve yaklaşık 80–100 dakika süren sikluslar uyku sırasında peşpeşe 4–6 kez meydana gelir. REM'in toplam süresi, uykunun toplam süresinin %20–25'i kadardır. NREM'in ikinci basamağının nisbi süresi ise %50 ve üçüncü ve dördüncü basamaklarınınki (birlikte) %20 ve birinci basamağınınki %5–10 kadardır. Bir gecelik uyku esnasında gelişen REM-NREM siklusunun kalıbı Şekil 65.2'de gösterilmiştir.

Uykunun ilk yarısında NREM'in derin basamakları egemen durumdadır. Uykunun ikinci yarısında NREM uyku süresi kısalır ve üçüncü basamaktan dördüncüye inilmeden REM'e geçilir; REM döneminin süresi ise genellikle uzar. Bazı patolojik durumlarda (narkolepsi ve ruhsal depresyon gibi), bazen uyku kalıbının başlangıç kısmında sıra değişikliği olur; şöyleki kişi uyanıklık halinden sonra NREM yerine REM dönemine girer ve daha sonra NREM dönemine geçer.

Uyku kalıbı **yaşa göre değişkenlik** gösterir. Prematürelerde ve yenidoğanlarda uyku süresinin %60–80'i REM içinde geçirilir. Yaşamın ilk yılı boyunca REM'in süresi devamlı azalır ve ilk yaşın sonunda REM uykusunun toplam uyku süresi içindeki oranı %20–25'e iner. Bu durum ileri yaşlara kadar devam eder. Çocuklar NREM'in daha fazla bir kısmını üçüncü ve dördüncü basamak içinde yani daha derin uyuyarak geçirirler. Bu derin uyku basamaklarının toplam uyku içindeki oranı çocukluktan sonra giderek azalmaya başlar. Yaşlı kimseler uyku esnasında dördüncü basamağa hiç girmezler ve bunlarda REM'in nisbi süresi artar. Yaşlılarda uyku sırasında daha sık ve daha uzun süren uyanmalar olur. Yaşla gelen değişiklikler, genellikle kadınlarda erkeklerden fazla olur.

Kedilerde uyku sırasında REM döneminin oluşması engellenirse, hayvanın uykudan dinlenmiş olarak uyanmadığı, hayvanda zamanla psikoza benzer bir durum geliştiği, agresif ve ajite bir davranış oluştuğu saptanmıştır. İnsanda REM ve NREM dönemlerinin (özellikle 4. basamağın) uykunun sağladığı dinlenme ve zindeleşme (restorasyon) yönünden önemi henüz tam olarak belirlenmemiştir.

Uyku İlaçlarının Uyku Kalıbına Etkileri

Yukarıda belirtilen yöntemlerle **uyku laboratuvarlarında** incelenen hipnotik ilaçlar uykuya dalma süresini kısaltırlar. **NREM uyku** ile ilgili olarak ikinci basamağı uzatırlar, fakat yavaş dalgalı uyku (3.+4. basamak) süresini kısaltırlar. Hipnotik ilaçlar **REM üzerine olan etkileri bakımından** ise ikiye ayrılırlar: i) Bazı ilaçlar REM dönemlerini belirgin derecede kısaltırlar; bunlar barbitüratlar, glutetimid, metiprilon ve metakalon'dur. Sayılan ilaçlar birkaç hafta süre ile kullanılıp daha sonra birden kesilirlerse, REM dönemi, «rebound» fenomeni nedeniyle belirgin derecede uzar ve kişi geceleri sık olarak korkulu rüyalar (kabus) görmeye başlar. Bu durumun kişiyi, ilaca tekrar başlamaya zorladığı ve bağımlılığı pekiştirdiği ileri sürülmüştür. Uzun süre ilaç kullananlarda tolerans nedeniyle ilacın hipnotik etkisinin sabaha karşı kaybolması sonucu, rebound olayının ve buna bağlı korkulu rüyaların, uykunun sonuna doğru her gece ortaya çıkması da mümkündür. ii) Diğer bazı hipnotik ilaçların REM döneminin süresini yukarıdaki ilaçlar kadar belirgin derecede azaltmadıkları ileri sürülmüştür. Bunların bir süre kullanıldıktan sonra birden kesilmeleri sonucu «rebound» uzama daha düşük oranda görülür. Bu ikinci gruptaki ilaçlar arasında bazı benzodiazepin türevi ilaçlar (flurazepam, nitrazepam, diazepam ve klordiazepoksid) ve kloral hidrat bulunur. Ancak REM üzerine olan etki ve rebound uzama açısından, iki ilaç grubu arasındaki farkın ilk yapılan çalışmalarda saptandığı kadar fazla olmadığı daha sonraki incelemelerde görülmüştür. REM üzerindeki etki doza bağımlı olabilir; örneğin metakalon'un ufak dozda (150 mg) verildiğinde REM'i fazla değiştirmediği gözlenmiştir.

İyi bir uyku ilacının REM/NREM kalıbını ve toplam REM süresinin toplam uyku süresine oranını değiştirmemesi istenir. Kardiyovasküler sistemde aşırı etkinliğe yol açan durumlardan sakınmaları gereken koroner kalp hastalarında REM'i fazla etkilemeyen ve onda «rebound» uzama yapmayan hipnotik ilaçların tercih edilmesi uygun olabilir. Ancak sözkonusu hastalarda iki grup ilaçla karşılaştırmalı bir deneme yapılmamıştır.

Uyku İlaçlarının İndirekt Komplikasyonları

Uyku ilaçlarının davranışta yaptıkları değişiklikler, daha önce belirtildiği gibi, kişinin **kaza yapma** ve ayrıca **kazaya maruz kalma** olasılığını artırır. Uyku ilacı alanlarda, özellikle yaşlılarda, ilacın yaptığı ataksi ve konfüzyon sonucu **düşme ve buna bağlı kırık riski artar.** Uykuda iken uyandırılabilme eşiği yükseldiği için, esasında yararlı olan bu durum, kişinin yangın, ağrı, dolu mesane, bebeğin ağlaması gibi hemen uyanmayı gerektiren durumlarda uyanamaması nedeniyle istenmiyen olaylara neden olabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astma ve diğer bazı solunum yolu hastalıklarında uykusuzluk vardır. Ancak bu durum, hasta uyuduğunda solunum fonksiyonunun daha da bozulmasına bağlıdır. Uyku ilaçları bu bozulmayı düzeltmedikten başka artırabilirler. Ayrıca uyku ilaçları, yukarıda belirtildiği gibi, uyku apnesi/hipopnesi ve benzer durumları olan kimselerde apne olasılığını artırabilirler. Geceleri horlayan hipertansiyonlu kişiler, özellikle obez olanlar veya erkekler, uyku ilaçlarına bağlı solunum bozulmasına özellikle duyarlıdırlar.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. BARBİTÜRAT MÜSTAHZARLARI.

a) Fenobarbital müstahzarları:

- Luminal Tablet (Bayer): 100 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Luminal Ampul (Bayer): 200 mg/1 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu (çözücü olarak metilasetamid içerir).
- Phenobarbitalum (Şanlı) ve Phenobarbital (Uzman): 100 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Luminaletten Tablet (Bayer): 10 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.
- Paranox, (Sanofi-Doğu) ve Priofen (Deva) : 200 mg (ilki), 120 mg (ikincisi) asetaminofen (ateş düşürücü) ve 15 mg fenobarbital (ikisi de) pediyatrik süpozituvarlar. 10 Sü pozituvar/kutu (İkisi de (febril konvülsiyonlar için).

b) Pentobarbital müstahzarları:

- Nembutal (Abbott, Almanya): 100 mg'lık kapsül 25 Kapsül/kutu.

2. ALDEHİD TÜREVİ HİPNOTİK MÜSTAHZARLARI.

a) Kloral hidrat müstahzarları:

- Eczanelerde kaşe halinde majistral reçete ile yaptırılması mümkündür.

b) Triklofos sodyum müstahzarları:

- Tricloryl (GlaxoSmithKline): 5 ml'de 500 mg triklofos sodyum içeren (300 mg kloral hidrata eşdeğer) şurup. 50 ml/şişe (+ 5 ml'lik ölçek).

c) Paraldehid müstahzarları:

- Farmakopeye uygun kalitede şişelenmiş paraldehid i.m. kullanılabilir.
- Paraldehyd Ampullen (Thilo, Almanya): 5 ml'lik ve 10 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu (ikisi de).

3. HİDROKSİZİN MÜSTAHZARLARI.

- Vistaril Kapsül (Pfizer): 25 mg hidroksizin hkl. eşdeğeri pamoat tuzu içeren kapsül. 25 Kapsül/kutu.
- Vistaril Şurup (Pfizer): 5 ml'de 25 mg baz eşdeğeri hidroksizin pamoat içeren şurup. 120 ml/şişe.
- Atarax Şurup (UCB): Bundan önceki gibi.

4. MEPROBAMAT (M) MÜSTAHZARLARI.

5. PİPERİDİNDİON TÜREVİ HİPNOTİK MÜSTAHZARLARI.

a) Glutetimid müstahzarları (Doridene adlı müstahzarı ruhsatlandırılmışsa da üretilmemektedir).

b) Metiprilon müstahzarları (Noludar adlı ilaç ruhsatlandırılmışsa da üretilmemektedir).

6. ANTİHİSTAMİNİK NİTELİKLİ HİPNOTİK MÜSTAHZARLARI.

a) Doksilamin süksinat müstahzarları:

- Unisom (Pfizer): 25 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Dormir (Tems): Yukardaki gibi.

b) Difenhidramin hidroklorür müstahzarları:

- Benison Kapsül (Tems): 25 mg'lık kapsül. 50 Kapsül/kutu.
- Benison Ampul (Tems): 20 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Benadryl (Eczacıbaşı): Bir ölçekte (5 ml'de) 12.5 mg ilaç içeren süspansiyon. 100 ml/şişe)

61. Konu
ALKOLLER

İ. Tayfun Uzbay ve S. Oğuz KAYAALP

Giriş • Alkollü İçkiler • Etil Alkolun Farmakokinetiği • Farmakolojik Etkileri • Alkolün Kontrindikasyonları • Akut Alkol Zehirlenmesi • Alkolle İlgili Etkileşmeler • Alkol Bağımlılığı ve Kronik Alkol Zehirlenmesi • Alkol Yoksunluk Sendromu • Alkolizmin Tedavisi • Metil Alkol • Müstahzar Örnekleri •

Kitabın iki ciltten metin kısaltılmaksızın bir cilde indirgenebilmesi için yardımcı bilgi niteliğindeki bu Konu elektronik ortama aktarılmıştır; <www.turyay.com.tr> veb sitesinden erişilebilir.

62. Konu
NÖROLEPTİK İLAÇLAR

Giriş • Etki Mekanizmaları • Sınıflandırma • I. Fenotiazin Türevleri • 1. Alifatik Fenotiazinler, Klorpromazin • Diğer Alifatik Fenotiazinler • 2. Piperidinli Fenotiazinler, Tioridazin • 3. Piperazinli Fenotiazinler • Flufenazin hidroklorür ve esterleri • Diğer Piperazinli Fenotiazinler • II. Yapıca Fenotiazinlere Benzeyen İlaçlar • Zuklopentiksol • Loksapin • Klorprotiksen • III. Butirofenonlar • Haloperidol • Melperon • IV. Diğer Nöroleptikler • Pimozid • Sulpirid • Atipik Nöroleptikler • Klozapin • Risperidon • Olanzapin • Nöroleptiklerin Yan Tesirleri • İlaç Etkileşmeleri • Nöroleptik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Farmakoloji Yönünden Şizofreni • Şizofreninin Nöroleptiklerle Tedavisinde Temel Kavramlar • Diğer Psikoaktif İlaçların Şizofreni Tedavisindeki Yeri • Nöroleptiklerin Kullanıldığı Diğer Durumlar • Müstahzar Örnekleri •

Başta şizofreni olmak üzere bazı psikozların tedavisinde kullanılan ve ortak özellik olarak beyinde nöronların dopaminerjik reseptörlerini bloke ederek dopaminerjik sinapslarda aşırımı inhibe eden ilaçlardır.

Nöroleptikler insan ve deney hayvanlarında genellikle hipnoz veya aşırı bir sedasyon hali meydana getirmeksizin spontan hareketlerde yavaşlama, çevreye karşı ilgisizlik, çevreden gelen uyarılara yanıt vermeye karşı isteksizlik, yavaşlama, heyecansızlık ve inisiyatifte ve merakta azalma oluştururlar. Bu belirtilere karşın lokomotor fonksiyonlarda bir bozukluk, veya kognitif yeteneklerde (bellek, zihinden hesap yapma, usa vurma, çağrışım ve gerektiğinde dikkat etme gibi) belirgin bir değişme genellikle olmaz. Bilinç bulanıklığı meydana getirmezler. Bazen hastada bir uyuklama hali meydana gelse bile çevreden gelen hafif stimuluslara bile yanıt verir; sorulan soruları yanıtlayabilir. İlaca bağlı olarak gelişen bu psişik tabloya **nöroleptik sendrom, psikomomotor yavaşlama veya afektif aldırmazlık** gibi adlar verilir. Nöroleptikler bilinci bozmadan agresifliği azaltırlar. Maymunlar gibi, normal davranışları gereği agresif olan hayvanlarda ve beyin septumu lezyonu yapılarak agresif hale getirilmiş sıçanlarda da agresifliği azaltıp hayvanları uysallaştırırlar ("taming").

Nöroleptiklere bir zamanlar **majör trankilizanlar** adı da verilmiştir. Ancak majör ve minör trankilizanlar arasında, farmakolojik etkiler ve klinik kullanılış yönünden belirgin farklar olması nedeniyle, bu iki ilaç grubunun trankilizan başlığı altına konulması kavram karışıklığına neden olmuştur. Bundan dolayı böyle bir sınıflandırma tavsiye edilmez. Benzodiazepinler gibi anksiyolitik ilaçları içine alan ve eskiden minör trankilizanlar denilen ilaç grubu, farmakolojik etkileri yönünden nöroleptik ilaçlardan ziyade hipnosedatif ilaçlara (örneğin barbitüratlara) daha fazla benzerler.

Nöroleptik ilaçların hipnosedatif ilaçlardan temel farkları: Nöroleptik ilaçlar, hipnosedatif ilaçlardan farmakolojik etki yönünden diğer bazı noktalarda da ayrılırlar:

(i) Nöroleptik ilaçlar öfori meydana getirmezler. Hasta durumunun düzeldiğini farkeder, fakat öfori göstermez. Hipnosedatif ilaçların aksine nöroleptiklere karşı psişik ve fiziksel bağımlılık gelişmez. Antipsikotik etkilerine karşı tolerans oluşmaz veya çok az oluşur; ancak ekstrapiramidal, sedatif, alfa-adrenerjik reseptör blokörü ve antikolinerjik etkilerine karşı kısmi tolerans gelişir.

(ii) Nöroleptik ilaçlar, şartlanmış refleksler üzerinde hipnosedatif ilaçlarınkinden farklı tesir oluştururlar. Şartlanmış (koşullanmış) davranışsal reaksiyonları azaltma kapasiteleri, şartlanmamış (koşullanmamış) reaksiyonlara karşı olandan belirgin derecede daha fazladır. Bu, sıçanlar üzerinde yapılan şu deneyle gösterilebilir: Döşemesi iletken metal çubuklardan yapılmış bir kafes içinde bulunan sıçan, döşemeye belirli şiddette elektrik akımı verildiğinde bunun yapacağı "nahoş" etkiden kurtulmak için kafesin ortasına konulan tahta çubuğa tırmanır. Bu şartlandırılmamış doğal bir kaçma reaksiyonudur (escape response). Eğer akım uygulanmasından kısa bir süre önce zil çalmak suretiyle, hayvan ses şeklinde bir stimulusla şartlandırılırsa, daha akım uygulanmadan, zil sesini duyar duymaz tahta çubuğa tırmanır. Bu şartlandırılmış bir reaksiyondur ve **şartlandırılmış sakınma reaksiyonu** (conditioned avoidance response) adını alır. Nöroleptik ilaç verilen deney hayvanında şartlanmış reaksiyon (sakınma) kaybolur, fakat kaçma reaksiyonu pek değişmez. Hipnosedatif ilaçlar verildiğinde deney hayvanlarında sakınma reaksiyonu kaybolduğu gibi kaçma reaksiyonu da azalmış veya kaybolmuştur.

Nöroleptik ilaçların ekstrapiramidal sistem üzerindeki yan tesirlerinin deneysel bir göstergesi, deney hayvanında katalepsi yapmasıdır. İlacın deney hayvanında **katalepsi** yapan dozu, şartlandırılmış sakınmayı inhibe eden dozuna göre ne kadar yüksekse ilaç söz konusu yan tesirleri o kadar az gösterir.

Nöroleptik ilaçlarla, hipnosedatif ilaçların diğer bazı farmakolojik etkileri yönünden de farkları vardır. Bunlara Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1912).

ETKİ MEKANİZMALARI

Nöroleptik ilaçların antipsikotik etkinliğinin, limbik sistemde mezolimbik dopaminerjik sinir uçlarının ve prefrontal kortekste mezokortikal dopaminerjik sinir uçlarının (bak. 54. Konu) ucundaki sinapslarda dopaminerjik D_2 reseptörleri bloke etmeleri ile ilişkili olduğunu gösteren çok kanıt vardır. Nöroleptik ilaçların in vitro testlerde nöron homojenatlarındaki D_2 reseptörler üzerine dopaminerjik radyoligandın bağlanmasını inhibe etme gücü veya D_2 reseptörlere afiniteleri ile klinik antipsikotik etki gücü arasında yakın bir korrelasyon vardır; ancak bazı ilaçların beyin dokusunda birikebilmeleri bu özelliği gösteren ilaçlar bağlamında sözkonusu ilişkiye gölge düşürür. Böyle bir ilişkiye uymayan bir gözlem klozapin, ketiapin (quetiapine), diğer benzepin türevleri gibi atipik nöroleptiklerin D_2 reseptörlere afinitesi görece düşüktür. D_2 reseptörler

bazal gangliyonlarda yaygın olarak bulunan ana dopamin reseptörleri olduğu için atipik nöroleptikleri ekstrapiramidal yan tesir riskinin az olması bu özelliklerine dayanır. Bazal gangliyonlardaki belirtilen duruma karşılık nöroleptiklerin antipsikotik etkisi ile ilişkili beyin bölgesi olan limbik sistemdeki ve prefrontal kortekstеki nöronlarda D_3 ve D_4 tipi dopaminerjik reseptörler egemen reseptörlerdir. Bu duruma göre iyi bir nöroleptik ilacın, ekstrapiramidal yan tesirlerden sorumlu bazal gangliyonlardaki D_2 reseptörlere dokunmadan limbik sistemdeki D_3 ve D_4 reseptörleri bloke etmesi beklenir. Ancak selektif olarak son iki reseptör tipini etkileyen bir ilaç halen yoktur. Klozapin ve benzeri atipik nöroleptikler D_3 ve D_4 reseptörlere görece yüksek afinite gösterir. Uzun süre klozapin verilmesi, bu nedenle D_4 reseptörlerin sıklığını artırır ("upregulation" yapar). D_4 reseptörlerin yoğunluğunun şizofrenili hastaların beyninde artmış olduğu in vitro testlerle gösterilmiştir. Butirofenon türevi (haloperidol gibi) ve benzamid türevi nöroleptikler D_2 reseptörler yanında D_3 reseptörlere de yüksek afinite gösterirler. D_4 reseptörlere afiniteleri ise değişken derecededir. D_4 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlar, 5-HT_{2A} tipi serotonin reseptörlerini de bloke etseler bile psikozlu hastalarda antipsikotik etki göstermezler. Tipik ve atipik nöroleptiklerin uzun süre verilmesi D_2 ve D_4 reseptörlerin uzun süreli blokajı nedeniyle bunların beyinde ekspresyonunu ve yoğunluğunu artırır; fakat D_3'lere dokunmaz. Bu gözleme dayanarak D_3 reseptörlerin antipsikotik etki oluşmasında kritik öneme sahip olmadığı ileri sürülmüştür (Baldessarini ve Tarazi, 2001). D_1-benzeri reseptörler olan D_1 ve D_5 reseptörlerin selektif blokajına neden olan SCH 23390 maddesi ve benzeri benazepinler klinik denemelerde zayıf antipsikotik etki göstermişlerdir.

Yukarıda belirtilen duruma göre D_2 tipi reseptör blokajı nöroleptiklerin antipsikotik etkilerinde ortak etkiyi teşkil eder. Atipik nöroleptiklerin bu tip reseptörlere fazla afinite göstermemeleri, fakat D_3 ve D_4 reseptörler gibi tek başına bloke edilmeleri halinde yukarıda açıklandığı gibi antipsikotik etkiye katkısı fazla olmayan reseptör tiplerine afinitesi yüksek olan bu ilaçların güçlü antipsikotik etkililik göstermesi, antipsikotik etkiden tek bir dopamin reseptörü tipinin blokajının sorumlu olmadığını ortaya koyar. Ayrıca, bu durum, dopamin reseptörleri yanında serotonin ve diğer tür bazı nöromediyatör reseptörlerin blokajının da antipsikotik etkiye önemli katkısının olabileceğini gösterir. Bunlardan üzerinde en fazla durulan serotonin 5-HT_2 reseptörleridir ve katkısı aşağıda açıklanmıştır. Nöroleptiklerin ekstrapiramidal nörolojik yan etkilerinin mekanizması bağlamında ise nigrostriatal dopaminerjik yolağın bazal gangliyonlarda yaptığı sinapslarda D_2 reseptörlerinin blokajı tek başına sorumlu gözükmektedir. Hipotalamustaki tuberoinfundibuler dopaminerjik kısa yolağın eminentia media'daki ucunda salıverilip ön hipofize taşınan nörohormon niteliğindeki dopaminin prolaktin ve diğer ön hipofiz hormonu salgılayan endokrin hücrelerde etkilediği reseptörler de esas olarak veya tek başına D_2 tipi reseptörlerdir. Belirtilen durum nedeniyle, D_2 reseptörlere düşük afinite gösteren klozapin ve benzeri atipik nöroleptiklerin ekstrapiramidal ve endokrin yan tesirleri belirgin derecede azdır.

Limbik sistem üzerinden oluşan antipsikotik etkide birden fazla dopamin reseptör türünün (belki de ilave olarak diğer nörotransmiterlerin reseptörlerinin) "kokteyli"nin ve bazal gangliyonlar üzerinden oluşan yan tesirlerde esas olarak sadece D_2 türü reseptörlerin rol oynaması varsayımını destekleyen diğer bir kanıt aşağıdaki gözlemdir. Sinapslarda fonksiyonel postsinaptik reseptör türünün, antagonist ilaçlar tarafından sürekli blokajı nörotransmiterin sentezinde ve salıverilmesinde adaptif veya kompanse edici artmaya neden olur; bu nörofizyolofinin genel kuralıdır. Sentez ve salıverilme ile birlikte nörotransmiterin yıkımı ve metabolitlerinin oluşumu da artar. Bu durum kısaca nörotransmiter "turnover"inin artması demektir. Uzun süre nöroleptik ilaçlar verildiğinde, başlangıçta ilk günlerde limbik sistemde ve bazal gangliyonlarda dopamin turnover'i hızlanır. Buna paralel olarak dopaminerjik nöronlarda deşarj frekansı (eksitasyon durumu) artar; daha sonra adaptasyon tamamlanır ve nöronal etkinlik azalır, bu duruma "depolarizasyon inaktivasyonu" denilir. Sözü edilen adaptif değişiklikler limbik sistemdeki dopamin nöronlarından çok, bazal gangliyonlardakilerde gelişir. İlginç olarak başlangıçtaki eksitasyon akut distonik reaksiyonların ortaya çıkmasına, depolarizasyonun inhibisyonu dönemi ise parkinson-benzeri bradikineziye zaman bakımından denk gelir.

Nöroleptiklerin terapötik etkililiklerinin temelini teşkil eden antipsikotik etkinlikleri ile yan tesirlerinin önemli bir bölümünü oluşturan ekstrapiramidal nörolojik etkileri arasında yukarıda açıklanan beyindeki etki yeri ve etkilenen dopamin reseptörü farkı yanında, aşağıdaki temel farklar da vardır: (i) Antipsikotik etkilerine karşı tolerans gelişmediği ve bu etkiler zamanla pek azalmadığı halde akut ekstrapiramidal etkilerden bazılarına karşı, aşağıda yan tesirler kısmında belirtildiği gibi, zamanla tolerans gelişir. (ii) Limbik yapılardaki dopamin sistemi ile bazal gangliyonlardaki dopamin sisteminin fonksiyonel özellikleri ve diğer nöromediyatörler (örneğin kolinerjik nöronların salıverdiği asetilkolin gibi) tarafından modülasyonu farklı olduğu için bazı ilaçlar (örneğin antikolinerjik ilaçlar) bazal gangliyonlarda nöroleptik ilaçların yaptığı dopamin turnover'i artmasını bloke ettikleri halde limbik sistemdekine dokunmazlar. (iii) Dopamin turnover'inin nöroleptik ilaçlar tarafından başlangıçta artırılması olayı bazal gangliyonlardaki dopamin nöronlarında belirgin olduğu halde limbik sistem dopamin nöronlarında o kadar belirgin olmaz.

Nöroleptik ilaçlar **postsinaptik** D_2 reseptörler ile birlikte **presinaptik** D_2 reseptörleri de bloke ederler. Gerek dopaminerjik sinir uçlarında ve gerekse mezensefalondaki dopaminerjik nöron somalarındaki ve onların dendritlerindeki presinaptik D_2 reseptörlerin blokajı, sinir ucundan dopamin salıverilmesini ve nöronun somatodendritik bölgesini, salıverilen dopaminin inhibitör (frenleyici) etkisinden kurtarır; dopaminerjik aşırımı güçlendirir ve nöron somalarını hiperaktif duruma getirir. Bu akut olay, nöroleptik ilaçların antipsikotik etkisini, eğer ilaç postsinaptik D_2'ler üzerinde çok daha güçlü blokör etkinlik göstermiyorsa azaltır. Presinaptik reseptör blokajına bağlı olarak dopaminerjik aşırımın akut bir biçimde güçlenmesi, nöroleptik ilaçların antipsikotik etkilerinin geç olarak ortaya çıkmasının nedeni olabilir.

Nöroleptik ilaçların uzun süre uygulanması postsinaptik dopaminerjik reseptör sayısını artırır ve reseptörlerde endojen dopamine karşı **supersensitivite** oluşmasına yol açar. Bu olay, özellikle nigrostriatal yolağın striatumdaki sinapslarında meydana gelir ve **tardif diskinezi** oluşmasının temelini teşkil eder. Henüz tam olarak açıklanamayan nedenlerle, kronik nöroleptik uygulanması, mezolimbik ve mezokortikal yolakların limbik sistem ve prefrontal kortekste bulunan uçlarındaki sinapslarda bulunan postsinaptik dopamin reseptörlerinde belirgin bir supersensitivite oluşturmaz.

Serotonerjik reseptörler ve nöroleptik ilaç etkisine katkısı: Klozapin, olanzapin ve risperidon gibi atipik nöroleptiklerin, nöronların serotonin **5-HT_2 reseptörleri**ne karşı afinitesi, D_2 reseptörlere olan afinitelerine göre belirgin derecede daha fazladır; adıgeçen ilaçlar bu reseptörleri daha güçlü bir şekilde bloke ederler. Tipik nöroleptiklerin çoğu ise D_2 reseptörleri daha güçlü bloke ederler. Atipik nöroleptiklerin beyindeki D_2 reseptörleri in vivo işgal oranının %50 dolayında olduğu halde, aynı anda 5-HT_2 reseptörleri işgal oranının %70, hatta %90'a vardığı hastalarda pozitron emisyon tomografisi (PET) yöntemi uygulanarak bulunmuştur.

Öte yandan, 5HT_2 reseptörlerin selektif bir antagonisti olan ritanserin şizofrenili hastalarda halüsinasyonlara ve delüzyonlara karşı etkili değildir, sadece çevre ile ilişkileri düzeltebilir ve nöroleptik tedavisinin bir komplikasyonu olarak gelişen akatisia'yı hafifletebilir.

Ancak, ritanserin ve benzeri selektif 5-HT_2 reseptör blokörlerinin haloperidol ile kombine olarak verilmesi, şizofreni hastalarında, tek başına klozapin ile meydana getirilene benzeyen bir antişizofrenik etki kalıbı oluşturur. Bu gözlemlere dayanarak atipik nöroleptiklerin antişizofrenik etkinliğinde, dopamin reseptörleri yanında, 5-HT_2 reseptörlerin blokajı da rol oynar; sonuncu etkinin özellikle, klozapin ve benzeri ilaçların şizofreninin negatif semptomlarını düzeltmesine katkısı olabilir.

Ondansetron ve benzeri serotonin **5-HT_3 reseptör** blokörleri, n. accumbens ve diğer limbik yapılarda dopaminerjik nörotransmisyonu inhibe ederler ve antişizofrenik etki potansiyelleri vardır. Ancak, klozapin'in 5-HT_3 reseptörler üzerindeki blokör etkinliği, 5-HT_2 reseptörler üzerindekine göre 10-20 kez daha zayıftır. Bu nedenle, 5-HT_3 reseptör blokajının klozapin ve benzeri atipik nöroleptiklerin terapötik etkinliğine katkı olasılığı düşüktür.

Sınıflandırma

Nöroleptik ilaçlar aşağıda **dört grup** halinde sunulmuşlardır: (i) Fenotiazinler, (ii) Yapıca fenotiazinlere benzeyen ilaçlar, (iii) Butirofenonlar ve (iv) Diğer nöroleptikler (atipik nöroleptikler dahil).

I. FENOTİAZİN TÜREVLERİ

Fenotiazin türevi ilaçlar en eski ve fazla kullanılan nöroleptikleri teşkil ederler. Fenotiazin çekirdeği üzerindeki azot atomuna bağlı radikalin kimyasal özelliğine göre, çeşitli üyeler arasında farmakolojik etki yönünden ikincil bazı farklar bulunur. Bu radikalin türüne göre fenotiazin türevleri **alifatik veya dimetilaminopropil'li fenotiazinler, piperazinli fenotiazinler** ve **piperidinli fenotiazinler** olarak üç alt-gruba ayrılırlar. Çeşitli fenotiazin türevi ilaçların kimyasal yapıları Şekil 62.1'de ve terapötik doz eşdeğerleri ile başlıca yan tesirleri Tablo 62.2'de gösterilmiştir. Fenotiazinler dopaminerjik reseptörlerden başka alfa-adrenerjik, serotonin 5-HT_2, histamin H_1 ve muskarinik (kolinerjik) reseptörleri de bloke ederler. Bu reseptörler üzerindeki blokör etkinlikleri diğer bazı nöroleptiklerinkiler ile karşılaştırmalı olarak Tablo 62.1'de gösterilmiştir.

Fenotiazinlerin prototipi olarak, alifatik fenotiazin bileşiği olan klorpromazine ayrıntılı olarak değinilecek, diğer ilaçların ise klorpromazine göre farklı olan yönleri belirtilecektir.

1. ALİFATİK FENOTİAZİNLER

Klorpromazin

Klorpromazin, epey bir süre önceden beri antihistaminik olarak kullanılan bir fenotiazin türevi olan prometazin (Phenergan)'dan, başka antihistaminik ilaçlar geliştirmek amacıyla yapılan çalışmalar sonunda, 1950'lerin başlangıcında Fransa'da bulunmuştur; tıpta ilk kullanılan ve değerini günümüzde kısmen koruyan bir nöroleptik ilaçtır.

Klorpromazin insana 25-50 mg dozunda ağızdan veya intramüsküler verildiğinde yukarıda tanımlanan **nöroleptik sendrom belirtilerini** oluşturur. Ayrıca **sedatif etkisi** de vardır. Uzun süre kullanıldığında diğer bazı etkileri gibi sedatif etkisine karşı da tolerans oluşur; fakat antipsikotik etkisine karşı tolerans oluşmaz. Fenotiazinler içinde sedatif etkisi en zayıf olanlar piperazinli bileşiklerdir. Klorpromazin'in sedatif etkisi barbitüratlarınkinden farklıdır; şöyle ki klorpromazin verilen hastada uyuşukluk hali ve motor koordinasyon bozukluğu ve ataksi meydana gelmeksizin sedasyon olur; hasta uyuklasa bile kolayca uyandırılabilir. Klorpromazin narkotik analjeziklerin ve hipnotik ilaçların yaptığı sedasyon ve hipnozis halini potansiyalize eder; aynı şekilde genel anesteziklerin depresan etkilerini arttırır. Piperazinli bileşikler hariç diğer fenotiazinler de bu özelliğe sahiptirler.

Klorpromazin yüksek dozda verildiğinde insan ve deney hayvanlarında **katalepsi** (katatoni) yapar. Bu; iskelet kaslarının tonusunun azalması sonucu deneğin, kendine uygulanan postür değişikliğini veya ekstremitelerine verilen pozisyon değişikliğini aynen muhafaza etmesi ile karakterize somatik plastisite halidir. İlacın striatumda dopamin reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır.

Klorpromazin; amfetaminlerin, kokainin ve bazı psikomimetik ilaçların meydana getirdiği psişik stimülasyon, öfori, hallüsinasyon ve delüzyon hallerini ortadan kaldırır. Pentilentetrazol ve striknin gibi analeptik ilaçla-

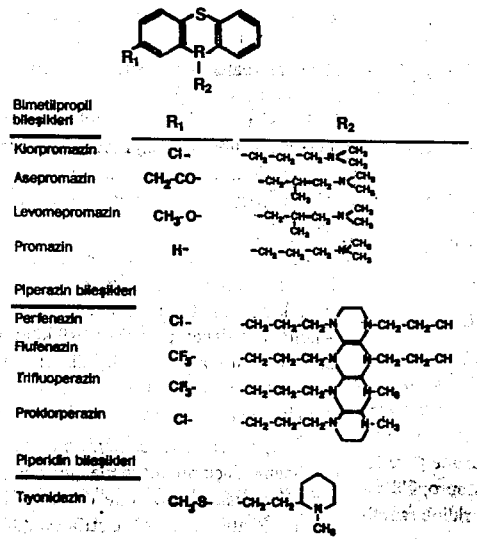
rın veya korteksin elektriksel stimülasyonunun neden olduğu somatik stimülasyonu ve **konvülsiyonları önleyemez;** aksine, bu stimüle edici etkenlere karşı stimülasyon eşiğini düşürür ve deneği bu etkenlerin yaptığı deneysel konvülsiyona duyarlı kılar (prokonvülsif etki).

Klorpromazin nigrostriatal sistemi etkiler; striatum'daki kolinerjik ve diğer nöronlar üzerinde dopaminerjik aksonların yaptığı tonik inhibitör etkiyi ortadan kaldırarak **ekstrapiramidal bozukluk** belirtileri oluşturur. Bu belirtilere yan tesirler arasında değinilecektir (bak. s. 877). Klorpromazin, dopaminerjik reseptörleri etkileyen dopamin ve apomorfin gibi maddelerin santral ve periferik dopaminerjik etkilerini kompetitif bir biçimde antagonize eder.

Klorpromazin bulbustaki vazomotor merkez ve solunum merkezi üzerinde hafif, chemoreceptor trigger zone üzerinde ise güçlü inhibitör etki gösterir. Sonuncu etkisi nedeniyle çeşitli ilaçların (apomorfin, genel anestezikler, dijital gikozidleri, ergot alkaloidler gibi) ve toksinlerin yaptığı **bulantı ve kusmayı ortadan kaldırır.** Üremi, diyabetik asidoz, radyasyon hastalığı ve lösemide ve anestezi-sonrasında meydana gelen kusmalara karşı da etkilidir. Mide-barsak mukozası, vagusun nodoz ganglyonu ve vestibüler sistemden gelen uyarılara bağlı kusmaya karşı ise fazla etkili değildir. Kusma merkezini deprese etmez. Hareket hastalığına bağlı kusmada dimenhidrinat, siklizin ve benzeri antihistaminikler kadar etkin değildir.

Klorpromazin **hipotalamus** üzerinde genellikle depresyon yapar. Termoregülatör merkezi felç eder ve soğuk ortamdaki kimsede **hipotermi** oluşturabilir. Sıcak ortamdaki kimselerde lse hipertermi yapabilir. Hipofizer **gonadotropinlerin** salgılanmasını deprese ederek kadınlarda ovülasyonu ve deney hayvanlarında östrus siklusunu ortadan kaldırır. Bu etkiye karşı tolerans meydana gelir. Bununla beraber uzun süre kullanıldığında amenore yapabilir. ACTH salgılanmasını da inhibe eder. **Prolaktin** salgılanmasını artırır. Büyüme hormonu salgılanmasını azaltır; ancak, akromegalide kullanılabilecek kadar fazla etki yapmaz. Klorpromazin ve diğer nöroleptiklerin sayılan endokrin etkilerinin nedeni, adı geçen hormonların ön hipofizden salgılanmalarının hipotalamustan portal sistem yoluyla gelen dopamin tarafından modüle edilmesidir.

Otonom sinir sistemi ile ilgili olarak klorpromazin güçlü **alfa-adrenerjik (α_1) reseptör bloke edici** etkiye sahiptir. Hastaya verilen semptomimetik ilaçların presör etkisini ortadan kaldırır. Beta-adrenerjik reseptörlere etkisizdir. Ortostatik hipotansiyon yapar. Bunda alfa-adrenerjik reseptör blokörü olmasının ve ikincil olarak bulber ve hipotalamik vazomotor merkezleri deprese etmesinin katkısı vardır. Klorpromazin, hipotansiyona bağlı refleks etkisi ve **antikolinerjik etkisi** nedeniyle taşikardi oluşturur. Lokal anestezik etkisi vardır. Kalpte kinidin-benzeri etki yapar; buna bağlı olarak antiaritmik tesir gösterir. Klorpromazin'in yaptığı ortostatik hipotansiyon ve taşikardiye karşı birkaç haftalık tedavi süresi içinde tolerans oluşur. Nöromüsküler bloke edici ilaçların taşikardi yapıcı etkisini potansiyalize eder. Otonomik



Şekil 62.1. Fenotiazin türevi nöroleptiklerin kimyasal yapıları.

gangliyonları etkilemez. Antikolinerjik etkisi nedeniyle, ağız ve boğaz kuruluğu, konstipasyon ve diğer atropin-benzeri etkiler meydana getirir. Klorpromazin'in güçlü **antihistaminik etkisi** vardır. Serotonin 5-HT_2 reseptörlerini de bloke eder. Çeşitli nöroleptikleri yukarıda sözü edilen etkiler bakımından karşılaştırılması Tablo 62.1 de gösterilmiştir.

Klorpromazin **gama kangalı** (bak. 58. Konu) üzerinde etkilidir. Gama motor nöronlar üzerindeki supraspinal fasilitatör etkiyi suprese eder. Buna bağlı olarak çizgili kaslarda gevşeme yapar; kedide deserebrasyon rijiditesini çözer. Ayrıca omurilikteki ara-nöronları da bloke eder; monosinaptik reflekslere dokunmaksızın polisinaptik refleksleri inhibe eder. Alfa motor nöronlar üzerindeki supraspinal fasilitatör etkiyi değiştirmez; bundan dolayı kedide iskemik rijiditeyi etkilemez.

Farmakokinetiği : Klorpromazin mide-barsak kanalından yaklaşık % 30 oranında absorbe edilir. Plazma proteinlerine % 95-98 oranında bağlanır. Karaciğerden ilk geçişte önemli ölçüde inaktive edilir. Ayrıca ince barsak mukozasından geçerken de metabolize edilir. Bu nedenle; ağızdan alınan dozu, parenteral verilene göre daha az etkili olur. Barsaktan absorbe edilen miktarın % 60-70 kadarı karaciğerden safraya itrah edilir ve enterohepatik siklusa girer. Bu durum klorpromazin etkisinin uzamasına neden olur. Klorpromazinin eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 30 saat kadardır. Günlük dozu günde bir kezde verilebilir. Karaciğerdeki primer biyotransformasyonu hidroksillenmek ve sülfoksid türevine dönüştürülmek suretiyle olur. Böbreklerden kısmen değişmemiş halde ve kısmen de bu metabolitleri halinde itrah edilir.

Kahve ve çay klorpromazini suda çözünmeyen kompleks halinde çöktürür; deney hayvanlarında klorpromazin absorpsiyonunu azalttıkları gösterilmiştir.

Kullanılışı : Klorpromazin ağızdan günde genellikle 200-800 mg dozunda kullanılır. Tedavinin başlangıcında yanıtı titre etmek için bu günlük doz 3-4 kezde verilir. Doz ayarlandıktan sonra günlük doz bir kezde verilebilir. Acil olmayan durumlarda günlük dozun yavaş olarak artırılması tavsiye edilir. Maksimum günlük doz 2 g'dır. Çocuklarda bir kezlik doz 0.5mg/kg'dır; günde 3-4 kez uygulanabilir. Hastalık belirtileri kontrol altına alındıktan sonra (genellikle iki haftalık tedaviden sonra), doz giderek etkin minimum doz düzeyine düşürülür. Yaşlı hastalarda mutad dozun 1/3 veya 1/2'si uygulanmalıdır.

Akut durumlarda i.m. yoldan uygulanır; önce 25-100 mg dozunda injekte edilir ve bu doz 1-4 saatte bir, belirtiler kontrol altına alınana kadar yinelenir. Genellikle günde 1 g düzeyini geçmek gerekmez. Bundan sonra oral tedaviye geçilir ve uygun görüldüğü zaman dozun azaltılmasına başlanır. Ven çeperini tahriş ettiği için intravenöz verilmesi tavsiye edilmez.

Çocuklarda rektal yoldan verilebilir. Bu yoldan biyoyararlanımı düşük olduğu için doz, ağız yolundan verilenin iki katıdır (1 mg/kg).

Klorpromazin'in **yan tesirlerine** diğer ilaçlarınki ile birlikte toplu olarak, ileride değinilmiştir (bak. s. 879). Ekstrapiramidal yan tesirleri, fenotiazinlerin çoğuna oranla daha az oluşturur. Karaciğer ve kemik iliği üzerinde yaptığı toksik etkiler seyrek görülmekle beraber, bu iki etki klorpromazinde diğer fenotiazinlerde olduğundan daha belirgindir. En fazla fotosensitizasyon yapan fenotiazindir.

Diğer alifatik fenotiazinler: Bunlar arasında **asepromazin, levomepromazin, promazin ve trifluopromazin** bulunur. Farmakolojik profilleri klorpromazininkine benzer.

2. PİPERİDİNLİ FENOTİAZİNLER

Tioridazin

Piperidinli fenotiazinlerin prototipidir. Farmakolojik etkileri yönünden klorpromazine çok benzer; ancak aşağıdaki noktalarda fark gösterir: (i) Tioridazin ekstrapiramidal yan tesirleri en az oluşturan fenotiazindir. Güçlü antikolinerjik etkinlik gösterir. Ekstrapiramidal etkilerinin zayıf olmasında bu özelliği ve striatal dopaminerjik reseptörler üzerindeki etkinliğinin zayıf olması rol oynayabilir. (ii) Antiemetik etkisi belirgin değildir. (iii) En fazla kardiyotoksik etki gösteren nöroleptiktir. Myokardın faz 3 sırasındaki repolarizasyonundan sorumlu doğrultucu potasyum kanallarını bloke ederek repolarizasyonu bozar, bu nedenle QTc (kalp hızına göre düzeltilmiş, "corrected", QT) aralığını uzatır; torsades de pointes tipi tehlikeli polimorfik ventrikül taşikardisi yapabilir. Terapötik plazma düzeyine uyan konsantrasyonlarda nöronların ve düz kasların yavaş kalsiyum kanallarını bloke eder. (iv) Erkeklerde, diğer nöroleptiklerden daha sık olarak, ejakülasyonu inhibe eder. Bu etkisinin, kalsiyum antagonisti etkinliği nedeniyle vas deferens düz kaslarını inhibe etmesine bağlı olduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. (v) Yüksek dozda (günde 800 mg'den yukarı) verildiğinde çok sık bir şekilde pigmenter retinopati yapar. Bu nedenle bu doz sınırının üzerinde kullanılmamalıdır.

Ağızdan başlangıçta günde 150-300 mg dozunda kullanılır; doz gerekirse 800 mg'a kadar çıkarılabilir. Daha sonra idame dozuna (100-600 mg) indirilir.

Bu alt-gruptaki diğer bir ilaç **mesoridazin**dir; farmakolojik profili tioridazininkine benzer. Ağızdan günde 150-400 mg dozunda kullanılır.

TABLO 62.1

Bazı nöroleptik ilaçların dopaminerjik, alfa-adrenerjik (α_1), serotonerjik ($5\text{-}HT_2$), histaminerjik (H_1) ve kolinerjik muskarinik reseptörler üzerindeki nisbi blokör etkinliklerinin karşılaştırılması[1]

	D_1	D_2	α_1	$5\text{-}HT_2$	H_1	Muskarinik
Fenotiazinler:						
Klorpromazin	+	++	+++	+	+	+
Tioridazin	++	++	+++	++	±	+
Levomepromazin	–	+	+++	+++	+	–
Perfenazin	–	+++	+	+	+	–
Butirofenonlar:						
Haloperidol	–	+++	+	+	–	–
Diğerleri:						
Pimozid	–	+++	–	±	–	–
Sulpirid	–	+++	±	–	–	–
Zuklopentiksol	++	+++	+	+	–	–
Klozapin	±	+	+++	+++	+	±
SCH 23390	+++	–	–	±	–	–

1. Tamminga ve Gerlach, 1987'den yararlanılarak hazırlanmıştır. +++ : Yüksek afinite gösterir (güçlü blokör). ++: Orta derecede afinite gösterir (orta etkili blokör). +: Az afinite gösterir (düşük etkili blokör). ± : Çok az afinite gösterir (çok düşük etkili blokör). – : Etkisiz veya hemen hemen etkisiz.

3. PİPERAZİNLİ FENOTİAZİNLER

Flufenazin hidroklorür ve esterleri

Flufenazin, piperazinli fenotiazinlerin prototipidir. Gravimetrik etki gücü en yüksek olan (mg dozu en küçük) fenotiazindir. Güçlü antiemetik ve antivertigo etki gösterir. Ekstrapiramidal sistemi fazla etkiler. Sedatif etkisi diğer alt-gruplardaki fenotiazin türevlerininkine göre hafiftir.

Başlangıçta ağızdan günde 2.5–10 mg dozunda uygulanır. Daha sonra idame dozuna geçilir (günde 1–3 mg). Ciltaltı ve intramüsküler yoldan da uygulanabilr. **Dekanoat ve enantat esterleri**nin bitkisel yağ içindeki injeksiyonluk depo solüsyonu 2–6 haftalık intervallerle 12.5–100 mg dozunda uygulanır. Bu uzun süreli preparatlar, idame tedavisi için tercih edilirler; dozlarının bireyselleştirilmesi gerekir.

Flufenazin depo preparatları ile depo preparatları bulunan diğer nöroleptikler olan zuklopentiksol dekanoat, haloperidol dekanoat ve flupentiksol dekanoat'ın **yaklaşık eşdeğer dozları** aşağıda gösterilmiştir.

İlaç	Doz (mg)	Ara (genellikle)
Flufenazin dekanoat	25	2 hafta
Zuklopentiksol dekanoat	200	2 hafta
Flupentiksol dekanoat	40	2 hafta
Haloperidol dekanoat	100	4 hafta

Diğer piperazinli fenotiazinler: Bu alt-gruptaki diğer ilaçlar **trifluoperazin, perfenazin, proklorperazin, asetofenazin** ve **karfenazin**'dir. Bu ilaçlardan proklorperazin, psikoz tedavisinde genellikle kullanılmaz. Güçlü antiemetik ve antivertigo etkisi nedeniyle kusmaların, Meniere hastalığı, labirintit ve diğer nedenlere bağlı vertigonun tedavisinde ve migren tedavisinde kullanılır (bak. 98.Konu). Mutad dozu günde 2 kez 3–6 mg'dır ve sublingual verilir.

II. YAPICA FENOTİAZİNLERE BENZEYEN İLAÇLAR

Fenotiazin halka sistemi yerine ona çok benzeyen üçlü **tioksanten** veya **dibenzoksazepin** halkası içeren ve antipsikotik olarak kullanılan dört ilaç aşağıda belirtilmiştir. Tioksanten türevi ilaçlar diğer nöroleptikler gibi dopamin D_2 reseptörlerini bloke ederler; ancak fenotiazinler (tioridazin hariç), dopamin D_1 reseptörleri üzerinde genellikle zayıf blokör etkinlik gösterdiği halde tioksantenler görece belirgin D_1 blokörü etki yaparlar. Bu temel farkın klinik etkililik yönünden önemi halen belli değildir.

Zuklopentiksol

Seyrek olarak eksrapiramidal yan tesir yaptığı görülen tioksanten türevi bir nöroleptiktir. Pentiksol'un Z (cis) izomeridir. Şizofreni tedavisinde başlangıçta günde 20–30 mg dozunda verilir; gerekirse günlük doz 150 mg'a kadar artırılr. Dihidroklorür şeklinden hazırlanan tablet ve injeksiyonluk şekilleri vardır. İdame dozu günde 20–50 mg kadardır. Ayrıca **dekanoat esterinin** bitkisel yağdaki injeksiyonluk solüsyonundan hazırlanan **depo** şekli 2–4 haftada bir 200–500 mg derin i. m. injeksiyon şeklinde uygulanabilir. Psikozun akut döneminde 2–3 günde bir 50 mg i.m. injekte edilen **asetat esterin**den hazırlanmış **yarı-depo** ampulu vardır. Bu ampul depo ampulle karıştırılarak da uygulanabilir ve böyle bir uygulama tek başına uygulanan depo ampulun geç başlayan tesirini kompanse eder.

Loksapin: Dibenzoksazepin türevidir. Farmakolojik etkileri yönünden klorpromazin'e çok benzer. Belirgin derecede sedasyon yapar ve bu etkisine karşı tolerans gelişir.

Klorprotiksen: Klorprotiksen, yapı ve farmakolojik etkileri yönünden klorpromazin'e çok benzer; onun tioksanten analogudur. Antikolinerjik ve sedatif etkilerine ilave olarak antihistaminik, antiemetik, antikolinerjik ve alfa-adrenerjik reseptör bloke edici etkinlikleri de vardır. Antipsikotik ve antiemetik olarak kullanılır.

TABLO 62.2

Fenotiazin türevi ilaçların alt-gruplarının ve butirofenonların çeşitli etkileri yönünden genel olarak karşılaştırılması

İlaçlar	Sedatif etki	Ekstrapiramidal etki	Ortostatik hipotansiyon	Hepatotoksik etki	Antiemetik etki
Alifatik fenotiazinler	+++	++	+++	+++	++
Piperazinli fenotiazinler	++	+++	+	++	+++
Piperidinli fenotiazinler	+++	+	++	+	+
Butirofenonlar	+	+++	+	±	++

III. BUTİROFENONLAR

Butirofenonlar Belçika'da Janssen tarafından 1950'lerin sonunda bulunmuş nöroleptiklerdir. Bunlar 4-fenilpiperidin türevleridir ve bir opioid ilaç olan meperidin'e benzeyen bir yapı gösterirler.

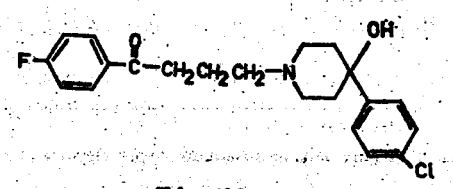
Farmakolojik etkiler bakımından fenotiazinlere, özellikle piperazin bileşiklerine benzerler. Güçlü antipsikotik etkiye sahiptirler. Otonom sinir sistemi ile ilgili etkileri fenotiazinlerinkine göre zayıftır. Antikolinerjik etkileri yoktur. Alfa-adrenerjik reseptör bloke edici etkiler zayıftır; fenotiazinlere göre daha seyrek ve hafif ortostatik hipotansiyon yaparlar. Sedatif etki gösterirler; bu etkileri fenotiazinlerinkine göre genellikle daha azdır. Fenotiazinler gibi chemoreceptor trigger zone'u bloke ederler; belirgin antiemetik etki yaparlar.

Butirofenonlar, santral sinir sisteminde dopaminerjik reseptörleri ve daha zayıf olarak noradrenerjik reseptörleri bloke ederler. Dopaminerjik reseptörleri fenotiazinlere oranla daha selektif ve kitleleri itibariyle daha güçlü bir şekilde bloke ederler. Ekstrapiramidal bozukluk yaparlar. Fenotiazinlere göre daha seyrek olarak kan diskrazilerine neden olurlar. Nadiren hepatoselüler zedelenmeye bağlı sarılık meydana getirebilirler. Haloperidolun kalpte repolarizasyonu bozma ve kardiyak aritmi yapma potansiyeli vardır.

Butirofenon türevi ilaçlar arasında **haloperidol, droperidol, benperidol** ve **trifluperidol** bulunur. Bunlardan haloperidol dışındakiler antipsikotik olarak fazla kullanılmazlar.

Haloperidol

Bu grup ilaçlar içinde antipsikotik olarak en sık kullanılanıdır. Özellikle, fenotiazinlere rezistan veya alerjik olan psikoz olgularının tedavisi için tercih edilir. Başlıca sakıncaları sık olarak ve bazen de daha şiddetli ekstrapiramidal reaksiyon (özellikle akut distonik tipte) yapması ve kronik şizofrenili hastalarda terapötik etkisinin bazen 4–6 ay gibi uzun süren bir uygulamadan sonra maksimum düzeye çıkabilmesidir. Fenotiazinlerin çoğuna göre daha az sedasyon yapar.



Haloperidol

Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Karaciğerden ilk geçisinde önemli ölçüde yıkılır. Ancak tavsiye edilen oral ve parenteral dozları arasında bu özelliğinden beklenildiği kadar fark yoktur. Fakat aynı dozu intramüsküler verildiğinde, oral verilmesine göre daha fazla etkinlik gösterir. Ağızdan alındıktan sonra plazmada doruk düzeye 3–6 saat sonra erişir. Eliminasyon yarılanma ömrü 12–22 saattir. Yaklaşık olarak yarısı metabolize edilir ve diğer yarısı değişmeden böbreklerden atılır.

Akut psikozlarda ağızdan başlangıçta günde 2–15 mg verilir; bu doz bölünerek iki kezde verilir. İdame do-

zu günde 2-8 mg'dır. Yaşlı hastalarda bu dozlar yarıyarıya azaltılır. Aynı indikasyonda, acil durumlarda intramüsküler yoldan kullanılabilir. Bu yoldan ilk doz 2-5 mg'dır; akut belirtiler kontrol altına alınana kadar, 4-8 saatte bir tekrarlanır. Nadiren günde 15 mg'ın üstüne çıkmak gerekebilir. İdame tedavisi genellikle yukarıda belirtilen dozda ilacı günde bir kez ağızdan vererek yapılır; gerekirse idame dozu intramüsküler de verilebilir. **Haloperidol dekanoat** ile hazırlanan injeksiyonluk **depo** haloperidol preparatı ayda bir 100-450 mg i.m. injekte edilir; ilk injeksiyon için 100 mg'dan fazla ilaç verilmemelidir. Oral haloperidol ile stabilize edilen hastalarda oral yerine, depo uygulanmasına geçilirken ilk ayki doz günlük oral dozun 20 katı (yaşlılarda ve düşkün hastalarda 10-15 katı) kadardır.

Kronik refrakter şizofrenililerde yükleme dozu ağızdan günde 6-15 mg'dan başlayarak giderek artırılır; bazen günde 100 mg'a çıkmak gerekebilir. Bu özel durumda idame dozu günde ortalama 15-20 mg'dır. Mental retardasyonlu hiperkinetik olgulardaki dozu da yüksektir. Ağır anksiyetesi olanlarda, anksiyolitik ilaçlara ek olarak günde bir veya iki kez ağızdan 0.5-1.5 mg kısa süre kullanılabilir. Yaşlılarda gelişen akut huzursuzluk ve ajitasyona karşı günde 0.5-1.5 mg ağızdan 1-2 kez verilebilir. Hıçkırığa karşı başlangıçta günde 3 kez 1.5 mg verilebilir. Mental retardasyonda, uzun süren tedaviden sonra sonuç alınmaya başlanır; bu indikasyonda hiperkinetik durumu ve çevreye karşı davranışı düzeltir, fakat çevreyle olan iletişim bozukluğuna etkisizdir.

Haloperidol çocuklarda çok çeşitli indikasyonlarda günde 25-50μg/mg dozunda (maksimum 10 mg) sadece ağızdan verilir; bu doz ikiye bölünür.

Melperon: Beyindeki dopaminerjik reseptörlü nöronlar üzerindeki selektif etkisi bakımından klozapine benzeyen bir butirofenon türevidir. Yeterli antipsikotik etkinliği vardır; fakat tardif diskineziye pek neden olmaz. Tedaviye refrakter şizofrenililerde etkili olabilir. Klozapine göre daha az sedatif etki yapar. Beyinde antiserotonerjik etkinlik de gösterir. Dopamin reseptör tipleri ile etkileşmesi klozapin ile olduğu kadar incelenmemiştir.

Mide-barsak kanalından tam absorbe edilir, fakat ilk geçiş eliminasyonu nedeniyle oral biyoyararlanımı % 50-70 kadardır. Esas olarak karaciğerde yıkılmak suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 3-8 saattir. Eliminasyonu, doza-bağımlı kinetik gösterir.

Şizofreni ve diğer bazı psikozların tedavisi için ağız yolundan günde 3 kez 100-200 mg dozunda kullanılır. Hafif belirtiler gösteren hastalarda günlük doz 2-3 kez 25 mg'a kadar düşürülebilir. Alzheimer tipi veya serebrovasküler bozukluğa bağlı demensiya belirtilerine karşı da etkili olduğu bildirilmiştir. Türkiyede parenteral müstahzarı pazarlanmamıştır. Melperon, seyrek olarak bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal yan tesirler, başağrısı, iştah azalması ve sedasyon yapabilir. Kemik iliği üzerinde depresan etkisi yoktur. Predispozisyonu olan hastalarda tromboz oluşumunu kolaylaştırabilir.

IV. DİĞER NÖROLEPTİKLER

Bunların bir bölümü, atipik nöroleptikler olan klozapin ve klozapin benzeri yeni ilaçlar olan risperidon ve olanzapindir. Diğer bölümü tipik nöroleptikler olan pimozid, sulpirid, penfluridol ve molindon'dur

Pimozid

Difenilbütilpiperidin türevidir; yapıca butirofenonlara benzer. Farmakolojik özellikleri yönünden fenotiazinlere ve butirofenonlara benzer. Beyinde dopaminerjik reseptörleri noradrenerjik reseptörlere oranla çok daha selektif bir şekilde bloke eder Fenotiazinlere oranla daha az sedasyon ve daha az ekstrapiramidal yan tesir yapar. Pimozid ve yapıca benzeri olan penfluridolun, şizofrenin negatif semptomlarını klozapin ve benzerleri hariç diğer ilaçlara göre daha iyi bir şekilde düzelttiği saptanmış ve bu durumun bu ilaçların kalsiyum antagonisti etkisi ile ilişkili olduğu varsayım olarak ileri sürülmüştür. Antidopaminerjik etkisi ile şizofreninin pozitif semptomlarını da düzeltir. Klorpromazin gibi hepatit yapabilir. Diğer ilaçlardan farklı olarak glukozüri oluşturabildiği bildirilmiştir.

Mide-barsak kanalından kısmen absorpsiyona uğrar ve biyoyararlanımı bireyler arasında geniş değişkenlik gösterir. En fazla biyoyararlanım gösterenle, en az gösteren arasındaki oranın 13'e kadar çıkabildiği saptanmıştır. Bu nedenle bazı hastalarda dozunu yükseltmek gerekebilir. Ayrıca bu durum, pimozidin ajitasyonlu hastalarda veya manik reaksiyonda fazla etkili olamadığını ileri süren ve yanlış olduğu daha sonra anlaşılan iddiaları da açıklayabilir. Absorpsiyonu yavaş olduğu için ağızdan alındıktan sonra plazma düzeyi doruk değere yaklaşık 8 saatte erişir. Eliminasyon yarılanma ömrü 53 saat kadardır.

Pimozid şizofreni hastalarında başlangıçta ağızdan günde 4-6 mg uygulanır. Alınan yanıta göre günlük doz 32 mg'a kadar artırılabilir. Mutad doz aralığı 2-20 mg'dir. İdame dozu günde 4-6 mg'dır. Tek semptomlu hipokondriyakal psikozda ve paranoid psikozda günde 4-16 mg doz aralığında kullanılır. Etki süresi uzun olduğu için ve daha fazla etkinlik göstermesi olası olduğu için günlük doz bir kezde verilir. Hergün yerine haftada 4 gün verilmek suretiyle de uygulanabilir. Pimozid parenteral kullanılmaz. Kalpte QT intervalini uzattığı için, aynı etkiyi gösteren diğer ilaçlarla tehlikeli ventriküler

aritmileri tetikleyebilen etkileşmelere neden olabilir. Tedaviye başlamadan önce EKG incelemesi tavsiye edilir.

Sulpirid

Sübstitüe benzamid türevi nöroleptiklerin ilk bulunanıdır. D_2 reseptörlere karşı afinitesi haloperidol ve klorpromazininkinden azdır ve D_3 ve D_4'lere olan afinitesine eşittir. Klasik nöroleptiklerin etkilediği α-noradrenerjik, serotonerjik ($5\text{-}HT_2$), histaminerjik (H_1), kolinerjik ve D_1 reseptörleri pek etkilemez. Özellikle presinaptik D_2 reseptörlerine bağlandığı bulunmuştur. Ufak dozda verildiğinde apomorfin ve diğer dopaminerjik agonistlerin sıçanlarda yaptığı lokomosyon (hareket) artmasını antagonize eder, stereotipik davranışa dokunmaz; orta dozlarda dopamin agonistlerinin sözü edilen son etkisini de antagonize eder. Çok yüksek dozlarda bile katalepsi yapmaz veya atipik katalepsi yapar. Oysaki klasik nöroleptikler (haloperidol dahil) yukarıda sayılan üç çeşit etkiyi aynı doz düzeyinde oluşturur. Ayrıca sulpirid amfetamin'in yaptığı stereotipiyi düzeltmez, aksine daha artırır. Sulpiridin uzun süre uygulanması deney hayvanlarında D_1 reseptörlerin (fakat D_2'lerin değil) sayısını artırır; klasik nöroleptikler ise uzun süreli uygulamada bunun tersini yaparlar. Bir varsayıma göre, D_1 reseptör sıklığının artması nöroleptik ilacın tardif diskinezi oluşturmasını engeller.

Sulpiridin klinik yönden **üstünlük sayılan özellikleri,** antipsikotik etkisine ilave olarak belirgin **antiotistik ve antidepresan etkinlik** göstermesi, atipik nöroleptikler kadar olmasa bile negatif semptomlara karşı da etkili olabilmesi, otonomik yan tesirlerinin belirgin olmaması ve oldukça seyrek tardif diskinezi yapmasıdır. Düşük dozda hafif depresyon olgularının tedavisinde kullanılabilir. Parkinsonizm ve akatisia gibi ekstrapiramidal bozuklukları da daha seyrek oluşturur. Sulpiridin belirgin antiemetik ve antivertigo etkisi vardır.

Şizofreni tedavisinde başlangıçta günlük dozu 600-800 mg'dır ve ağızdan iki kezde uygulanır; daha sonra günlük doz pozitif semptomları ağır basan rezistan olgularda 2.4 g'a kadar artırılabilir. İdame dozu ağızdan günde 400-800 mg'dır. D_2 reseptör blokajına bağlı endokrin yan tesirleri oluşturabilir. Kan basıncını yükseltme eğilimi nedeniyle hipertansiyonlularda kullanılmamalıdır. Gebelerde ve böbrek yetmezliğinde de kontrindikedir.

Atipik nöroleptikler

Klasik nöroleptik ilaçların ekstrapiramidal sistem ve/veya otonomik sinir sistemi ile ilgili yan tesirlerini ve sedatif etkilerini azaltmak amacıyla son 15 yıl içinde yapılan çalışmalar sırasında aşağıdaki iki özelliğe sahip yeni ilaçlar geliştirilmiştir: (i) **Dopamin D_2 reseptörlerine ileri derecede selektif ilaçlar :** Bunların tipik örnekleri sulpirid, remoksiprid ve raklopiriddir. Bu üç ilacın ortak özelliği sübstitüe **benzamid türevi** olmalarıdır. Halen sulpirid klinik uygulamaya girmiştir; diğer ikisi deneme dönemindedir. Raklopirid gravimetrik etki gücü en yüksek olan türevdir. Diğer nöroleptiklerden D_2 reseptörlerine selektif olmaları yönünden benzamidlere yaklaşan ilaçlar pimozid ve haloperidol ile onların yapıca benzerleridir. Terapötik etki profilleri bakımından klasik nöroleptiklerle atipik olanlar arasında yer alırlar, fakat **atipik nöroleptik sayılmazlar.** $5\text{-}HT_2$ reseptör antagonisti etkileri yoktur veya göreceli olarak belirgin değildir. (ii) **D_2 reseptörler üzerinden oluşan antidopaminerjik etkinliği azaltılmış ve antiserotonerjik (serotonin $5\text{-}HT_2$ reseptör blokörü) etkinliği artırılmış atipik nöroleptik ilaçlar :** Bunlardan ilk bulunanlar, dibenzodiazepin türevi olan klozapin ile olanzapin ve risperidondur. Bu ilaçların tipik nöroleptiklerinkine eşit klinik antipsikotik etkisi yanında, anksiyolitik etkileri de vardır; ayrıca, tardif diskinezi yapma potansiyelleri çok düşüktür. Bu üç ilaç standart nöroleptik ilaçlara refrakter olan ve şizofrenik hastaların % 20'sini teşkil eden **negatif semptomlu (tip II) hastalar**da da etkili olabilirler. Sıçanlarda yapılan deneylerde, klozapinin tipik nöroleptiklerin aksine, amfetamine bağlı stereotipik davranış gibi ekstrapiramidal dopaminerjik stimülasyona bağlı yanıtları zayıf derecede bloke ettiği, yüksek dozlar hariç katalepsi oluşturmadığı, uzun süre verilişte bazal gangliyonlarda dopaminerjik reseptörlerde supersensitivite oluşturmadığı, ön hipofizden prolaktin salgılanmasını pek artırmadığı, fakat ACTH ve ona bağlı kortikosteron salgılanmasında uzun süreli artma yaptığı ve konvülsan etkenlere karşı konvülsiyon eşiğini azaltmayıp yükselttiği bulunmuştur. Nigrostriatal alandaki dopaminerjik reseptörlerden ziyade, mezorkortikolimbik dopaminerjik alandaki reseptörleri bloke eder. Klozapin daha çok limbik sistemde yerleşmiş olan dopamin D_4 reseptörlerine yüksek afinite gösterir. Ayrıca klozapin, olanzapin ve risperidon, güçlü $5\text{-}HT_2$ reseptör ve muskarinik reseptör blokörüdürler. Klasik nöroleptiklerden, düşük derecede ekstrapiramidal bozukluk yapması ile ayrılan tioridazin de bu temel özelliğe sahiptir. Klozapin aynı zamanda güçlü bir α_2-adrenerjik reseptör blokörüdür ve uzun süre verilmesi beyinde bu reseptörlerin upregulation'una neden olur. Nöroleptik ilaçlara α_2- reseptörlerin oldukça selektif blokörü olan idaksozan'in eklenmesinin antişizofrenik etkiyi artırdığı saptanmıştır (Pickar ve diğ., 1994).

Tipik nöroleptiklerinkinden farklı olan, yukarıda sayılan temel özellikleri gösteren ilaçlara **atipik antipsikotikler** de denilir. Bunlardan **klozapin, olanzapin ve risperidon**'un farmakolojik özellikleri aşağıda belirtilmiştir. Bu ilaçlar bazal gangliyonlardan çok, limbik sistem nö-

TABLO 62.3
Nöroleptik ilaçların terapötik eşdeğer dozları ile üç yan tesir yönünden bireysel olarak karşılaştırılmaları[1]

İlaç	Günlük doz (oral, mg)	Sedasyon	Otonomik/hipotansif	Ekstrapiramidal
Fenotiazinler:				
Klorpromazin	200-800	+++	+++	++
Trifluoperazin	5-20	++	+	+++
Flufenazin hkl	2-20	+	+	+++
Tioridazin	150-600	+++	+++	+
Butirofenonlar:				
Haloperidol	2-15	+	+	+++
Difenilbutilpiperidinler:				
Pimozid	2-20	+	+	++
Atipikler:				
Klozapin	25-450	+++	+++	0
Risperidon	2-8	++	+++	++
Olanzapin	5-20	+	++	+
Ketiapin	300-500	+++	++	0

1. AMA 1986 ve Baldessarini ve Tarazi, 2001'den değiştirilerek alınmıştır.

ronlarında bulunan D_3 ve D_4 reseptörlere karşı D_2 reseptörlere göre daha fazla afinite gösterirler; onları daha güçlü bir şekilde bloke ederler (bak. s. 870-71). **Diğer atipik nöroleptikler** arasında **amisulpirid, ketiapin, zotepin** ve **sertindol** bulunur.

Klozapin: Benzepin türevi bir nöroleptiktir. Hastalarda yapılan in vivo radyoligand bağlama deneylerinde diğer ilaçlara göre daha az D_2 reseptör blokajı yapmasına karşın, daha fazla antipsikotik etki yaptığı saptanmıştır. Hafif tremor ve hipersalivasyon dışında, belirgin derecede ekstrapiramidal yan tesir yapmamasıyla diğer nöroleptiklerin çoğundan ayrılır; Parkinsonizm ve tardif diskinezi yapmaz. D_2 reseptör afinitesinin düşüklüğü nedeniyle deney hayvanlarında belirgin bir katalepsi yapmaz. İlginç olarak tardif diskineziyi ve Parkinson hastalarındaki tremoru düzeltilebilir. Amfetaminlerin yaptığı stereotipiyi antagonize etmez; aksine onu artırabilir. Uzun süre uygulandığı zaman beyinde D_1 ve D_2 reseptörlerin sayısı üzerinde yaptığı değişme bakımından sulpirid'e benzer. α_1 ve α_2-adrenerjik ve serotonin $5HT_{2A}$ ve $5HT_{2C}$ reseptörleri ve muskarinik asetilkolin reseptörleri üzerinde güçlü blokör etkisi vardır. Histamin H_1 ve H_3 reseptörlerini de bloke eder. Hastalar üzerinde yapılan PET incelemeleri ile terapötik dozlarda beyinde D_2 reseptörlerin ortalama %40-50'sini işgal ettiği halde, $5\text{-}HT_2$ reseptörlerin %70-90'ını işgal ettiği gösterilmiştir.

Klozapin'in terapötik bakımdan kendine **üstünlük** sağlayan özelliklerinden biri, şizofreninin pozitif semptomlarına karşı olduğu kadar negatif semptomlarına karşı da etkili olması ve diğeri, tipik ilaçlara dirençli şizofreni olgularının % 30-60 kadarında etkili olmasıdır.

Şizofreni tedavisi için ağızdan ilk gün günde 12.5-25 mg verilir; ikinci gün günlük doz 25-50 mg'a çıkarılır. Hasta gözetim altında tutularak günlük doz giderek mutad günlük doz aralığı olan 200-450 mg'a çıkarılır (maksimum 900 mg). Hipertermi ve görece sık agranülositoz yapması, klozapin'in kullanılışını diğer ilaçlara dirençli olgulara kısıtlar. Günlük dozu 60 mg'ı geçerse alanların % 5'inde epileptik tutarıklar yapar. Bazı ülkelerde kullanılması yasaklanmıştır. A.B.D.de ve İngiltere'de 1960'larda pazarlanmış, fakat yaklaşık 10 yıl sonra görece sık agranülositoz yapması nedeniyle yasaklanmıştır; bu yasak daha sonra kaldırılmıştır. Diğer ilaçlara yanıt vermeyen şizofreniklerdeki başarısı nedeniyle Türkiye'de ve A.B.D'de özel bir kan tablosu izleme yaklaşımı uygulanarak bu nitelikteki şizofreni olgularında kullanılır. Hastada ilk 18 hafta boyunca her hafta, sonra ayda bir lökosit sayımı yapılmalıdır. Görece sık görülen diğer yan tesirler, sedasyon, güçsüzlük, hipotansiyon, hipersalivasyon, baş dönmesi ve diyaredir. Taşikardi ve konvülsiyon yapabilir. Tipik ilaçların aksine plazma prolaktin düzeyinde belirgin bir artma yapmaz. Kontipasyonu olanlarda barsak tıkanması yapabilme riski vardır.

Risperidon: Farmakolojik etki kalıbı ve çeşitli nöronal reseptörlere karşı afinite profili bakımından klozapin'e benzer. Kimyaca benzizoksazol türevidir. Dopamin reseptör türlerini bloke etme kalıbı klozapininkine benzer ve klozapin'in bloke ettiği diğer nöromediyatör reseptörlerini (muskarinik reseptörler hariç) güçlü şekilde bloke eder. Serotonin $5\text{-}HT_2$ reseptörlerine olan afinitesi, D_2 reseptörlerine olandan fazladır. Mide-barsak kanalından çabuk ve büyük ölçüde absorbe edilir. Karaciğerde kısmen, kendisi gibi aktif olan 9-hidroksirisperidon'a dönüşür. Bu dönüşümü yapan enzim genetik polimorfizm gösterir. Adıgeçen metabolitin eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (27 saat) ve böbreklerden elimine edilir. Klozapin gibi, şizofreninin negatif semptomları üzerindeki düzeltici etkinliği, haloperidol ve diğer klasik nöroleptiklere göre fazladır. Klozapinden farklı olarak, tedaviye-rezistan olgulara karşı etkinliği kanıtlanmamıştır. Şizofrenililerde, depresyon ve anksiyeteyi de düzeltir. Ağız yolundan günde 2-8 mg alınır (maksimum 16 mg). Klozapin gibi, ekstrapiramidal yan tesir yapmaz veya çok az yapar; ondan farklı olarak agranülositoz ve diğer hematolojik bozukluklara neden olmaz; plazma prolaktin düzeyini yükseltmez. Sedatif etkisi haloperidolunkinden azdır. Alfa-adrenerjik reseptörleri antagonize ettiği için postüral hipotansiyon yapar. Başlangıçta belirgin bir hipotansiyonu önlemek için ilk gün 1 mg, 2.gün 2 mg ve 3. gün 3 mg verilmesi tavsiye edilir. Görece pahalı bir ilaçtır.

Olanzapin: Benzepin türevi bir atipik nöroleptiktir. Dopamin D_4 reseptörleri ile serotonin $5\text{-}HT_{2A}$ reseptörleri üzerinde yüksek afiniteli antagonistik etkinlik gösterir. Bu bakımdan ve davranışsal ve elektrofizyolojik testlerdeki etkinliği bakımından klozapin'e benzer. Asetilkolin (muskarinik), noradrenalin (α_1) ve histamin (H_1) reseptörlerini de güçlü bir şekilde bloke eder. Antimuskarinik etkinliği risperidonunkinden daha fazladır; bu özelliği ekstrapiramidal yan tesir riskini azaltır. Eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (21-54 saat). Klinik denemelerde ekstrapiramidal yan tesir yapma potansiyelinin düşük olduğu ve şizofreninin hem pozitif ve hem de negatif semptomlarını düzelttiği saptanmıştır. Bu bakımdan da klozapine benzer. Günde bir kez ağızdan 5-20 mg dozunda verilir. Başlıca yan tesirleri uyuşukluk, kilo alma, başdönmesi ve akatisiadır. EKG'de QTc uzaması yapabilir (özellikle yaşlılarda).

Ketiapin: Farmakolojik etki profili klozapininkine yakından benzer. Kısa etki sürelidir. Eliminasyon yarılanma ömrü 6 saattir. Mutad günlük dozu ağızdan 300-500 mg'dır. Klozapinden önemli bir farkı hafif sedatif ve hafif hipotansif etki yapmasıdır. Onun gibi, ekstrapiramidal etki yapmaz.

Zotepin ve sertindol: Antipsikotik etki kalıpları klozapininkine benzer. Kalpte QT_c aralığını uzatma potansiyelleri vardır. Bu etki sertindolda belirgindir ve kullanımdan kaldırılmıştır.

NÖROLEPTİKLERİN YAN TESİRLERİ

Temel farmakolojik etkilerinin uzantısı veya şiddetlenmiş şekli olarak kabul edilen ekstrapiramidal ve endokrin yan tesirler genellikle nöroleptiklerin hepsinde (atipik olanlar hariç) az veya çok görülür. Diğerleri alt-gruplara özgü yan tesirlerdir ve daha seyrek ortaya çıkarlar.

1. Ekstrapiramidal yan tesirler: Bazal gangliyonların D_2 reseptörlerinin blokajına bağlı **nörolojik yan tesirler**dir. Antidopaminerjik etkinliği güçlü (mg dozu ufak) ve antikolinerjik etkinliği düşük ilaçlarla daha belirgin olarak meydana gelirler. Piperazinli fenotiazinler, butirofenonlar, molindon, tiotiksen ve loksapin alanlarda sık görülürler. Tioridazin, sulpirid, melperon ve atipik nöroleptikler (risperidon, olanzapin ve klozapin gibi) ile en az görülürler. Fenotiazinlerin üç alt- grubunun kendi aralarında ve butirofenonlarla ekstrapiramidal ve diğer bazı yan tesirler bakımından karşılaştırılması Tablo 62.2 ve 62.3'te gösterilmiştir. Çeşitli niteliklerine göre **dört türlü ekstrapiramidal yan tesir** ayırt edilir:

(i) Akut distonik reaksiyonlar: Tedaviye başlandıktan sonra birkaç saat içinde oluşabileceleri gibi birkaç gün veya hafta içinde de oluşabilirler. Çocuklarda ve 25 yaşından küçük gençlerde yaşlılara oranla daha sık görülürler. Göz, dil, yüz, ağız, boyun ve sırt kaslarında devamlı kas spazmı oluşur. Buna bağlı olarak spastik tortikolis, boyunda hiperekstansiyon (opistotonus), perioral spazm, dilin ağızdan dışarı fırlaması, mandibüler tik, okülojirik kriz, disfazi, disfaji ve nadiren laringospazm oluşur. Spastik belirtilerle birlikte hiperhidroz, solukluk ve belirgin anksiyete oluşabilir. Benztropin, biperiden, triheksifenidil veya difenhidramin gibi **santral antikolinerjik nitelikli antiparkinson ilaçlarla** bu belirtiler düzeltilebilir; bu ilaçlar aşırı reaksiyonlarda parenteral uygulanırlar. Reversibl reaksiyonlardır, dozun azaltılması ile hafiflerler; ilaç kesilince geçerler. Akut ekstrapiramidal reaksiyonların ortaya çıkması için bazal gangliyonlardaki D_2-benzeri reseptörlerin en az %75'inin nöroleptik ilaç molekülleri tarafından işgalinin gerektiği hastalarda yapılan pozitron emisyon tomografisi ile gösterilmiştir.

(ii) Akatisia: Yukarıdaki reaksiyonlara oranla, tedavi sırasında daha geç (birkaç haftalık veya aylık bir tedaviden sonra) ortaya çıkar. Hastada aşırı hareketlilik ve yerinde duramama hali ile kendini gösterir. Hasta, oturduğu zaman bile devamlı bacaklarını oynatır ve gövdesini sallar. Psikotik ajitasyonla karıştırılabilir ve yanlış olarak psikoz belirtilerinin şiddetlendiği izlenimi verir. Doz artırıldığında akatisia daha da artar; psikotik ajitasyon ise hafifler. Akatisianın ortadan kaldırılması için mümkünse nöroleptiğin dozu azaltılır ve benzodiazepin türevi bir hipnosedatif verilmeye başlanır. Benztropin ve diğer santral antikolinerjik ilaçlar pek etkili değildirler. Akatisia'nın çocuklardaki hiperaktivite sendromunun analoğu olduğu ileri sürülmüşse de, bu sendromu düzelten amfetaminler akatisia'ya iyi gelmez. Düşük dozda oral propranolol ile (günde 10-60 mg) iyi sonuç alınmıştır. Benzodiazepinler kullanılabilir.

Akatisia'nın, nöroleptik ilaçlar tarafından bazal gangliyonlar dışında kalan yerlerdeki (mezokortikal sistemdekiler gibi) dopamin reseptörlerinin blokajına bağlı olduğuna inanılmaktadır.

(iii) Parkinsonizm: Akatisia gibi genellikle birkaç haftalık veya birkaç aylık bir tedaviden sonra ortaya çıkar. Tremor, rijidite, bradikinezi, postür bozukluğu, maske yüz, yürüme bozukluğu ve hipersalivasyon gibi belirtilerle kendini gösterir. Giderilmesi için doz azaltılır; bu mümkün değilse biperiden veya benzerleri ya da amantadin verilmeye başlanır. İlacı kestikten sonra kaybolması ise 1-1.5 yılı alabilir.

(iv) Tardif diskinezi: Yukarıdakilere göre çok uzun (en az 3-6 ay) süren tedaviden sonra ortaya çıkan ciddi bir ekstrapiramidal komplikasyondur. Bir yıl veya daha uzun devamlı nöroleptik alan hastaların % 10-20'sinde oluştuğu bildirilmiştir. Görece geç olarak ortaya çıkmasına karşın, tardif diskinezi ile tedavinin uzunluğu arasında açık bir ilişki yoktur. Akut distonik reaksiyonlar ve akatisia ilacı kestikten sonra kısa zamanda kaybolduğu halde tardif diskinezi belirtilerinin (orofasiyal diskinezi dahil) kaybolması, özellikle yaşlılarda, uzun zaman alır; bazen de devamlı kalır.

Oluşmasında bazal gangliyonlardaki D_2 tipi postsinaptik dopamin reseptörlerinin dansitesinin artması (upregulation) ve nörotransmiter dopamine karşı aşırı-duyarlık gelişmesi rol oynar. D_1 ve D_2 reseptörler arasındaki denge bozulmuştur. Aşırı dopaminerjik etkinlik oluşması sonucu bazal gangliyonlarda kolinerjik ara-nöronlar aşırı derecede inhibe edilmiş durumdadır ve GABAerjik nöronların dopaminerjik nöronlar üzerindeki inhibitör etkinliğinde, göreceli bir yetersizlik ortaya çıkmıştır; tardif diskinezide BOS'te GABA düzeyinin azaldığı bulunmuştur. Bu temel özelliklerine bakarak tardif diskinezinin, ilaca bağlı **Parkinson sendromunun tersi** veya özel deyimiyle aynadaki görüntüsü olduğu söylenebilir. Antikolinerjik ilaçlar, Parkinson belirtilerini düzelttikleri halde, tardif diskineziyi kötüleştirirler. Nöroleptik ilaç dozunun azaltılması tardif diskinezi belirtilerini artırır. İlacın kesilmesi tardif diskineziye neden olabilir; **buna kesilme tardif diskinezisi** (withdrawal tardive dyskinesia) adı verilir. Tardif diskinezi, yukarıda belirtildiği gibi, kalıcı (irreversibl) olabilir. Klozapin ve benzerleri gibi daha çok mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik D_3 ve/veya D_4 reseptörleri etkileyen, nigrostriatal dopaminerjik sisteme pek dokunmayan atipik nöroleptiklerin tardif diskinezi belirtilerini kısmen düzeltebildikleri ve bu ilaçlarla yapılan uzun süreli uygulama sırasında diğer nöroleptiklere göre daha seyrek tardif diskinezi oluştuğu veya hiç oluşmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle nigrostriatal sisteme dokunmayan, diğer iki dopaminerjik sistemi etkileyen selektif ilaçların geliştirilmesine çalışılmaktadır. Ancak tardif diskinezinin, nigrostiriatal sistemde D_2 reseptör upregulation'u yani denervasyon aşırı duyarlığına benzer bir durum oluşmasına bağlı olması hipotezinin bazı zayıf noktaları vardır; şöyle ki böyle bir durumun kronik antagonist uygulanması ile pek çok hastada meydana gelmesi beklendiği halde, tardif diskinezi az sayıda hastada ortaya çıkar. Alternatif hipoteze göre tardif diskinezi oluşmasında bazal gangliyonlarda D_2 reseptör sıklığında mutlak bir artmadan ziyade D_1 ve D_2 reseptörler arasındaki dengenin bozulması rol oynar.

Tedavi uzadıkça ve dolayısıyla alınan toplam doz arttıkça tardif diskinezinin ortaya çıkma olasılığı artar. Birden ortaya çıkan, ilaç kesilmesine bağlı olan hariç tardif diskinezi sinsi bir şekilde başlar. Başlangıçta olguların çoğunda **bukolingomastikatuvar sendrom** denilen yüz, dil, dudak ve mandibula kaslarında diskinezi ve tiklerle karakterize bir klinik durum ortaya çıkar (yüzde tikler, oynamalar, göz kırpma, ağızda çiğneme, büzme hareketleri, şapırtı, dilin dışarı fırlaması veya yanağı kabartması, titremesi, vb. gibi). Bu belirtiler sürekli veya intermitent olabilir. Daha sonra boyun, gövde, ekstremiteler ve parmakları ilgilendiren koreoatetoid hareketler ve distoniler (tortikolis, retrokolis, elde hap yapma hareketi, ayak bileği fleksiyonu ve ayağı yere vurma vb. gibi) görülür. Tardif diskinezi; şizofreniklerin stereotipik hareketleri, ileri yaşta veya demensiya halinde görülen spontan oral diskineziler, Huntington hastalığı vb. birçok nörolojik sendromu taklit eder ve hekim için zor bir ayırıcı tanı sorunu yaratır.

Aşağıdaki faktörlerin tardif diskinezinin sıklık ve/veya şiddetini artırdığı saptanmıştır: (i) **Yaş ve seks:** 60 yaşın yukarısındakilerde daha sık görülür; bu ilişkide yaşlılarda beyinde ve özellikle nigrostiriatal sistemde doğal olarak dejeneratif değişiklikler oluşmasının katkısı bulunabilir. Kadınlarda, erkeklerden daha sık görülür. Gençlerde ilaca devam edilmesine karşın, spontan remisyon olasılığı yüksektir. (ii) **Erken reaksiyonların niteliği:** Tedavinin başlangıç döneminde parkinsonizm, akut akatisia veya akut distoni gösterenlerde, ileride tardif diskinezi olasılığı artar. (iii) **Hastalığın tipi:** Negatif semptomların egemen olduğu veya organik beyin zedelenmesi ya da kognitif bozukluklara yorulabilecek (atfedilebilecek) belirtilerin bulunduğu şizofrenililer ve ünipolar veya bipolar afektif hastalığı olan hastalar daha fazla risk altındadırlar. (iv) **Uygulama biçimi veya birlikte kullanılan ilaçlar:** Nöroleptik ilaç dozunun yüksek olması veya ilacın intermitent (kesintili) olarak uygulanması riski artırabilir. Birlikte antikolinerjik ilaç kullanılması mevcut tardif diskineziyi artırır; fakat uzun süre antikolinerjik ilaç kullanılmasının tardif diskinezi gelişme olasılığını artırdığını gösteren inandırıcı bir kanıt yoktur.

Şizofreninin nöroleptiklerle tedavisinde, başka bir seçenek olmadığı için kaçınılmaz bir yan tesirdir. Henüz başarılı bir tedavi yöntemi olmadığı için profilaksisi önemlidir. Tedavisi için kolinerjik etkinliği artıran ilaçlar

(kolin, lesitin ve fizostigmin gibi), kalsiyum kanal blokörleri (verapamil ve diltiazem gibi), ve GABAerjik etkinliği artıran ilaçlar (kas gevşetici olarak kullanılan benzodiazepinler, valproik asid ve baklofen gibi) denenmektedir. Benzodiazepinlerle genellikle yeterli sonuç alınamamıştır. Kalsiyum kanal blokörleri ve E vitamini tedavisi ile kısmen başarılı sonuç alındığı bildirilmiş, fakat plasebo kontrollu incelemeler yapılmamıştır. E vitamini tedavisi, nöroleptiklerin beyinde aktif oksijen radikallerinin oluşumunu artırarak tardif diskineziye neden oldukları varsayımına dayanır. Ağır olgularda, yan tesiri fazla bir ilaç olan tetrabenazin denenebilir fakat terapötik etkisine zamanla tolerans gelişir; bu olgularda diğer seçenek klozapindir. Nöroleptiklerin antidopaminerjik etkinliğini artıran bir ilaç olan lityumun, onların azaltılmış dozu ile kombinasyonu da deneme dönemindedir. **Önlenilmesi için**, nöroleptiklerin psikoz tedavisinde uzun süre kullanılmalarından mümkün olduğu kadar kaçınmak, tedavi sırasında onları daima minumum etkin dozda kullanmak ve başka alternatif ilaçlarla tedavi yapılabilen durumlarda (afektif hastalıklar gibi) uzun süreli tedavi için nöroleptikleri kullanmamak tavsiye edilir. İlacın tedavi sırasında kısa süre kesilmesi tardif diskinezinin erken dönemde farkına varılmasına ve önlem alınmasına olanak verir.

2. Sedasyon: Alifatik veya piperidinli fenotiazinler ve loksapin ile sık görülür. Bu durum, ilaçların SSS'de nöroleptik etkileri yanında spesifik olmayan depresyon yapmalarına bağlıdır. Bazen somnolens derecesinde olur. Genellikle sedasyona karşı tolerans gelişir; tedavi sırasında şiddeti giderek azalır. Bu yan tesiri yapan ilaçların (klorpromazin gibi) gece yatarken tez dozda alınması veya günde iki kez kullanılmaları gerekiyorsa, dozun 2/3'ünün gece yatarken verilmesi tavsiye edilir.

3. Otonomik yan tesirler: Alfatik ve piperidinli fenotiazinler, klorprotiksen ve klozapin belirgin α-adrenerjik reseptör bloke edici etkinlik gösterirler. Buna bağlı olarak sık bir şekilde (özellikle yaşlı hastalarda) ortostatik hipotansiyon oluştururlar. Bu tesir daha ziyade, parenteral ilaç alanlarda belirgindir; bundan dolayı parenteral ilaç uygulanan hastaların injeksiyondan sonra bir saat kadar yatar durumda kalmaları tavsiye edilir. Koroner veya beyin damarlarında yetmezlik olan hastalarda hipotansiyon, komplikasyona neden olabilir. Kan basıncı fazla düşmüşse yükseltmek için noradrenalin, metoksamin veya fenilefrin gibi alfa-mimetik sempatomimetik ilaçlar kullanılır; adrenalin kullanılmaz. Adrenalin, serbest kalan beta-mimetik vazodilatör etkisi nedeniyle, fenotiazin alanlarda kan basıncını yükseltemez, düşürür (adrenalin etkisinin tersine çevrilmesi olayı, bak. 74. Konu). Ortostatik hipotansiyona bağlı olarak, ayaktaki hastalarda bayılma meydana gelebilir. İlacın vazodilatör etkisinden dolayı burun tıkanıklığı olabilir.

Bazı nöroleptiklerin (alifatik ve piperidinli fenotiazinler gibi) belirgin antikolinerjik etkinlikleri vardır. Buna bağlı olarak ağız ve boğaz kuruluğu, konstipasyon, midriyazis, görme bulanıklığı, taşikardi, palpitasyon, idrar retansiyonu ve ileus yapabilirler.

4. Seksüel disfonksiyon: Alfa-adrenerjik reseptör blokajı yapan nöroleptikler erkeklerde ejakülasyonu inhibe ederler. Özellikle tioridazin alanlarda daha sık görülür. Sekonder olarak impotens gelişebilir. Bunda ilaçların yaptığı hormonal bozukluğun da katkısı olur.

5. Nöroendokrin yan tesirler: Nöroleptik ilaçlar hipotalamik dopaminerjik sistem üzerine olan D_2 antagonisti etkileriyle gonadotropinlerin ve diğer seks hormonlarının salgılanmasındaki dengeyi bozabilirler. Erkeklerde bu nedenle de ereksiyon ve ejakülasyonu bozabilirler.

Ayrıca prolaktin salgılanmasını artırırlar. Bu nedenle kadınlarda ovulasyonda gecikme, amenoreye kadar varabilen menstrüasyon bozuklukları, memelerde angorjman ve galaktore oluşturabilirler. Hiperprolaktinemi yapıcı etkiye karşı tolerans pek gelişmez. Bu etki küçük dozlarda da olur. Atipik nöroleptiklerden klozapin ve olanzapin ile düşük derecede olur. Erkeklerde hiperprolaktinemiye bağlı jinekomasti, ödem, kilo artması ve libido kaybı yapabilirler. Hiperprolaktinemi nedeniyle rodentlerde meme tümörü oluşumunu teşvik ettikleri gösterilmiştir; ancak insanlarda uzun süre nöroleptik ilaç kullanılmasının meme tümörü insidensini artırdığı görülmemiştir. Büyüme hormonu ve ACTH salgılanmasını da azaltırlar; bu hafif derecede olur.

6. Vücut ağırlığında artma: Nöroleptikler iştahı artırmalarına bağlı olarak besin alımını artırırlar ve bunun sonucu olarak, uzun süre alındıklarında vücut ağırlığında artma yaparlar (özellikle klozapin ve fenotiazinleri alanlarda).

7. İlaç kesilmesi sendromu: Her ne kadar nöroleptik ilaçlar fiziksel bağımlılık yapmazlarsa da onların uzun süre kullanılması bazı nöronlarda adaptif değişikliklere neden olabilir. Bundan dolayı uzun bir tedaviden sonra nöroleptik ilaçların (özellikle antikolinerjik etkinliği fazla olanların) birden kesilmesi bulantı-kusma, başağrısı, huzursuzluk, uykusuzluk ve terleme gibi belirtilere neden olabilir. Bu belirtiler ilaca son verdikten 2-3 gün sonra başlarlar. Sendromun önlenilmesi için ilacın mümkün olan durumlarda 1-2 hafta boyunca dozu giderek azaltmak suretiyle kesilmesi gerekir. Söz konusu durum bir **kolinerjik rebound sendrom** olarak kabul edilmektedir ve atropin veya benzeri santral etkili antikolinerjik ilaçlarla tedavi edilir.

8. Hepatotoksik etki: Klorpromazin ve benzeri alifatik fenotiazinler, olasılıkla alerjik bir mekanizmayla hastaların yaklaşık % 0.5'inde kolestatik sarılık oluşturabi-

lirler. Böyle bir yan tesir oluştuğunda, belirtilen yapı özelliğini göstermeyen bir nöroleptik ilaçla tedavi sürdürülür. Sarılık genellikle tedavinin ilk 4 haftası içinde ortaya çıkar.

9. Ciltte alerjik ve diğer reaksiyonlar: Ürtiker, makülopapüler ve peteşiyel döküntülere neden olurlar. Nadiren Stevens-Johnson sendromu oluştururlar. Klorpromazin ve benzeri alifatik fenotiazinler yüksek dozda verildiklerinde fotosensitizasyona bağlı olarak ciltte koyu renkli pigmentasyon yapabilirler.

10. Hematolojik bozukluklar: Diğer bazı ilaçlar gibi, nöroleptikler de (özellikle fenotiazinler) lökosit yapımını azaltarak lökopeni oluşturabilirler. Nadiren agranülositoz ve fatal aplastik anemi yaparlar. Klozapin görece sık bir şekilde agranülositoz yapar.

11. Gözle ilgili yan tesirleri: Nöroleptiklerle tedavi sırasında nadiren kornea ve lenste opasiteler ve konjonktival melanozis oluşabilir. Tioridazin pigmenter retinopati yapabilir ve bu, irreversibl görme bozukluğuna neden olabilir. Bundan dolayı tioridazin'in günde 800 mg'dan fazla kullanılması tavsiye edilmez.

12. Toksik psikoz: Nöroleptik ilaçlarla tedavi sırasında nadiren oluşabilir. Bunun ilacın antikolinerjik etkisine bağlı olması olasıdır; belirtiler atropin zehirlenmesindekilere (bak. 72. Konu) benzer. Hastalığın nüksettiği izlenimini vererek yanılmaya neden olabilir.

13. Konvülsiyon eğilimi: Nöroleptikler konvülsiyon eğilimini artırabilirler ve yüksek dozda konvülsiyon yapabilirler. Epilepsili hastalara verildiklerinde nöbetleri sıklaştırabilirler. Yeni atipik nöroleptikler olan risperidon ve remoksipirid'in konvülsan etkinliği yoktur veya çok azdır.

14. Kardiyotoksik etki: İlk olarak tioridazinin EKG'de QTc uzaması gibi hipokalemi sırasında görülenlere benzeyen değişmeler oluşturabildiği ve aritmi yapabildiği görülmüştür. Bunlar ilaç olarak potasyum verilerek düzeltilebilir. Tioridazin'in yaptığı bazı aritmiler verapamil gibi kalsiyum kanal blokörü ilaçların yaptığı aritmilere de benzer. Diğer fenotiazinlerin proaritmik etkinliği düşüktür; fakat potansiyel olarak vardır. Ketiapin, zotepin, sertindol ve olanzapin QTc aralığını, özellikle yaşlılarda uzatabilir. Pimozid de QT_c'yi uzatır. Myokard repolarizasyonunun bozulmasına bağlı olan bu durumun ventrikül aritmileri yapma potansiyeli vardır (bak. 41. Konu).

15. Nöroleptik malign sendromu: Fenotiazin türevleri ve butirofenonlarla nadiren (% 0.1'den az) oluşan bir sendromdur. Ateş, kaslarda rijidite ve akinezi, bilinç bulanıklığı ve otonomik instabilite belirtileri vardır; kas kaynaklı kreatin fosfokinaz düzeyi yükselmiştir. Ağır bir parkinsonizm tablosunu taklit eder. Fatal olabilir. Erken tanı konulup ilaç kesilmelidir. Mekanik soğutma, kas gevşeticiler (parenteral dantrolen ve diazepam) ve dopaminerjik agonistler (bromokriptin gibi) ile tedavi edilir.

16. Teratojenik etki: Nöroleptik ilaçlar plasentayı aşıp fötal dolaşma geçebilirler. Teratojenik etkileri olduğu görülmemiştir. Gene de gebe kadınlarda mutlaka gerekli ise verilmeli ve doğum eyleminden 1-2 hafta önce kesilmelidir. Emziren annenin sütünde bebeğe geçmeleri olasıdır.

İlaç etkileşmeleri: Nöroleptik ilaçlarla ilgili etkileşmelerden bazıları terapötik bakımdan yararlıdır. Bunlara örnek, nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan tesirlerinden bazılarını azaltan antiparkinson ilaçlar (biperiden, benztropin, triheksifenidil, difenhidramin ve amantadin gibi) ve nöroleptiklerin antidopaminerjik etkinliğini artıran lityum tuzlarıdır. Şizoafektif bozuklukta klorpromazin, mezoridazin ve tioridazin gibi antidepresan etki potansiyeli olan ilaçlarla tek başına yeterli yanıt alınmadı ise lityumla, veya trisiklik ve diğer antidepresanlarla kombine edilebilirler. Ancak adı geçen nöroleptiklerin, trisiklik antidepresanların antikolinerjik etkinliğini ve toksisitesini artırabilecekleri hatırda tutulmalıdır.

Nöroleptikler genel anesteziklerin santral depresan etkilerini artırırlar. Bu nedenle anesteziyolojide bunların kombinasyonundan yararlanılır. Diğer depresan ilaçlar olan hipnotiklerin, anksiyolitiklerin ve alkolün etkisi de nöroleptikler tarafından artırılır ve akut zehirlenme olasılığı artabilir. Alfa-reseptör blokör etkinliği fazla olan nöroleptikler, antihipertansif ilaçların hiportansif etkinliğini artırabilir.

Fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin bazı nöroleptikleri metabolize eden CYP3A4 ve CYP1A2 enzimlerini indükler. Selektif serotonin re-uptake inhibitörü antidepresan ilaçlar, haloperidol ve tioridazini yıkan CYP2D6'yı inhibe ederler. Lokal anesteziklerin konvülsiyon ve depresyon yapıcı etkilerinin artmasını önlemek için spinal ve epidural anesteziden uygun bir süre önce nöroleptik ilaçların kesilmesi tavsiye edilir; fazla ilaç kullanılmasını gerektiren diğer tür lokal anestezi uygulamalarında da aynı önlemin alınması uygun olur. Yukarıda EKG'de QT_c segmentini uzattığı belirtilen nöroleptiklerin, benzeri etki ya da hipokalemi yapan diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaları tehlikeli ventriküler aritmilere ve ölüme neden olabilir.

Tioridazin ve flufenazin gibi bazı nöroleptiklerin antipsikotik etkinliğinin bir anksiyolitik olan klordiazepoksid tarafından azaltıldığı görülmüştür. Amfetaminler de nöroleptiklerin şizofrenili hastalardaki yararlı etkilerini azaltırlar.

Nöroleptik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Farmakoloji Yönünden Şizofreni

Nöroleptik ilaçların en başta gelen kullanılış yerini oluşturan psikoz türü olması nedeniyle burada şizofreni

üzerinde durulmasında yarar görülmüştür. Şizofreni görece sık görülen ve sosyoekonomik sorun ve halk sağlığı sorunu yaratan bir psikiyatrik hastalıktır. Bu hastalığın diğer psikozlardan ayırt ettirici en belirgin özelliği genellikle **düşünme bozukluğu** ve **negatif semptomlar** göstermesidir. Düşünme bozukluğu; bilinç bulanıklığı, bellek ve oriyantasyon bozukluğu olmadan meydan gelir. Düşünme bozukluğu kendini gerçeğin belirgin derecede yanlış yorumlanması ve saptırılması şeklinde gösterir; bu durum bazen paranoid düşünme ve delüzyon derecesine kadar varabilir. Ancak sözkonusu özellik bile, diğer belirtiler gibi, şizofreni için patognomonik değildir. Bu nedenle şizofreni tanısı diğer olasılıkları (temporal lob epilepsisi, metabolik bozukluklar, psikotoksik madde ve ilaçlara ve benzeri organik nedenlere bağlı psikozlar, afektif hastalıklara eşlik eden psikotik belirtiler gibi) dışlama yaklaşımı ile konulur. Benzer psikozlar olan atipik, kısa reaktif, şizoafektif ve şizofreniform psikozlardan ayırt edilmelidir. Doğru bir tanı elverdiğince başarılı bir tedavinin temelidir.

Şizofreni, ileri derecede anksiyete, düzensiz davranış ve ağır psikotik semptomların eşlik ettiği nöbetler ve onları izleyen durgunluk dönemleri şeklinde kronik bir seyir gösterir. Yukarıda belirtilen başlıca belirtiler yanında çevreden kopma, kendini ihmal etme, afektif reaksiyonlarda küntleşme veya duruma uygunsuzluk, uygun kavram veya dış uyarıları uygunsuzundan ayırmada güçlük gibi belirtiler de bulunur. Genellikle geç adolesans ve erken erişkinlik döneminde başlar. Ailesel predispozisyon hastalığın ortaya çıkmasında rol oynar.

Şizofreni'nin çeşitli tipleri veya alt-grupları vardır. Bunlara bakarak şizofreninin tek bir klinik antite olduğunu söylemek zordur. Bu hastalığın gerçekte tek bir hastalık değil farklı nedenlerden ileri gelen, fakat klinik özellikleri bakımından birbirine benzeyen hastalıklardan oluşan bir hastalık grubu olduğu ileri sürülmüştür. İlaçlara karşı duyarlığın hastalar arasında farklılık göstermesinde hastalıkla ilgili bu özelliğin de katkısı olabilir.

Son zamanlarda ortaya atılan bir varsayıma göre şizofreninin akut dönemi ve kronik dönemi farklı patojeneze dayanan farklı sendromlardır. Genellikle akut dönemde görülen ve "pozitif" semptomlar denilen düşünce bozuklukları, delüzyonlar ve halüsinasyonlar gibi "gerçeğin saptırılması" (reality distortion) belirtileri Crow (1980 a ve b) tarafından **tip I sendrom** diye ayırt edilmiştir. Genellikle kronik dönemde görülen ve "negatif" semptomlar denilen "afektif küntleşme" ile inisyatif ve heyecan yokluğu, konuşma fakirliği, sosyal dürtünün azalması ve kişisel hijyene ve görünüşe dikkatsizlik gibi "psikomotor eksiklik" belirtileri ise **tip II sendrom** olarak ayırt edilmiştir. İki farklı sendromun bulunması birbirinden ayrı iki farklı şizofreni tipi bulunduğu anlamına gelmez. Bazı araştırıcılar tarafından belirli bazı semptomlar farklı sendromlara sokulmuştur. Bu durumu sınıflandırmaya yansıtmak için düzensizlik (disorganisation) sendromu adı verilen üçüncü bir sendom tanımlanmıştır. (bak. 6. Baskı 2. Cilt, s. 1935-36).

Son zamanlarda üzerinde daha fazla durulan, şizofrenideki psikopatolojinin **üç kompartmanlı modeline göre,** şizofrenide birbirinden görece bağımsız **üç temel semptom dizisi vardır: (i) Psikotik semptomlar:** halüsinasyonları ve delüzyonları içerir. **(ii) Ayrışmış ("dissosiyatif") düşünme bozukluğu** başlığı altında toplanan tanjansiyalite, yaşamla ilgili amaçların kaybı, tutarsızlık (inkoherens), birleştirici (asosiyatif) düşünmenin gevşemesi ve neolojizm (sözcük uydurma) gibi psikopatolojik belirtileri kapsar. **(iii) Negatif semptomlar:** Bunlara yukarıda tip II sendrom bağlamında değinilmiştir.

Bu üç temel psikopatolojik bozukluklar dizisi, olasılıkla farklı nöral substratlar ve farklı patofizyolojik proçeslerle ilişkilidir. Ayrıca bu üç dizinin hastalığın başlangıcına ve seyrine katkısı ve tedaviye duyarlığı da farklıdır. Başlangıçta bu dizilerden biri öncelik gösterebilir ve hastalığın seyri üç dizinin değişik oranlarda katıldığı değişik gelişme kalıpları gösterir.

Şizofreninin başlaması sinsi veya akut olur. Sinsi başlama genellikle kötü prognozu gösterir. Hastalık kısmi düzelmelerle veya uzun epizodlarla progresif bir şekilde seyreder. Belirtiler 5-10 yıllık bir gelişmeden sonra görece stabil bir düzeye erişirler; bu arada psikoz belirtilerinin şiddetinde azalma olabilir. Hastaların % 5-15'inde oldukça ağır bir psikoz vardır ve arada remisyon olmaksızın seyreder.

Bu ayırımlar üzerinde durulmasının nedeni **farmakoloji yönünden de önemli** olmalarıdır. Tip I sendromun altında yatan neden beyinde artmış olan dopaminerjik etkinliktir ve bu sendrom nöroleptiklerle düzeltilir. Kronik tip II sendromda ise beyin ventriküllerinin genişlediği, beyinde hücre kaybı ve diğer yapısal değişiklikler oluştuğu ileri sürülmüştür. Bu durumda dopaminerjik etkinlik artmış değildir, aksine dopaminerjik hipoaktivite bulunabilir ve nöroleptik ilaçlarla tip II sendromu oluşturan belirtiler yeterli derecede düzeltilemez; bazı olgularda dopamin agonistleri geçici bir düzelme yapabilirler. İlaçla tedaviye yanıtı ve prognozu kestirme yönünden önemli olan tip I ve tip II ayırımının esasları Tablo 62.4'te gösterilmiştir.

Difenilbutilpiperidin türevi nöroleptiklerin (pimozid ve penfluridol gibi) ve benzepin türevi klozapin ve olanzapin'in, benzizoksazon türevi risperidon'un ve küçük dozda verilen ketiapinin şizofreninin negatif semptomlarını, diğer gruplardaki nöroleptiklere göre daha iyi düzeltebildikleri saptanmıştır. İlk gruptaki iki ilacın diğerlerinden önemli bir farkı, Ca^{2+} kanal blokörü olmaları ve

TABLO 62.4
Belirli kriterlere göre şizofreninin iki farklı tipi[1]

Kriterler	Tip I	Tip II
Karakteristik belirtiler (semptom tablosu)	Halusinasyonlar, delüzyonlar, düşünce bozukluğu (pozitif semptomlar)	Afektif küntleşme, konuşma fakirliği (negatif semptomlar)
En fazla görüldüğü hastalık şekli	Akut şizofreni	Kronik şizofreni (defekt durumu)
Nöroleptiklerle tedaviye cevap	İyi	Yeterli değil
Prognoz	İyi (reversibl)	Kötü (irreversibl?)
Kognitif bozukluk	Yok veya bazen var	
Etiyoloji	Hiperdopaminerjia (ii) ve/veya dopaminerjik reseptörlerde supersensitivite	Beyinde yapısal bozukluk (nöron kaybı), normal veya hipoaktif dopaminerjik fonksiyon

1. Crow (1987) ve Losonczy ve diğ. (1987)'den yararlanılarak hazırlanmıştır.

nöronların yavaş kalsiyum kanallarını güçlü bir şekilde bloke etmeleridir. Kalsiyum kanal blokörü ilaç reseptörlerinin limbik sistemde bol miktarda bulundukları gösterilmiştir; ilaçların şizofreninin negatif semptomlarını düzeltmeleri ile kalsiyum antagonisti etkileri arasındaki hipotetik ilişki konusunda halen araştırmalar yapılmaktadır. Ancak yukarıda sayılan diğer ilaçların etkinliği kalsiyum antagonisti olmaları ile değil, farklı dopamin reseptörlerini ve ayrıca serotonin reseptörlerini bloke etmeleri ile ilişkili olabilir.

Şizofreninin etiyolojisi aydınlatılmış değildir. Epidemiyolojik incelemeler şizofreninin meydana gelmesinde **üç risk faktörü** bulunduğunu ortaya koymuştur; bunlar genetik karekteristikler, intrauterin yaşam ve doğumla ilgili komplikasyonlar ve kışın doğmadır. Monozigotik ikizlerde şizofreni bakımından uyumun tam olmaması, % 40–50 düzeyinde kalması, hastalığa genetik yatkınlık ile birlikte genetik olmayan faktörlerin de (bir teoriye göre psikososyal stres gibi) patojenezde rol oynadığını gösterir. Son verilere göre ilginç olarak, pozitif semptomların kalıtım kalıbı ile negatif semptomlarınki farklılık göstermektedir. Japonyada kısıtlı sayıda şizofrenililerde yapılan yeni bir inceleme dopamin D_2 reseptör proteininin sentezi ile ilişkili genin binlerce kodonlarından birinde mutasyon olduğu ve reseptör proteini molekülünde bir yerde serin yerine sistein geldiği saptanmış ve bununla şizofreni arasında ilişki bulunduğu ileri sürülmüştür (Arinami ve diğ., 1994). Şizofreniye yatkınlık yaratan genetik bozukluğun moleküler temeli üzerinde halen çalışılmaktadır.

Şizofreninin patofizyolojisi konusunda, nöropatolojik gözlemlere ve beyin nörokimyası ile davranış arasındaki ilişkiye ait bulgulara ve nöroleptik ilaçların etki mekanizmasına dayanarak çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Bugün en fazla desteklenen bir hipoteze göre şizofreni, beyinde dopaminerjik sistemin etkinliğinin, özellikle onun mezolimbik bölümünün innerve ettiği limbik sistem yapıları düzeyindeki dopaminerjik etkinliğin, artmasına bağlıdır.

Şizofrenili hastalarda yapılan postmortem incelemelerin çoğu nucleus accumbens, nucleus caudatus ve amigdalada dopaminin ve/veya onun ana metaboliti olan homovanilik asidin ve diğer bir metabolit olan DOPAC'ın düzeyinin yükseldiğini göstermiştir. Ancak akut şizofrenili hastalarda BOS'ta dopamin metabolitlerinin incelenmesi suretiyle yapılan incelemelerde beyinde dopamin turnover'inin hızlandığı genellikle gösterilememiştir. Son zamanlarda trityumlanmış spiroperidol ve benzeri nöroleptikleri kullanarak yapılan postmortem radyoligand bağlama incelemeleri ile şizofreniklerin beyininde n. accumbens (limbik sistemin bir parçası) ve n. caudatus ve putamen'de (bazal gangliyonlarda) dopamin reseptör sıklığının belirgin derecede artmış olduğu saptanmıştır. Bu artmanın, hastaların sağlığında nöroleptik ilaç kullanmasından bağımsız olduğu belirtilmiştir. Sayılan bulgular şizofrenide primer bozuluğun dopaminerjik presinaptik uçlardan ziyade, postsinaptik reseptör düzeyinde olduğunu ve postsinaptik membranda reseptör sayısının artması sonucu **dopamine aşırı duyarlık** geliştiğini telkin etmektedir. Limbik sistemdeki aşırı dopaminerjik etkinliğin şizofreninin psikotik semptomlarının oluşmasında rol oynadığına inanılmaktadır.

Öte yandan çeşitli incelemeler, prefrontal korteks ve diğer bazı beyin bölgelerinde şizofrenili hastalarda dopamin ve metabolitlerinin düzeyinin yükselmediğini göstermiştir. Bu durum ve nöroleptik ilaçların şizofreninin

psikoz gibi belirli belirtilerine karşı etkili oluşu, fakat diğerlerine etkili olmayışı gibi gözlemler son zamanlarda dopamin hipotezinin modifiye edilmesine yol açmıştır. Buna göre, şizofrenide mezolimbik sistemdeki **hiperdopaminerjik etkinliğe** mezokortikal sistemde ve onun innerve ettiği dorsolateral prefrontal kortekste **hipodopaminerjik etkinlik** eşlik etmektedir; hipodopaminerjik etkinliğin, şizofreninin negatif semptomlarından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Şizofrenide limbik sistem yapıları ve prefrontal kortekste nörokimyasal, metabolik ve kan akımı değişikliklerinden başka, yapısal değişikliklerin de (amigdala ve hipokampusun hacminin azalması, ventriküler sistemin genişlemesi, superior temporal girus, entorinal korteks ve anterior girus singuli'deki yapısal bozukluklar gibi) meydana geldiği manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tekniği ile ve postmortem incelemelerle gösterilmiştir.

Farmakolojik nitelikte olan aşağıdaki bulgular da şizofrenili hastalarda **aşırı dopaminerjik etkinlik** bulunduğu varsayımını destekler:

(i) Dopamin prekürsörü olan levodopa, beyindeki sinir uçlarından dopamin açığa çıkaran metilfenidat ve dopamin'in re-uptake'ini inhibe eden kokain şizofreni belirtilerini şiddetlendirir. Parkinson hastalığı için levodopa ile tedavi edilen hastalarda bazen, bir yan tesir olarak, akut şizofrenidekine benzer şekilde, delüzyon ve vizüel halüsinasyonlarla karakterize akut psikoz nöbeti oluşabilir. Bu nöbet nöroleptiklerle düzeltilir.

(ii) Antipsikotik ilaçlar dopamin reseptörlerini bloke ederler ve şizofreni belirtilerini düzeltirler. Dopamin agonisti olan apomorfin'in de ufak dozda verildiğinde şizofreni belirtilerini düzeltmesi ilk zamanlar sözkonusu hipoteze ters düşen bir bulgu olarak değerlendirilmişse de bu bulgunun çelişkili olmadığı sonradan anlaşılmıştır. Şöyle ki apomorfin ufak dozda verildiğinde dopaminerjik aksonların uçlarındaki presinaptik dopaminerjik reseptörleri (otoreseptörleri) aktive ederek akson uçlarından dopamin salıverilmesini inhibe eder.

(iii) Şizofrenik hastalarda D- ve L-amfetamin gibi dopaminerjik etkili ilaçların injeksiyonu da hastalığın bazı belirtilerini (halüsinasyonlar ve delüzyonlar gibi) şiddetlendirir. Bu etkiler yönünden D-amfetamin, L izomerlerine göre iki kez daha güçlü bulunmuştur. Sağlam gönüllülere uzun süre amfetamin vermek suretiyle paranoid psikoz belirtilerinin oluşturulması sırasında da iki izomerin etki güçleri arasındaki oran yukarıdaki gibi bulunmuştur. Oysaki amfetaminlerin noradrenerjik reseptörleri etkilemek suretiyle oluşturdukları lokomotor hiperaktivite olayında D-amfetamin, L izomerinden yaklaşık 10 kez daha güçlü bulunmuştur. İki izomer arasındaki 2:1'lik güç oranı dopaminerjik bir fenomenin göstergesidir. Paranoid şizofrenili hastalarda, endojen bir amin olan ve limbik sistemde bulunduğu gösterilen feniletilamin'in idrarla itrahının artmış olduğu saptanmıştır. Yapıca amfetamin'e benzeyen ve "endojen amfetamin" diye adlandırılan bu maddenin paranoid tipteki şizofreninin oluşmasına katkıda bulunabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bu maddeyi yıkan MAO enziminin, bazı (belki paranoid tipteki) şizofrenili hastalarda trombositlerdeki düzeyinin düşük olduğu bulunmuş ve bu durumun, beyin için de geçerli olabileceği farzedilerek, MAO eksikliğinin feniletilamin'in etkisinin artmasına neden olabileceği düşünülmüştür.

Nörokimyasal incelemelerin her zaman dopamin hipotezini desteklememesi, antidopaminerjik nöroleptik ilaçların şizofreniye karşı her zaman etkili olmaması ve dopamin ile diğer beyin nörotransmiterleri arasında etkileşmelerin gözlemlenmesi, **alternatif nörokimyasal hipotezlerin** ortaya atılmasına yol açmıştır. Bunlar arasında noradrenalin, serotonin ve glutamat hipotezleri bulunur. Şizofrenili hastalarda beyinde noradrenerjik etkinliğin değiştiği birçok incelemede bulunmuştur. Antiserotonerjik bir ilaç olan klozapin'in, şizofrenide antidopaminerjik etkili klasik nöroleptik ilaçlarınkinden farklı bir terapötik etki kalıbı göstermesi serotonin hipotezine ilgiyi artırmıştır.

Glutamerjik hipoaktivite hipotezi: Çeşitli araştırıcılar, şizofrenik hastaların beyininde postmortem olarak: (i) glutamerjik sinir uçlarından glutamat salıverilmesinin azaldığını, (ii) diğer bazı araştırıcılarca doğrulanmamakla beraber serebrospinal sıvıda glutamat düzeyinin düşmüş olduğunu ve (iii) postsinaptik adaptif bir değişme sonucu beyinin özellikle primer duyusal korteksinde ve paryetal ve vizüel korteks gibi asosiyasyon alanlarında glutamat NMDA reseptör sıklığının arttığını göstermişlerdir. Adı geçen reseptörlerde nonkompetitif antagonist etki yapan fensiklidinin aşırı dozdaki etkilerinin kısmen şizofreni belirtilerine benzemesi ve bu reseptörleri stimüle eden glisinin şizofreni belirtilerini düzeltmesi bu hipotezi destekleyen kanıtlar olarak ileri sürülmüştür.

Şizofreninin Nöroleptiklerle Tedavisinde Temel Kavramlar

Şizofreninin ilaçla tedavisi radikal nitelikte değildir; semptomları düzeltmeye, nüksleri önlemeye ve hastanın sosyal ve mesleksel rehabilitasyonuna yönelik palyatif bir tedavidir. 1952 yılından itibaren, başlangıçta klorpromazin'in ve sonra diğer antidopaminerjik nöroleptik ilaçların kullanılması ile şizofreni tedavisinde göreceli bir anlamda devrim gerçekleştirilmiştir. Bu etkin ilaçların kullanılmasıyla tedavi, yataklı tedavi kurumlarından büyük ölçüde polikliniklere kaydırılmış ve bu, tedavinin bedelini önemli ölçüde düşürmüştür.

Nöroleptik ilaçlarla yapılan tedavi, hastalığı ortadan kaldırmamakla beraber hastalığın seyrini önemli ölçüde baskılar, klinik stabilite ve remisyon olasılığını artırır ve nüks insidensini %50'den fazla azaltır. Ancak birkaç ilaç hariç halen kullanılan ilaçlarla negatif semptomların düzeltilmesi çoğu olguda mümkün olmamaktadır. Ayrıca, psikoz belirtilerinin devamlı olarak bulunduğu şizofrenililerde, ilaçla tedavi yeterli bir düzelme sağlamaz; bu durum **tedaviye rezistans** sorununu ortaya çıkarır. İlaçla tedavinin diğer bir özelliği, ilaçların hastalığın seyrinin başlangıç ve orta döneminde, son dönemine göre daha etkili olmasıdır

Çeşitli nöroleptikler, yeterli dozda verildiklerinde, şizofrenili hastanın durumunu düzeltme bakımından aralarında belirgin bir fark göstermezler (klozapin ve benzeri ilaçların negatif semptomları düzeltilebilmesi durumu hariç). Ancak hastaların kullanılan ilaca karşı duyarlıkları bakımından belirgin değişkenlik gözlenir ve bu durum dozun hastanın gereksinimine göre **bireyselleştirilmesini** gerektirir.

Nöroleptiklerin nöbetler arasındaki dönemde şizofrenili hastanın durumunda yaptıkları düzelme, akut dönemde yaptıkları kadar belirgin değildir; hatta neden oldukları iyatrojenik bozuklukların sıklığı dikkate alınırsa bu dönemde göreceli yararları önemsiz sayılabilir.

Hastalığın başlangıcı akutsa, hastalığın oluşmasına yol açan belirgin dış etkenler varsa, hastalık başlamadan önce kişinin çevresi ile ilişkilerinde göze batan bir anormalliği yoksa ve ailesel bir predispozisyon durumu sözkonusu değilse ilaç tedavisine yeterli bir yanıt alma olasılığı yüksetir. Bunun aksi geçerli ise yani hastalık sinsi bir şekilde başlamışsa, hastalığın ortaya çıkmasına yardım edebilecek belirgin dış etkenler yoksa, soygeçmişinde şizofreni öyküsü varsa ve çevresi ile ilişkilerinde eskiden beri anormallik bulunuyorsa ilaçla tedavi ile yeterli düzelme sağlanamaması olasılığı görece yüksektir.

Negatif semptomların bu ilaçlara genellikle yanıt vermemesi ve ayrıca hastaların %10-20 kadarının ilaca rezistan olması ve ilaca duyarlı olanların da genelde kısmi yanıt vermesi ve ilaçların ciddi ekstrapiramidal yan tesirler yapmaları, günümüzdeki **tedavinin önemli eksiklikleri**dir. Bu eksikliklerin giderilmesi için yeni ilaçla tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine çalışılmaktadır.

Şizofreninin **ilaçla tedavisi üç döneme ayrılır :** (i) **Başlangıç veya yükleme dönemi:** Bu dönem genellikle hastanede uygulanır. Ayrıca, tedavisi gereken hastaların büyük bir kısmı hastalığın akut dönemindedirler ve bu dönemde, yakınları tarafından bakımlarının ve uyumlarının sağlanmasının zor olması nedeniyle, zaten büyük bir olasılıkla hasta, hastaneye getirilmiş durumdadır. Yükleme döneminde ilaç göreçe yüksek dozda ve sık olarak uygulanır. Durumun acilliğine göre yükleme, hastalığın belirtilerini birkaç saatte, birkaç günde, veya 8-10 günde kontrol altına almaya veya düzeltmeye olanak verecek şekilde yapılır. Zaptedilmesi güç hastalarda veya ilaç almamakta direnen hastalarda ilaç parenteral (genellikle i.m.) uygulanır. Örneğin 1/2-4 saatlik intervallerle 1-10 mg haloperidol i.m. verilir (günde maksimum 50 mg). Bu dönemde akut nörolojik yan tesirlerden sakınmak mümkün olmayabilir. (ii) **Erken idame dönemi:** Yükleme tedavisi ile akut belirtiler yeterli derecede düzeltildikten sonra dozlam yan tesirlerin şiddetini düşürecek, fakat terapötik tesiri idame ettirecek şekilde azaltılır. İlaç-dışı tedavi yöntemlerine de başvurulur. Hastanın, ilacın sübjektif tesirlerine ve kaçınılmaz yan tesirlerine adaptasyonu ve böylece tedaviye uyuncu sağlanır. Bu dönem genellikle 5-15 gün sürer ve hastanın hastanede kalması tercih edilir. (iii) **Geç idame dönemi:** Hasta hastaneden çıkarıldıktan sonra, nüksleri önlemek amacına yönelik tedavinin yapıldığı dönemdir. Doz giderek azaltılabilir. Yan tesir olasılığını, özellikle kronik tedavinin en ciddi ve görece sık görülen yan tesiri olan tardif diskinezi olasılığını azaltmak için günlük dozun mümkün olan en düşük düzeyde tutulması esastır. Geç idame döneminde devamlı düşük doz tedavisi yerine, duruma göre, başlama belirtileri gösteren nükslerin önlenmesine yönelik periyodik tedavi (hedeflendirilmiş-"targeted"-ilaç tedavisi) yapılabilir; bu son yaklaşım uyuncu düşük hastalarda veya seyrek ya da yavaş gelişen nüksler gösteren hastalarda uygun olabilir.

Hastanın uyuncu geç idame döneminde önemli sorun oluşturur; nükslerin çoğu uyuncsuzluğa veya ilacın hasta tarafından tamamiyle kesilmesine bağlıdır. Uyuncu artırmak için ilacın ağızdan günde bir kez (tercihen yatarken) alınması tavsiye edilir. Tardif diskinezi oluşturmaya başlayıp başlamadığını anlayabilmek ve buna karşı erken önlem alabilmek için tedavi arada kısa bir süre kesilebilir. Diğer bir tedavi alternatifi, uzun etki süreli flufenazin, zuklopentiksol veya haloperidolun depo ampullerinin i.m. injeksiyonudur (örneğin flufenazin dekanoat 12.5-50 mg i.m., 10-30 günde bir veya zuklopentiksol dekanoat 20-100 mg i.m., 2-4 haftada bir gibi). Geç idame döneminde nöroleptik ilacın dozunun, mümkün olan minimum düzeyde tutulması esastır. Bunun özel bir nedeni, tardif diskinezi oluşumunu elverdiğince geciktirmektir.

Nöroleptiklerin eşdeğer dozları : Bir nöroleptik ilaç yerine diğerini kullanmak gerektiğinde eşdeğer dozların bilinmesi yararlı olur. Aşağıda mutad günlük doz aralığında kullanılan bazı nöroleptikler için yaklaşık eşdeğer dozlar gösterilmiştir: Klorpromazin 100mg//haloperidol 2-3 mg//pimozid 2 mg//sulpirid 200 mg//klozapin 50 mg//risperidon 0.5-1 mg//loksapin 10-20 mg//tioridazin 100 mg//trifluoperazin 5 mg (Kayaalp, 2001)

Diğer psikoaktif ilaçların şizofreni tedavisindeki yeri: Nöroleptikler dışında kalan psikoaktif ilaçların şizofreni tedavisinde ikinci planda kalan kısıtlı bir yararları olabilir. Lityum ve antidepresan ilaçlar, afektif hastalık epizodları gösteren şizofrenili bazı hastalarda ve şizoafektif bozukluk olgularında yararlı olurlar. Adıgeçen ilaçlar bu durumlarda nöroleptik ilaçların yerini tutamazlar, sadece onlara yardımcı olarak birlikte kullanılabilirler.

Benzodiazepinler, psikoz belirtilerinin tedavisi için nöroleptiklere yardımcı olarak kullanılabilirler. Böylece akut psikoz epizodlarının başlangıç döneminde verilerek nöroleptik ilaç dozunun minimal düzeyde tutulmasına olanak verirler. Şizofreni epizodlarının ajitasyon, uyku bozukluğu, disforik duygulanım ve kuşkululuk gibi prodromal semptomlarına karşı benzodiazepinler ve diğer anksiyolitik ilaçlar kullanılabilirler; psikoz epizodları tam olarak ortaya çıkınca bunlar kesilir ve nöroleptik ilaçlara geçilir. Bazı olgu bildirilerinde antiepileptik ilaçların şizofrenililerde terapötik yararlarının olduğu yazılmışsa da kontrollu incelemeler bunların plasebodan daha etkili olmadıklarını göstermiştir. Karbamazepin'in, nöroleptiklere yeterli yanıt vermeyen ve epizodik, kontrolu güç davranış öyküsü olan şizofrenili hastalarda yararlı olduğu bildirilmişse de bu nokta tartışmalıdır.

Nöroleptiklerin Kullanıldığı Diğer Durumlar

Hastanın zaptedilmesinin zorluk arzettiği saldırganlığa yol açan akut psikotik reaksiyonlar : Şizofreni dışında kalan psikozlara bağlı eksitasyon, deliryum, aşırı agresif reaksiyon, aşırı öfke reaksiyonu, ağır ajitasyonlu endojen depresyon ve akut mani nöbeti gibi durumlarda parenteral olarak uygulanan nöroleptik ilaçlarla (örneğin i.m. zuklopentiksol ve haloperidolla) nöbet kontrol altına alınabilir.

Akut mani nöbetinde alternatif ilaçlar karbamazepin, valproik asid, lorazepam ve klonazepamdır. Kronik tedavi için lityum da kullanılır.

Akut mani: Her ne kadar bipolar hastalığın akut mani nöbetlerinin profilaksisi ve maninin uzun süreli tedavisi için lityum en tercih edilen ilaç ise de, lityumun terapötik etkinliğinin uzunca bir latent periyoddan sonra belirmesi nedeniyle, ağır mani nöbetinin akut tedavisinde lityum etkisi belirene kadar onunla beraber kısa süre antipsikotik ilaç (i.m. haloperidol, zuklopentiksol gibi) verilir. Antipsikotik ilaçlar nöbetin profilaksisi için kullanılmaz.

İlaçların veya bağımlılardan ilaç kesilmesinin neden olduğu ajitasyon ve deliryum durumları: Bu tür reaksiyonlara yol açan iyatrojenik durumların veya zehirlenmelerin başlıcaları şunlardır: amfetaminlerle akut veya, kronik zehirlenme (bağımlılık), alkol veya hipnosedatif ilaçların yoksunluk sendromu, antikolinerjik ilaçlarla zehirlenme ve LSD ve benzeri ilaçların psikotomimetik maddelerin aşırı dozda alınması. Amfetamin psikozunda nöroleptik tedavisi yararlıdır; klorpromazin gibi alfa-adrenerjik bloke edici etkisi olan nöroleptikler antihipertansif tesirleri nedeniyle bu indikasyonda tercih edilir. LSD ve benzeri psikotomimetik ilaçların veya antikolinerjik ilaçların aşırı dozda alınmalarına bağlı durumlarda ise nöroleptikler yarardan çok zarar yapabilirler, zehirlenmenin belirtilerini ve süresini artırabilirler. Alkol yoksunluğunun ilk saatlerinde bazı olgularda gelişen **alkol hüllüsinozu**na karşı güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilirler. Fakat daha ileri dönemde gelişebilen deliryum tremense karşı kullanılmamalıdırlar; konvülsiyonların oluşmasına yardım edebilirler; ayrıca hipotansiyonu ve kalpteki aritmileri artırabilirler. Bu nedenle, mutlaka kullanılmaları gerekiyorsa, parenteral diazepam ile birlikte uygulanmaları tercih edilir. Benzer sakıncaları nedeniyle barbitüratların, benzodiazepin veya diğer hipnotik ilaçların veya opioidlerin yoksunluk sendromunda da kullanılmamalıdırlar. Bütün bu durumlarda hasta parenteral benzodiazepinlerle sakinleştirilebilir.

Anksiyete bozuklukları: Anksiyete bozukluklarına karşı nöroleptikler etkili olabilirler ve bazı ilaç yapımcılarınca, sık görülen bu tür olgularda kullanılışları teşvik edilir. Fakat iki nedenle böyle bir kullanılış tavsiye edilmez. Birincisi bu bulgularda anksiyolitik ilaçlar genellikle daha etkilidirler. İkincisi kronik kullanılışı gerektiren bu indikasyonda nöroleptiklerin yan tesirleri gereksiz bir sorun oluşturur. Ancak mutad anksiyolitik ilaçlara yeterli yanıt vermeyen ağır olgularda kullanılabilirler (bak. 59. Konu).

Şizoafektif bozukluk: Psikiyatristin hastada şizofreni ve afektif hastalıktan hangisinin olduğunu ayıramadığı durumlarda genellikle şizoafektif bozukluk olduğu kabul edilir. Bu durumda genellikle klorpromazin, tioridazin ve mezoridazin gibi antidepresan etkinliği bulunan nöroleptikler tek başlarına veya lityum ya da antidepresan ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

Organik beyin sendromu: Akut ve kronik organik beyin sendromuna bağlı ajitasyon ve delüzyona karşı etkilidirler. Ufak dozda ve ihtiyatlı bir şekilde kullanılmalıdırlar. Konvülsiyon eğilimi varsa onu artırırlar.

Bulantı, kusma ve vertigo: Belirli nöroleptik ilaçlar, belirli bazı nedenlere bağlı bulantı ve kusmanın sempto-

matik tedavisinde yararlı olabilir. Bu amaçla kullanılışlarına 98. Konuda değinilmiştir. Ayrıca proklorperazin çeşitli nedenlere bağlı vertigonun düzeltilmesi bakımından yararlı olabilir.

Ateşli durumlar: İnfeksiyon, dissemine neoplastik hastalıklar, sıcak çarpması ve bazen genel anestezi sırasında olduğu gibi vücut sıcaklığının aşırı derecede yükseldiği (40°C'nin üstüne çıktığı) durumlarda vücudu soğutmak ve/veya aspirin ve benzeri ilaçlar uygulanmak suretiyle yapılan tedaviye yardım etmek ve sıcaklığın daha kısa sürede düşmesini sağlamak için nöroleptik bir ilaç termoregülatör merkezi felç etmek amacıyla injeksiyonla uygulanabilir.

Preanestezik medikasyon, nörolept analjezi ve nörolept anestezi: Bu amaçlarla nöroleptik kullanılışına 60. Konuda değinilmiştir.

Paranoya ve paranoid sendrom: Şizofreniden bağımsız bir şekilde nadiren meydana gelen ağır, sürekli ve düzenli bir delüzyon durumu olan paranoya'da antipsikotik ilaçlar delüzyonları düzeltebilirler; bazı dirençli olgularda, ancak uzun süren uygulama ile yeterli yanıt alınabilir. Çeşitli somatik (nörolojik, metabolik ve endokrin nitelikteki) hastalıklarda veya şizofreni dışındaki bazı psikiyatrik hastalıklarda ortaya çıkan paranoid psikozda antipsikotik ilaçlar düzelme sağlayabilirler.

Majör depresyon: Antidepresan ilaçlara yeterli yanıt vermeyen majör depresyon olgularında nöroleptiklerin kullanılışına 68. Konuda değinilmiştir.

Otizm (yaygın gelişim bozukluğu) : Belirgin derecede çevreden kopmuş, hiperaktivite ile birlikte agresif ve stereotipik davranış gösteren otizmli çocuklarda psikososyal ve davranışsal tedavi yöntemlerine yardımcı olarak bazı güçlü antipsikotik ilaçlar (haloperidol gibi) yararlı olabilir.

Bazı nörolojik durumlar: Huntington koresinde koreyi düzeltirler, fakat demans belirtilerine karşı etkisizdirler. Seyrek görülen bir hastalık olan Tourette sendromunun (mültipl tik hastalığı) tedavisinde yararlı olurlar. Bu iki durumda semptomların gelişmesinde dopaminerjik aşırı etkinliğin rol oynadığı sanılmaktadır. Nöroleptik ilaçlar bazı durumlarda oluşan hıçkırığı kesebilirler.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. FENOTİAZİN MÜSTAHZARLARI:

a) Klorpromazin hidroklorür müstahzarları:

– Largactil Tablet (Eczacıbaşı): 100 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

– Largactil Ampul (Eczacıbaşı): 25 mg/5 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.

b) Promazin hidroklorür müstahzarları:

– Sparine Draje ve Ampul ve 25 mg /1 ml'lik ampul (üretilmiyor).

c) Asepromazin hidroklorür müstahzarları:

– Plegicil Damla (Sanofi-Doğu) : 10 Damlada 1 mg ilaç içeren oral solüsyon. 30 ml/şişe.

d) Tioridazin hidroklorür müstahzarları:

– Melleril 25 mg ve 100 mg (Novartis): 25 mg'lık ve 100 mg'lık drajeler. 30 Draje/kutu (ikisi de).

– Mellerettes Draje (Novartil): 10 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu.

– Melleretes Damla (Novartis): 1 ml (30 damla)'da 30 mg ilaç oral solüsyon. 30 ml/şişe.

e) Mesoridazin mesilat müstahzarları:

– Lidanil (Novartis): 5 mg'lık draje. 25 Draje/kutu.

f) Flufenazin müstahzarları:

i) Flufenazin hidroklorür içerenler:

– Moditen Draje (Bristol-Myers Squibb): 1 mg'lık draje. 30 Draje/kutu.

ii) Flufenazin dekanoat içerenler:

– Prolixin Decanoate Retard Ampul (Bristol-Myers Squibb): 1 ml susam yağında 25 mg ve 4 ml susam yağında 100 mg ilaç içeren ampuller. 1 Ampul/kutu.

g) Trifluoperazin hidroklorür müstahzarları:

– Stilazin Draje 1 mg, 2 mg ve 5 mg (Dr. F. Frik): 1 mg'lık, 2 mg'lık ve 5 mg'lık draje. 30 Draje/kutu (1 mg'lık). 25 Draje/kutu (2 ve 5 mg'lık).

– Stilazin Ampul (Dr. F. Frik): 1 mg/1ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

h) Tioproperazin mesilat müstahzarları:

– Majeptil Damla ve Tablet (Eczacıbaşı) : 1 ml (40 Damla)'da 40 mg ilaç içeren oral solüsyon ve 10 mg'lık tablet (üretilmiyor)

– Majeptil Tablet (Eczacıbaşı) : 10 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

2. TİOKSANTEN TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) Klorprotiksen müstahzarları:

– Taractan (Roche): 5 mg'lık, 15 mg'lık ve 50 mg'lık draje (üretilmiyor).

3. ZUKLOPENTİKSOL (CİS- KLOPENTİKSOL) DİHİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI:

– Clopixol 2 mg, 10 mg ve 25 mg Tablet (Liba): 2 mg'lık, 10 mg'lık ve 25 mg'lık film tabletler. 50 Tablet/kutu (üçü de).

– Clopixol Damla (Liba): Ml'de 20 mg ilaç içeren oral solüsyon (damla). 20 ml/şişe.

– Clopixol Amp. (Liba): 25 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

– Clopixol Acuphase (Liba): 50 mg/1 ml'lik, zuklopenüksol asetat içeren yarı-depo ampuller (2-3 günde 1 i.m. verilir). 1 Ampul/kutu ve 5 ampul/kutu.

– Clopixol 200 mg ve 500 mg Depot (Liba): 200 mg/1 ml'lik ve 500 mg/1 ml'lık zuklopentisol dekanoat içeren depo ampul. 1 Ampul/kutu ve 10 ampul/kutu (200 mg'lık) ve 1 ampul/kutu ve 5 ampul/kutu (500 mg'lık)

3. BUTİROFENON TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

a) Haloperidol müstahzarları:

– Norodol Tablet 5 mg, 10 mg ve 20 mg (A. Raif): 5 mg'lık, 10 mg'lık ve 20 mg'lık tabletler. 50 Tablet/kutu. (5 mg'lık), 30 tablet/kutu (10 mg'lık) ve 20 Tablet/kutu (20 mg'lık).

– Norodol Damla (A.Raif): Mililitrede (20 damlada) 2 mg ilaç içeren oral solüsyon. 10 ml/şişe.

– Norodol Ampul (A. Raif): 5 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

b) Dehidrobenzperidol müstahzarları:

– Dehydrobenzperidol Ampul (Sanofi-Doğu): 5 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

c) Trifluperidol hidroklorür müstahzarları (üretilmiyor).

4. ATİPİK NÖROLEPTİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

a) Klozapin müstahzarları:

– Leponex 25 mg ve 100 mg (Novartis): 25 mg'lık ve 100 mg'lık tabletler. 50 Tablet/kutu (ikisi de).

b) Olanzapin Müstahzarları:

– Zyprexa (Lilly): 5 mg'lık ve 10 mg'lık tablet. 28 Tablet/kutu (ikisi de).

c) Risperidon müstahzarları:

– Risperdal (Janssen - Cilag): 1 mg'lık 2 mg'lık, 3 mg'lık ve 4 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (dördü de).

5. DİĞER NÖROLEPTİK MÜSTAHZARLARI:

a) Sulpirid Müstahzarları:

– Dogmatil Tablet (Synthelabo): 200 mg'lık tablet. 24 Tablet/kutu

– Zeprid Tablet, Oral Solüsyon ve Ampul (Nobel): 200 mg'lık tablet, 5 ml (bir ölçekte) 25 mg ilaç içeren oral solüsyon ve 100 mg/ 2ml'lik ampul. 12 Tablet/kutu, 200 ml solüsyon/şişe ve 6 ampul/kutu

Diğerleri: Meresa Tablet, Kapsül ve Ampul, (Adeka), Sülpir Kapsül (Synthelabo)

b) Pimozid müstahzarları:

– Nörofren (Sanofi-Doğu) 0.2 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

c) Melperon hidroklorür müstahzarları:

– Buronon Draje 25 mg ve 100 mg (Knoll): 25 mg'lık ve 100 mg'lık drajeler. 50 Draje/kutu (25 mg'lık) ve 30 draje/kutu (100 mg'lık).

– Buronon Ampul (Knoll): 50 mg/2 ml'li ampul. 5 Ampul/kutu.

6. EKSTRAPİRAMİDAL YAN TESİRLERİ ÖNLEMEK İÇİN KULLANILAN SANTRAL ANTİKOLİNERJİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) Biperiden hidroklorür müstahzarları:

– Akineton Tablet (Knoll): 2 mg'lı tablet. 50 Tablet/kutu

– Akineton Ampul (Knoll): 5 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

b) Bornaprin hidroklorür müstahzarları:

– Sormodren (Knoll): 4 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.

c) Difenhidramin hidroklorür müstahzarları:

– Benison (Tems): 25 mg'lık kapsül. 50 Kapsül/kutu.

– Benadryl Elixir (Padeko): Bir ölçekte (4 ml'de 10 mg ilaç içeren eliksir. 100 ml/şişe.

– Benison Ampul (Tems): 20 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

63. Konu

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR (ANTİDEPRESANLAR)

Esat Eşkazan ve S. Oğuz KAYAALP

Giriş • Afektif Hastalıklar Hakkında Genel Bilgi • Endojen Depresyonun Nörokimyasal Hipotezleri • Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları • Sınıflandırma • 1. Trisiklik Antidepresanlar • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri • Yan tesirleri • Antidepresan ilaçlara kısmi tolerans ve kesilme sendromu • Akut zehirlenme • Etkileşmeler • Trisiklik Antidepresan İlaç Örnekleri • 2. Non-trisiklik Antidepresanlar • Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri • Fluoksetin • Sertralin • Paroksetin • Fluvoksamin • Diğer İlaçlar • Viloksazin • Trazodon • Mianserin • Mirzatapin • Amineptin • Tianeptin • Venlafaksin • Bupropion • Reboksetin • 3. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri • Sınıflandırma • i) Selektif MAO A inhibitörleri. Moklobemid • ii) Non-Selektif irreversibl MAO inhibitörleri • Farmakolojik Etkileri • 4. Lityum karbonat • 5. Diğer Antidepresan ve Antimanik İlaçlar • Alprazolam • Adinazolam • Klonazepam • Verapamil • L-Triptofan • 6. Elektrokonvülsif Tedavi (EKT) • Antidepresan ve Antimanik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Antidepresan İlaçların Depresyon-dışı Kullanılışları • Müstahzar Örnekleri •

Antidepresan ve antimanik ilaçlar, duygudurum hastalıkları (afektif hastalıklar) grubuna giren depresif bozuklukların ve manik bozukluğun (veya bipolar bozukluğun) tedavisinde kullanılırlar. İlk geliştirilen antidepresanlardan olan ve normal kimselerde ruhsal etkinlikte artma yapmayan trisiklik antidepresanlara **timoleptik ilaçlar** ve normal kişilerin duygudurumunda yükselme oluşturduklarından non-selektif MAO inhibitörlerine de **timeterik ilaçlar** adı verilmiştir. Bu konuda daha sonra kullanıma girmiş olan lityum karbonat ile bazı antiepileptik ilaçlar (karbamazepin ve valporoat gibi) **duygudurumu dengeleyici (stabilize edici) ilaçlar** başlığı altında toplanırlar. Antidepresan ilaçların terapötik tesirlerinin mekanizması, afektif hastalıkların patojenezi gibi, tam olarak henüz aydınlatılamamıştır. Hepsinin ortak yanları SSS'de bir indolamin olan serotonin ve/veya katekolaminler (noradrenalin, dopamin) gibi **nöromediyatör monoaminlere** ait sinapslardaki kinetik ile ilgili olayları ve bazen de onların reseptörlerini etkilemeleridir. Başta trisikliler gibi,bazılarının SSS'deki kolinerjik sistem üzerinde anatagonistik etkileri de vardır. Duygudurum stabilize edici olan lityum karbonat, esas olarak **antimanik etki** ve daha zayıf derecede olmak üzere antidepresan etki gösterir . Ayrıca, sınıflandırmada antidepresan ilaç grubu dışında kalan nöroleptik ilaçlar ve α_2 - adrenerjik reseptör agonisti klonidin de antimanik etkinlik gösterir.

Afektif Hastalıklar Hakkında Genel Bilgiler

Afektif hastalıkların başlıca iki tipi vardır: (i) **Majör depresyon** (yeni terminolojideki adıyla majör depresif bozukluk), (ii) **Bipolar bozukluklar** (manik, depresif ve karma şekilleri vardır.) Bunlar dışında daha seyrek görülen siklotimik bozukluk, distimik bozukluk ve atipik afektif hastalıklar (atipik bipolar hastalık ve atipik depresyon) ayırt edilir (DSM-IV). Genel olarak batı tipi toplumlarda her tipten depresyonun nokta prevalansı % 5-6 ve yaşam boyu prevalansı ise % 10 dolayında bildirilmektedir.

Majör depresyon'un tek bir hastalık değil, ortak semptomları olan ve farklı etiyolojilerden ileri gelen bir ruhsal sendrom olduğuna inanılmaktadır; en az 2 hafta süren tek epizod halinde veya tekrarlayan epizodlar halinde ortaya çıkar. Epizodların **başlıca belirtileri şunlardır:** (i) Yaşamdan ve olağan etkinliklerden (seksüel olanlar dahil) zevk alamama ve ilgi duymama, (ii) Çaresizlik, ümitsizlik hissetme, kendini ayıplama, değersiz bulma ve gereksiz yere suçlama, (iii) Zihnini konsantre edememe, düşünmede ağırlaşma, bellek zayıflaması ve kararsızlık, (iv) Ruhsal ajitasyon, duygudurumun (afekt'in) küntleşmesi, gözü-yaşlılık ve psikomotor retardasyon, (v) Uykusuzluk (uykuya dalamama, ortasında uyanma veya erken uyanma şeklinde), (vi) Genellikle iştah azalması, seyrek olarak ise artması. (vii) Yorgunluk ve güçsüzlük hissetme. Depresyonlu hastalarda bu belirtilere ilave olarak intihar eğilimi artmıştır; ölüm arzusu ve korkusu bir arada bulunur. Bunun farmakoloji yönünden önemi, bu hastaların en sık kullandıkları ilaçlar olan antidepresan ilaçlarla intihar girişimi şeklindeki akut intoksikasyonların sık olmasıdır. Majör depresif epizod, yukarıda belirtildiği gibi, en az 2 hafta sürer. Yukarıdaki sınıflandırmanın dışında kalan bir klinik durum reaktif depresyon (diğer adıyla sekonder veya non-psikotik depresyon)dur; bu tür depresyonlar ruhsal gerginliğe, çevresindeki olaylara üzülmeye, ruhsal travmaya ve diğer çevresel etkenlere karşı bir reaksiyon olarak gelişen durumlardır.

TABLO 63.1
American Psychiatric Association (1994)nin DSM-IV sınıflandırmasına göre afektif hastalıkların (duygudurum "mood" bozukluklarının) türleri

I. Depresif bozukluklar:	II.Bipolar bozukluklar:
Majör depresif bozukluk (majör depresyon)	Bipolar I bozukluk (manik, majör depresif veya karma)
Distimik bozukluk (distimia)	Bipolar II bozukluk (hipomanik, majör depresif veya karma)
Diğer (atipik) depresif bozukluklar ve madde/ilaca veya genel tıbbi durumlara bağlı duygulanım bozuklukları	Siklotimik bozukluk (siklotimia)
	Diğer (atipik) bipolar bozukluklar

Bipolar hastalık, majör depresyona göre seyrek görülen bir durumdur; majör depresyon, bipolar hastalığa göre yaklaşık 10 kez daha fazla görülür. Bipolar hastalık, depresyon veya mani ya da hipomani epizodları ile seyreder; birbirine zıt gibi gözüken bu iki durum aynı kimsede, farklı zamanlarda ortaya çıkar. Depresyona manin in eşlik ettiği şekline yeni DSM IV sınıflandırmasında **bipolar I bozukluk**, hipomanili şekline **bipolar II bozukluk** denilmektedir. Eğer mani ve depresyon kısa aralarla (birkaç gün gibi) birbirini izliyorsa **karma bipolar** hastalıktan söz edilir. **Mani epizodlarının başlıca belirtileri** şunlardır: (i) Keyif ve enerji artması, öfori ve aşırı neşe, (ii) Aşırı etkinlik, çok konuşma, yüksek sesle konuşma, bir fikirden diğerine geçme, dramatik davranışlarda bulunma, pek çok şeyi birden ve düzensiz yapma, (iii) Kendine güvenin aşırı şekilde artması, kendini büyük görme (bazen delüzyon derecesinde) ve her şeyi yapabileceğini sanma, (iv) Uyku gereksiniminin azalması; genellikle erken ve enerji dolu kalkma, bazen günlerce uyumama fakat kendini yorgun hissetmeme.

Maninin hafif şekline **hipomani** adı verilir. Bazen, normal bir hiperaktif ruhsal durum veya huyla hipomani arasındaki sınırı ayırt etme zor olabilir. Mani ve hipomani, şizofreninin bazı şekillerinde de ortaya çıkabilir. Mani ve hipomani epizodları, tanım gereği olarak, en az 4 gün sürer. Majör depresyonun tedavisinde spesifik ilaçlar antidepresanlardır ve bipolar hastalığın spesifik ilacı ise lityumdur. Bipolar hastalığın mani veya hipomani şeklindeki epizodlarında nöroleptikler de kullanılır; nöroleptiklerin genel olarak antidepresan etkinlikleri yoktur.

Depresyon tablolarının sınıflandırılmasında sık kullanılan pratik bir yaklaşımla depresyonlar, (i) "reaktif" ya da "sekonder" depresyon, (ii) "endojen" (major) depresyon ve (iii) bipolar hastalıkta depresyon şeklinde **üç grupta** ele alınırlar. Reaktif olanı kişinin belli hastalık durumlarına (kanser vb.) ya da çevresindeki olumsuzluklara (sevdiklerinin ölümüne) veya bazı ilaçları ya da maddeleri kullanmasına bağlanır ve en sık görülenidir (bütün depresyonların yaklaşık % 60'ı). Madde/ilaca bağlı duygudurum bozukluklarında depresyon esas olarak alkol, amfetaminler, kokain, halüsinojenler, solventler ve hipnosedatifler gibi adiktif madde veya ilaçları suistimal edenlerde görülür. Yukarıda, DSM IV sınıflandırmasında da açıklanan major depresyon tabloları bütün depresyonların %25' ini ve bipoler hastalık ise % 10 - 15 kadarını oluşturmaktadır.

Deneysel depresyon modelleri: Antidepresan ilaç tarama testi olarak kullanmak ve ayrıca, depresyonun biyolojisini incelemek için deney hayvanlarında **çeşitli depresyon modelleri** geliştirilmiştir. Yanıltıcı tarafları olmakla birlikte bunlardan başarı ile kullanılan iki tanesi "öğrenilmiş çaresizlik" ("learned helplessness") esasına dayanan testler ve olfaktor bulbektomi yapılmış sıçanlardaki hiperaktivite testidir.

Öğrenilmiş çaresizlik testlerinde, fareler veya sıçanlar, çoğu zaman elektriksel şok şeklinde, kaçınamayacakları bir stresör'e maruz bırakırlar. Meydana gelen sendrom, stres yapıcı sürekli uyarının direkt etkisine değil, hayvanın bu stresi sona erdirememesine bağlıdır. Aynı stresör, hayvanın kaçınmasına olanak veren koşullarda "çaresizlik" yapmaz. Söz konusu deneysel sendrom, depresyonlu hastalardaki motivasyon yokluğunu ve sebatsızlığı ("persistence"yokluğunu) taklit eder; ayrıca bazı anksiyete bozuklukları için de model olabilir.

Öğrenilmiş çaresizlik testlerini kolay yapılabilen basit bir şekli **Porsolt yüzme testi**dir. Fareyi kaçması mümkün olmayan, su dolu bir yüzme tankına (silindirine) koymak suretiyle yapılır. Fare bu koşullarda kısa bir süre içinde hareketsiz (immobil) duruma gelir ve bir süre öyle kalır. Bu durum davranışsal çaresizliğin ("behavioral despair") ölçülebilir bir göstergesi olarak kabul edilir. İnsanda antidepresan etki potansiyeline sahip olan maddeler farelere yüzme tankına konmadan önce verildikleri zaman, immobilizasyon süresini doza bağımlı bir biçimde kısaltırlar. İkinci testte önceden **olfaktor bulbusu tahrip edilmiş sıçanlar**, alıştıkları dışında, yeni bir ortama konulduklarında hiperaktivite gösterirler. Antidepresan etki potansiyeli olan maddelerin birkaç haftalık uygulamadan sonra hiperaktiviteyi önlemesi beklenir.

Endojen Depresyonun Nörokimyasal Hipotezleri

Afektif hastalıkların beyindeki nörotransmiter sistemlerindeki bozulma ile ilgili olduğu şeklindeki hipotezlerden en eskisi bu hastalıkların biyojenik aminlerle ilişkili olduğu hipotezi (amin hipotezi) olup, indirekt nitelikte ve genellikle farmakolojik tipte olan deneysel kanıtlara dayanır. Bunlardan bazıları aşağıda tartışılmıştır.

Yüksek dozda rezerpin tedavisi bir yan tesir olarak olguların yaklaşık % 10-15'inde ruhsal depresyon oluşturur. Deney hayvanlarında da depresyona neden olur. İnsanda rezerpine bağlı depresyon, elektrokonvülsif tedavi ile düzeltilebilmesi ve intihar eğilimi yaratması bakımından endojen depresyona benzer. SSS'de rezer-

pin'in bu etkisine eşlik eden biyokimyasal değişiklik, oradaki noradrenerjik, dopaminerjik ve serotoninerjik sinir uçlarından bu monoaminlerin boşaltılmasıdır. Böylece, bu sinir uçları ile ilgili sinapslarda stimülasyon sırasında nöromediyatör salıverilmesi azalır; sinaptik aşırım zayıflar.

Gerek trisiklik antidepresanların ve gerekse MAO inhibitörlerinin (MAOİ) deney hayvanlarında rezerpine bağlı depresyonu ve yukarıda sayılan nörokimyasal değişiklikleri önledikleri gösterilmiştir. MAOİ'lerin MAO'yu inhibe etme güçleri ile klinikte depresyonlu hastalardaki antidepresan etki güçleri arasında yakın korrelasyon vardır.

SSS'de noradrenalin, dopamin ve serotonin düzeylerinin durumunun ve bunları salıveren sinir uçlarındaki etkinliğin kestirilmesine yarayan **başlıca göstergeler** şunlardır: (i) dokuda postmortem ölçülen nöromediyatör amin düzeyi, (ii) amin metabolitlerinin beyinden BOS'a geçiş veya idrarla itrah hızı ve (iii) incelenen aminin turnover hızı. Doğaldır ki, canlı insan veya hayvanlarda beyinden örnek almaya olanak yoktur. Noradrenalin'in beyinde oluşturduğu majör metabolit 3-metoksi-4-hidroksifeniletilenglikol (MHPG)'dir. Bu, fazla lipofilik bir bileşiktir ve beyin dokusundan kapiler kanına difüze olarak böbreklere taşınır ve idrarda 24 saat zarfında atılan MHPG miktarı beyindeki noradrenerjik etkinliğin bir göstergesidir. Noradrenalin'in idrardaki diğer metabolitleri olan VMA ve normetanefrinin hemen hemen tümü periferden (sempatik sinir uçlarından ve adrenal medulladan) salgılanan noradrenalinden gelir. Serotonin'in beyinde oluşan majör metaboliti olan 5-HİAA (5-hidroksiindol asetik asid) ve dopaminin aynı yerdeki majör metaboliti olan HVA fazla polar bileşiklerdir ve büyük bir oranda BOS'a difüze olurlar, koroid pleksuslardaki bir aktif transport mekanizması aracılığı ile oradan, dolaşan kana transfer edilirler. Probenesid bu transferi bloke ederek anılan metabolitlerin BOS'a hapsedilmelerine neden olur ve beyinde oluşumlarının hızını BOS'taki düzeylerine bakarak daha iyi bir şekilde kestirmeye olanak verir.

Depresyonlu hastaların bir **alt-grubunda**, frontal ve pariyetal kortekstеki serotonin düzeyinin, BOS'taki bazal veya probenesidden sonra ölçülen 5-HİAA düzeyinin veya bunlardan bazılarında plazmadaki serbest triptofan düzeyinin sağlıklı kontrol deneklerinkinden belirgin şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Bu hastaların bir kısmında tedavi ile iyileştiklerinde düşüklüğün kaybolduğu bulunmuştur. Depresyonlu hastaların diğer bir alt-grubunda ise BOS'taki 5-HİAA düzeyi normal sınırlar içinde bulunmuştur; fakat bunlarda idrarla MHPG itrah hızı sağlıklı deneklerdekinden daha düşük bulunmuştur. Bu ve diğer deneysel kanıtlara dayanarak depresyonlu hastaların en az iki tipinin bulunduğu ileri sürülmüştür. Bunlar **noradrenalin tipi depresyonlular ve serotonin tipi depresyonlular** olarak adlandırılmışlardır.

Yukarıda belirtilen, depresyonlularda beyinde noradrenerjik veya serotonerjik sistemlerin **hipoaktivite** halinde olduklarını gösteren daha başka türden kanıtlar da elde edilmiştir. Beyinde monoaminerjik nöron sistemlerinin etkinlik düzeyini ölçme yöntemlerinin bir türü, hipotalamik nörohormon salgılayan sistemlerin manipülasyonu ile **oluşan endokrin değişikliklerin değerlendirilmesi** esasına dayanır. Bu sistemler içinde inceleme konusu olarak, noradrenerjik, serotonerjik veya kolinerjik yolaklar tarafından çalışması kontrol edilen bir sistem seçilir. Bu yöntemlerden birinde insulin ile hipoglisemi yapılarak hipofizden büyüme hormonu salgılanmasındaki artmanın derecesi ölçülür. Büyüme hormonu salgılanması hipotalamus düzeyinde kısmen noradrenerjik yolaklar tarafından düzenlenir. İdrarında normalden az MHPG çıkaran bir depresyonlu hasta grubunda, sözkonusu durumda büyüme hormonu salgılanması normal deneklerdekinden az bulunmuştur. Bu gözlem, incelenen depresyonlu hasta grubunda beyinde noradrenerjik hipoaktivite olduğunu doğrular. Majör depresyonlu hastalardan yaklaşık yarısında hipotalamo-pituiter-adrenal eksenin hiperaktif olduğu ve buna bağlı olarak ACTH ve adrenal korteksten kortizol salgılanmasının arttığı ve bu hormonların plazma düzeyinin yükseldiği bulunmuştur. Ayrıca glukokortikoidlerin, hipotalamus ve hipofizde sırasıyla CRH (kortikotropin salıverici hormon) ve ACTH salgılayan hücreler üzerindeki negatif feedback inhibitör etkisinin azalmış olduğu bulunmuştur. Depresyonluların bir kısmında bulunan söz konusu endokrin bozukluğun temel mekanizmasının, CRH salgılayan hipotalamik nöronlar üzerindeki serotonerjik ve noradrenerjik inhibitör tonusun azalması olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum, depresyonlu hastaların bir kısmında beyinde serotonerjik ve noradrenerjik sistemdeki azalmış etkinliğin bir parçası olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle **deksametazon testi**, majör depresyonun tanısına yardımcı olarak kullanılmaktadır.

Depresyon oluşmasında beyinde noradrenalin veya serotonin yapımındaki bir eksikliğin rol oynayabileceğini gösteren diğer bir farmakolojik kanıt, yukarıda belirtilen iki tip depresyonlu hastaların, **noradrenalin ve serotonin re-uptake'ini inhibe eden ilaçlarla tedaviye verdikleri cevabın** durumudur. Noradrenalin tipi depresyonlular, impramin ve desipramin gibi noradrenalin re-uptake'ini inhibe eden ilaçlarla tedaviye iyi cevap verirler. Serotonin tipi depresyonlular ise amitriptilinle tedaviye iyi cevap verirler; bu ilaç ilk tipteki hastalarda etkisizdir. İmipramin ve desipramin de ikinci tipteki hastalarda etkisizdir. Amitriptilin sinir uçlarında serotonin re-uptake'ini fazla inhibe eder, noradrenalin re-uptake'in üzerine etkisi zayıftır. Ancak BOS'ta 5-HİAA düzeyi düşük olan ve olmayan depresyonlu hastalarda serotonin re-uptake inhibitörü zimeldin ve noradrenalin re-uptake inhibitörü maprotilin ile çift-kör yöntem kullanarak daha sonra yapılan incelemeler yukarıda belirtilen klinik gözlemleri tam olarak doğrulamamıştır.

Bazı araştırıcılar yukarıdakinin tersi bir hipotez ileri sürmüşlerdir. Bu hipoteze göre, hiç olmazsa **bazı depresyonlularda**, beyindeki serotonerjik aşırım hipoaktif değil hiperaktiftir. Serotonerjik sinapslarda serotonin re-uptake'ini inhibe değil, aktive eden atipik bir antidepresanın terapötik etkinliği, bu temele göre açıklanmaktadır. Bu hipoteze göre serotonin re-uptake blokörlerinin postsinaptik $5\text{-}HT_2$ reseptörlerini bloke edici etkinlikleri ve/veya bu ilaçlarla tedavinin ilk 2-3 haftası içinde, serotonerjik sinapslarda aşırı miktarda serotonin birikmesine bağlı olarak postsinaptik serotonin reseptörlerinde **adaptif desensitizasyon gelişmesi olayı** onların terapötik etkinliğine katkıda bulunur. Selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin (SSRİ'lerin) uygulamanın ilk haftalarında depresyonun belirtilerini geçici olarak artırabilmeleri yani bifazik etkinlik göstermeleri de bu hipoteze uygun düşer.

Aşağıdaki bulgular da bazı depresyonlularda, **serotonerjik etkinliğin azalmasının** hastalıktan sorumlu olabileceğini doğrular niteliktedir: (i) Monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlar ile tedavi altındaki bazı depresyonlu hastalara serotonin prekürsörü olan triptofan veya 5-hidroksitriptofan (5-HTF) verilmesi bu ilaçların antidepresan etkisini artırır; bu prekürsörler kan-beyin engelini aşarlar ve beyindeki serotonin düzeyini yükseltirler. Noradrenalin prekürsörü olan L-dopa bu incelemede etkisiz bulunmuştur. (ii) İntihar eden bazı depresyonlu hastalarda yapılan postmortem incelemeler beyinde serotonin konsantrasyonunun belirgin derecede düşük olduğunu göstermiştir. (iii) p-Klorofenilalanin (triptofan hidroksilaz inhibitörü) ile beyinde serotonin sentezinin akut olarak azaltılması veya triptofan deplesyonu yapan diyet uygulanması, hastalarda antidepresan ilaçların terapötik etkinliğini azaltır.

Ruhsal durumun SSS'de tek bir nöromediyatör sistemindeki değişmeden ziyade, **sistemler arasındaki dengenin** değişmesine bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bunu doğrulayan bir bulgu yukarıda sözü edilen birinci tip depresyonlularda imipramin'in iyi edici etkisinin, p-klorofenilalanin verilmesi sonucu beyin serotonin düzeyi düşürüldüğünde kaybolmasıdır. Bu, imipramin'in etki yapabilmesi için serotonerjik sistemin yeterli derecede etkinlik göstermesinin gerektiğini ortaya koyar. Depresyonlu hastalara kolinesteraz inhibitörü fizostigmin verilmesi belirtileri kötüleştirir. Dopamin agonisti olan piribedil ve aynı tür etkili yeni bir antidepresan ilaç olan nomifensin depresyon belirtilerin düzeltir. Psikomotor retardasyon gösteren depresyonlularda BOS'ta HVA düzeyi düşük bulunmuştur. Sayılan bulgular, noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerin kendi aralarındaki dengenin ve diğer sistemlerin bu sistemler ile olan denge durumlarının ruhsal durumun düzenlenmesinde rol oynadığını ve söz konusu dengelerin bozulmasının depresyona yol açabileceğini indirekt olarak gösterir.

Diğer bir hipoteze göre depresif hastalıkta bozulan serotonerjik sistemde ve muhtemelen noradrenerjik sistemde sabit bir etkinlik azalmasından veya çoğalmasından ziyade bir **instabilite veya düzenleme bozukluğu** (dysregulation) vardır. Şöyle ki nöronlar asenkron bir şekilde düzensiz ateşleme yaparlar; nöronlar üzerindeki normal sirkadiyen ritmin düzeni de bozulmuştur. Nöronal devrelerde belirtilen düzensizlik sonucu elektronik deyim ile "sinyal/gürültü" oranı (signal to noise ratio) azalmıştır. Nöromediyatör fazla salıverilse bile noradrenerjik ve muhtemelen serotonerjik sinapslarda, sözü edilen durum nedeniyle impuls aşırımının verimliliği kaybolmuştur. Bu durum postsinaptik noradrenerjik ve serotonerjik reseptörlerde düzensiz adaptif değişikliklere de yol açabilir ve bu olay da depresyon patojenezine katkıda bulunabilir. Aynı hipoteze göre antidepresan ilaçlar nöronal devrelerde sözüedilen düzensizliği düzeltebilirler.

Maninin amin hipotezine göre açıklanması: Yukarıdakilere benzer yaklaşımlarla mani halinde, beyin noradrenalin turnover'inin artmış olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. SSS'de noradrenalin turnover'inin göstergesi olan idrar MHPG düzeyini ölçmek suretiyle bipolar depresyonlu hastalarda yapılan incelemeler, bu metabolitin düzeyinin depresyon döneminde azaldığını göstermiştir; fakat mani döneminde MHPG düzeyi sadece normale dönmüş, daha fazla artmamıştır.

Dopaminden noradrenalin sentezini yapan dopamin β-hidroksilazı bloke ederek inhibe eden fusarik asid maniyi düzeltmediği halde, noradrenalin yanında dopamin sentezini de azaltan α-metil-p-tirozin mani belirtilerini geçirir. Bu bulgu ve dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin maninin spesifik ilaçlarından biri olması gerçeği, mani oluşmasında, beyinde dopaminerjik sistemdeki aşırı etkinliğin rol oynayabileceğini düşündürür. Klinik olgularda fizostigmin'in antimanik etkinlik göstermesi ve depresyonlu hastalarda fizostgimin injeksiyonuna bağlı ACTH salgılanmasının artması afektif hastalıkların altında yatan bozukluğun beyinde kolinerjik etkinlik ile adrenerjik etkinlik arasındaki dengenin bozukluğu olduğu görüşüne ağırlık kazandırmıştır. Bu görüşe göre depresyon santral kolinerjik etkinliğin, adrenerjik etkinliğe göre üstünlük kazanmasına, mani ise bunun tersinin oluşmasına bağlıdır.

Amin hipotezi ve elektrokonvülsiyon tedavisi: Elektrokonvüsiyon tedavisi (EKT) depresyonlu olgularda özellikle ağır depresyonlularda, ilaç kadar etkin bir yöntemdir; etkisi çabuk başlar. Bu nedenle, intihar düşüncesinin kuvvetli olduğu olgularda ilaçlara göre erken etki elde etmek için başvurulur. Gerek deney hayvanlarında ve gerekse klinikteki depresyonlu olgularda EKT'nin beyinde noradrenalin turnover'inde uzun süren bir artma yaptığı ve bunun hastalık belirtilerindeki düzelmeye paralel gittiği gözlenmiştir. BOS'ta 5-HİAA ve HVA düzeyi normal olan hastalarda, EKT bu metabolitlerin düzeyinde bir artma oluşturmamıştır; fakat frontal kortekste postsinaptik 5-HT_2 reseptörlerin densitesini artırmıştır. Bu bulgular EKT'nin beyinde esas olarak noradrenerjik etkinlikte nispeten uzun süren bir artma yaparak antidepresif etki oluşturduğunu telkin eder.

Depresyon oluşmasında pekiştiriye karşı duyarsızlığın rolü: Depresyonun oluşmasına yol açan temel nörofizyolojik bozuklardan birinin, pekiştiriye (reinforcement) karşı duyarsızlık gelişmesi olduğu bir hipotez olarak ileri sürülmüştür. Olds tarafından ilk olarak tanımlanan **intrakranyal self-stimülasyon yöntemi**, pekiştiriyi incelemek için kullanılan bir yöntemdir (bak. 65 Konu). Daha ziyade sıçanlarda uygulanan bu yöntemin esası, hayvanda beyinin çeşitli kısımlarına daha önceden kalıcı elektrod yerleştirmekten ve sonra kafesi içine konulan bir düzenek aracılığı ile deney hayvanının, bir pedale basmak suretiyle, beyinin elektrod yerleştirilen noktasını kendi kendine stimüle etmesini sağlamaktan ibarettir. Self-stimülasyonun sıklığı o noktanın pekiştiri ile ilgili olup olmadığını gösterir. Hayvanlardaki pekiştiri, insanda aynı etkenlerin oluşturduğu zevk duyumsamaya (keyif verici etkiye) eşdeğer bir durum olarak kabul edilir. Bu tür deneyler en sık self-stimülasyonun, mediyal önbeyin demetine (medial forebrain bundle) elektrod yerleştirildiğinde yapıldığını göstermiştir. Bu demet esas olarak beyin sapından limbik sisteme ve prefrontal kortekse giden noradrenerjik ve dopaminerjik sinir liflerinden oluşur (bak. 54. Konu). Deney hayvanına α-metil-p-tirozin verilip bu nöronlarda mediyatör sentezi önlenirse deney hayvanı self-stimülasyon yapmaz, başka bir deyişle pekiştiri ortadan kalkmış olur. Klorpromazin gibi dopaminerjik reseptörleri bloke eden ilaçlar da aynı inhibitör etkiyi yaparlar. Anılan tirozin türevi, noradrenalin yanında dopamin'in sentezini de inhibe eder. Klorpromazin noradrenalin reseptörlerini de bloke eder.

Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları

Trisiklik olsun veya olmasın antidepresan ilaçların çoğu, beyinde noradrenerjik ve/veya serotonerjik sinapslarda nörotransmitter re-uptake'ini inhibe ederler; böylece ilgili sinapslarda aşırımı güçlendirirler ve nörotransmiter metabolizmasını ve turnover'ini yavaşlatırlar. Ancak, bu etki **akut bir etki**dir ve antidepresan klinik etkinlik ile direkt bir ilişkisi yoktur. Şöyle ki re-uptake inhibisyonu hemen başladığı halde, antidepresan ilaçların depresyon belirtilerinde yaptıkları düzelme 2-3 haftalık bir latent sürenin sonunda başlar; ayrıca mianserin ve iprindol gibi bazı antidepresanlar re-uptake'i inhibe etmezler ve amfetaminler ve kokain gibi noradrenalin ve dopamin re-uptake'ini oldukça güçlü inhibe eden ilaçlar, psikostimülan etki oluştursalar bile, belirgin bir antidepresan etkinlik göstermezler.

Antidepresan ilaçların sinaps düzeyindeki akut etkilerinin sonucu olarak en az birkaç haftalık bir sürede ortaya çıkan, nörotransmiter salıverilmesindeki, reseptörlerin duyarlığındaki ve belki de reseptörden gelen sinyalin nöron içinde trandüksiyonundaki **adaptif değişiklerin antidepresan etkiden sorumlu oldukları** bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bu varsayımın dayandığı aşağıdaki deneysel bulguların çoğu, normal deney hayvanlarına kronik olarak ilaç verilmek suretiyle elde edilmiştir. Türler arasında etki farkı bulunması olasılığı ve antidepresan ilaçların behevyoral etkilerinin normal ve depresif hastalarda farklı olması gerçeği, bu bulguların antidepresan etkinin mekanizmalarını aydınlatma yönünden değerini düşürmektedir; ayrıca insanda depresyonun patojenezinin tam olarak bilinmemesi ve deney hayvanlarında iyi bir deneysel depresyon modelinin bulunmaması bu konudaki çalışmaları zorlaştırmaktadır.

Antidepresan **ilaçların kronik uygulanması** ile **beyinde nörotransmiter sistemlerinde** sıklıkla meydana gelen ve ilaca göre pek değişkenlik göstermeyen **olaylar** şunlardır:

(i) Serotonin reseptörlerinin duyarlığının değişmesi: Uzun süreli antidepresan uygulanmasının postsinaptik 5-HT_2 reseptörlerin duyarlığını düşürmesine karşın, beyindeki serotonerjik sinapslarda aşırımı güçlendirdiği nörofizyolojik deneylerde gösterilmiştir; bu durumun, sözü edilen uygulamanın presinaptik **5-HT_{1A} tipi otoreseptörlerin** duyarlığını daha büyük ölçüde azaltarak serotonin salıverilmesini artırmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Aynı değişiklikler MAO inhibitörleri ile de oluşturulur. Serotonin reseptörlerinde meydana gelen değişiklikler; serotonin agonistleri ile oluşturulan behevyoral cevaplar üzerinde kronik antidepresan ilaç uygulanmasının meydana getirdiği değişikliklere genellikle uymaktadır.

Sıçanlarda, **selektif serotonin re-uptake inhibitörü antidepresan ilaçlar (SSRİ)** düzenli olarak her gün verilirlerse, ilk günlerde dorsal raphe'nin serotonerjik nöronlarının spontan deşarj etkinliğini belirgin şekilde azaltırlar. Normal durumda, raphe nöronlarının soma ve dendritlerinde bulunan 5-HT_{1A} tipi otoreseptörler, dendritlerden salıverilen seretonin ile aktive edilerek serotonerjik nöronları somaları düzeyinde inhibisyon altında tutarlar. Ondört günlük uygulamadan sonra nöronların deşarj etkinliği artar ve normal düzeye döner; bu durum, sözkonusu nöronların **somatodendritik 5-HT_{1A}** otoreseptörlerinin **desensitizasyonu**na bağlıdır. Desensitizasyon sonucu baskıdan kurtulan raphe nöronları disinhibisyon suretiyle stimüle edilmiş olur; bunların çıkıcı serotonerjik yolak içinde limbik sisteme giden aksonlarının ucundan serotonin salgılanması artar. Bu uçlardaki otoreseptörler 5-HT_{1B} tipidir ve desensitize olmazlar. Limbik sistemdeki serotonerjik aşırımın uzun süreli antidepresan ilaç uygulanması sonucu güçlenmesi orada postsinaptik nöronların 5-HT_{1A} üzerindeki tonik serotonin etkinliğini artırır. Bu reseptörler de raphe'deki benzerlerinin aksine desensitize olmazlar. Limbik sistemde serotonerjik aşırımın artması sıçanlarda denenen bütün antidepresan ilaçlarla ve ayrıca elektrokonvülsif uygulama ile gözlemlenmiştir. Bu gözleme uygun düşen depresyonlu hastalardaki bir gözlem, sözü edilen somatodendritik 5-$HT1_A$ reseptörlerini bloke eden, fakat limbik sistemdeki postsinaptik 5-HT_A reseptörlere dokunmayan pindolol adlı aynı zamanda beta-blokör olan ilacın antidepresan ilaç tedavisinin etkinliğini artırmasıdır (Artigas ve diğ., 1994). Şöyle ki, SSRİ'lerle ve MAO inhibitörleri ile tedaviye dirençli hastalara bunlarla birlikte pindolol verilmesi etkinliklerini artırır ve direnci kırar. Tedaviye pindololun katılması antidepresan ilaç tedavisinin başındaki latent süreyi kısaltır.

(ii) Beta-reseptör dansitesinin azalması ve noradrenalin ile stimüle edilen nöronlarda sAMP oluşumunun azalması: Beta-adrenerjik duyarlık azalması (subsensitivite) diye de adlandırılan bu olay, incelenen antidepresan ilaçların çoğunun (serotonin re-uptake'ini selektif inhibe edenler hariç), akut etkileri farklı olsa bile, sabit bir şekilde meydana getirdikleri bir değişikliktir. Antidepresan etkinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir; deney hayvanlarında beta-agonistlerin nörofizyolojik ve behevyoral etkilerinde antidepresan ilaçlar tarafından oluşturulan azalma ile korrelasyon gösterir. Söz konusu olay, insanlarda henüz yeterli derecede incelenmemiştir. Deney hayvanlarında elde edilen ilginç bir bulgu, kronik antidepresan uygulanmasının β-reseptörlerde azalma (down-regulation) yapabilmesi için serotonerjik sistemin intakt olmasının gerekmesidir. Şöyle ki sıçanlarda beyindeki serotonin deposunun boşaltılması, β-reseptörlerde down-regulation gelişmesini önler ve p-kloro-fenilalanin verilerek serotonin biyosentezinin azaltılması depresif hastalarda trisiklik antidepresanların veya MAO inhibitörlerinin yaptığı antidepresif etkiyi azaltır veya ortadan kaldırır. Bu bulgular beyinde serotonerjik ve noradrenerjik sistemler arasında, antidepresanlar tarafından etkilenme bakımından yakın bir etkileşmenin varlığını gösterir. β -reseptör down-regulation'u uzun süre MAO inhibitörü veya elektrokonvülsiyon uygulanan sıçanlarda da gelişir. Locus coeruleus'tan kaynaklanan noradrenerjik sistemin, diğer sistemlerdeki etkilerinden bazılarına aracılık eden beta-reseptörlerin duyarlığının depresif hastalarda artmış olduğu ve bunun disforik aşırı-uyanç (hyperarousal) yapmak suretiyle depresyon patojenezine katkıda bulunduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Antidepresanların yukarıda belirtilen etkileri bu hipotetik durumu düzeltici niteliktedir.

(iii) Noradrenerjik sinapslarda alfa-adrenerjik reseptörlerin duyarlığının artması: Kronik antidepresan ilaç uygulanması, deney hayvanlarında beyindeki postsinaptik α_1-adrenerjik reseptörlerin noradrenaline ve diğer alfa-agonistlere duyarlığını artırır. Bu durum nörofizyolojik ve behevyoral incelemelerle gösterilmiştir. Ancak kronik uygulamanın beyinde α_1-reseptör dansitesini artırdığı, incelemelerin hepsinde değil, bir kısmında bulunmuştur. Beyin noradrenerjik sistemi ile ilişkili diğer sistemlerde postsinaptik α_1-reseptörlerin noradrenaline duyarlığının artması eksitasyona neden olur ve ayrıca bu reseptörlerin, intrakranial self-stimülasyon incelemelerinin deney hayvanlarında gösterdiği kadarıyla, dopaminerjik pozitif pekiştiri (keyif artması) davranışını artırıcı yönde modüle ettikleri saptanmıştır. Depresif hastalarda beyin postsinaptik α_2-adrenerjik reseptör fonsiyonunun da bozulduğunu gösteren kanıtlar vardır; bunlardan biri belirli hipotalamik nöronların postsinaptik α_2 reseptörlerini aktive ederek hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını inhibe eden klonidin'in bu etkisinin depresif hastaların bir alt-grubunda azalmasıdır.

(iv) Dopaminerjik reseptör duyarlığının değişmesi: Uzun süreli antidepresan ilaç uygulanmasının ve elektrokonvulsif uygulamanın deney hayvanlarında **presinaptik dopaminerjik reseptörlerde** desensitizasyon yaptığı bazı incelemelerde gösterilmiştir. Ayrıca dopaminerjik agonistlere verilen behevyoral cevaplara dayanarak, söz konusu uygulamanın **postsinaptik dopamin reseptörlerinin** duyarlığını artırdığı bulunmuştur. Bu bulgular söz konusu uygulamaların beyindeki dopaminerjik sinapslarda aşırımı güçlendirebileceğini gösterir. Ancak radyoligand bağlama yöntemleri ile, dopaminerjik reseptör dansitesinde bir artma meydana geldiği genellikle gösterilememiştir.

(v) Diğer nöromediyatör sistemlerindeki değişmeler: Uzun süre antidepresan uygulanmasının beyinde $GABA_B$ reseptörlerde up-regulation, histamin reseptörlerinde down-regulation yaptığı ve TRH düzeyini ve salıverilmesini artırdığı bulunmuştur. Son etki elektrokonvülsif uygulama ile de oluşmaktadır. Trisiklik antidepresan uygulanması sonucu opioid reseptörlerin duyarlığın-

da meydana gelen değişme bakımından ilaçların güçlülük derecesi ile onların klinik etkinlik yönünden güçlülüğü arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Hayvanlardaki depresyon modellerinde glutamat NMDA reseptör antagonisti ilaçların antidepresan etkinlik gösterdikleri bulunmuştur; bu ilaçlar, antidepresan ilaçlar gibi kortekste beta - adrenerjik reseptör dansitesini de azaltırlar. Ayrıca deney hayvanlarında trisiklik olan veya olmayan ilaçların, 1-2 hafta uygulanmasının (fakat akut uygulamanın değil) ve EKT'nin adıgeçen reseptörlerde adaptif değişikliğe neden olduğu ve bu reseptörlere nörotransmiter glutamatın ve onun ko-agonisti olan glisin'in bağlanmasını azalttığı gösterilmiştir. Bu gözlemlere dayanılarak antidepresif ilaçların beyindeki nöronların **NMDA reseptörleri üzerindeki glutamat/glisin etkinliğini azaltarak** etki yapabilecekleri ileri sürülmüştür. Bu olayda kronik antidepresan ilaçların kronik uygulanması sonucu **sigma** bağlanma yerlerinde meydana gelen adaptif bir artmanın katkısı olabileceği de varsayılmıştır.

Antidepresan ilaçların depresyonlu hastaların beyinindeki nörotransmiter sistemlerinde varolan dengesizliği, serotonerjik ve noradrenerjik nöronların çekirdeğinde yerleşmiş bulunan ve hastalıkla ilişkili bir şekilde desensitize duruma gelmiş olan **glukokortikoid hormon reseptörlerinde artma** (up-regulation) yaparak düzelttikleri de ileri sürülmüştür. Bu olay sonucu beyin prostaglandin ve interlökin özellikle İL-2 ve İL-6) düzeyindeki azalmanın da antidepresan etkinliğe katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, çeşitli akson uçlarında bulunan prostaglandin heteroreseptörleri bu uçlardan nörotransmiter salıverilmesini baskılarlar; bu heteroreseptörlerin azalması aşırımı güçlendirir. P maddesi NK_1 reseptörü ve CRF (kortikotropin salıverici hormon) CRF_1 reseptörü antagonistlerinin antidepresan etki göstermesi, bu nöropeptidlerin aşırı etkinliğinin depresyona katkı yapabileceğini düşündürür.

Yukarıda belirtilen ve bazıları sabit bir bulgu olarak sıklıkla görülen değişikliklerin her birinin tek başına antidepresan etkinliği oluşturmasına ihtimal verilmemektedir. Ayrıca, bu bireysel etkiler ile antidepresan terminal etki arasındaki basamaklar henüz aydınlatılmamıştır. Beyinde noradrenerjik ve serotonerjik sistemler arasında yakın **etkileşme ve bağımlaşma** (interdependence) bulunduğunun ve ayrıca noradrenerjik sistemde α ve β reseptörlerin duyarlığının resiprok bir şekilde düzenlendiğinin gösterilmesi, antidepresan etkinlikte tek bir sistemde olan bireysel etkiden ziyade **sistemler veya reseptörler arasındaki denge** üzerindeki etkinin önemli olduğunu telkin etmektedir. Yukarıda sözü edilen temel değişikliklerin çoğu MAO inhibitörü ilaç uygulaması ile de meydana gelir.

Alfa-mimetik ilaçların kendi başlarına adenilat siklaz etkinliğini artırmamalarına karşın, bu enzimin etkinliğinde beta-mimetik ilaçların yaptığı artmayı fasilite ettikleri gösterilmiştir. Fasilitasyona yolaçan α–β reseptör keneti, kronik olarak antidepresan uygulandığında bozulur ve fasilitasyon ortadan kalkar.

Sınıflandırma

Afektif hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar etki mekanizmaları, farmakolojik etki profilleri ve kimyasal yapıları bakımından **beş gruba** ayrılırlar:

(i) Trisiklik antidepresanlar, **(ii)** Non-trisiklik antidepresanlar, **(iii)** Monoamin oksidaz inhibitörleri, **(iv)** Lityum ve diğer duygudurum dengeleyicileri, **(v)** Diğer ilaçlar. Bunlar içinde depresif hastalığa karşı en etkin olanlar ve en az toksik olanlar birinci ve ikinci gruptaki ilaçlardır. İkinci gruptaki ilaçlar, birinci gruptaki ilaçlardan daha az toksik olan, fakat onlar kadar terapötik etki gösteren ilaçların yapılması amacıyla geliştirilmişlerdir ve toksisiteleri (özellikle aşırı dozda ortaya çıkan kardiyotoksisiteleri) birinci gruptaki, ilaçlarınkinden daha düşüktür. İlk üç gruptaki ilaçlar, majör depresyonun (ünipolar depresyonun) tedavisi için, lityum ise bipolar hastalığın önlenmesi ve tedavisi için kullanılır. Diğer ilaçlar grubuna dahil olan karbamazepin, triazolobenzodiazepinler (alprazolam ve adinazolam gibi), beta-mimetik ilaçlar, sodyum valproat ve iprindol da bazı depresif hastalık türlerinin tedavisinde kullanılırlar.

1. TRİKSİKLİK ANTİDEPRESANLAR

Bu grup ilaçlar kimyasal yapıları bakımından nöroleptik fenotiazinlere çok benzerler. İlk çıkan trisiklik antidepresan olan imipramin, nöroleptik bir ilaç olan promazinden iki benzen halkası arasında kükürt köprüsü yerine iki karbonlu bir köprü içermesi ile ayrılır. İmipramin'in antidepresan etkisi, şizofrenili hastalarda denenmesi sırasında tesadüfen bulunmuştur.

Bu ilaçlar moleküllerinde üç halka içerirler; trisiklik adı bu nedenle verilmiştir. İki uçtaki hala benzen halkası, ortaki ise kükürt içermeyen, azotlu ve yedi üyeli bir heterosiklik halkadır. Trisiklik çekirdeğe alifatik bir amin zinciri bağlanmıştır. Söz konusu iki ilaç grubu arasında, etki kalıbının farklı olmasına yol açan en önemli yapı farkı, nöroleptik fenotiazinlerde iki benzen halkasının aynı düzlemde (koplanar) olması, trisiklik antidepresanlarda ise benzen halkalarının oluşturdukları düzlemler arasında açı bulunmasıdır. Bu açının büyüklüğü nisbetinde antidepresan etkinlik artar. Açının küçülüp benzen halkalarının koplanar duruma yaklaşmaları antidepresan etkinliği azaltır.

Ortadaki halkanın yapısına göre aşağıdaki alt-gruplar ayırt edilir:

a) İminodibenzil türevleri: İmipramin, desipramin, klomipramin (klorimipramin), trimeprimin.

b) Dehiddrodibenzosiklohepten türevleri: Amitriptilin, nortriptilin.

c) Dibenzoksepin türevi: Doksepin.

d) İminostilben türevi: Opipramol.

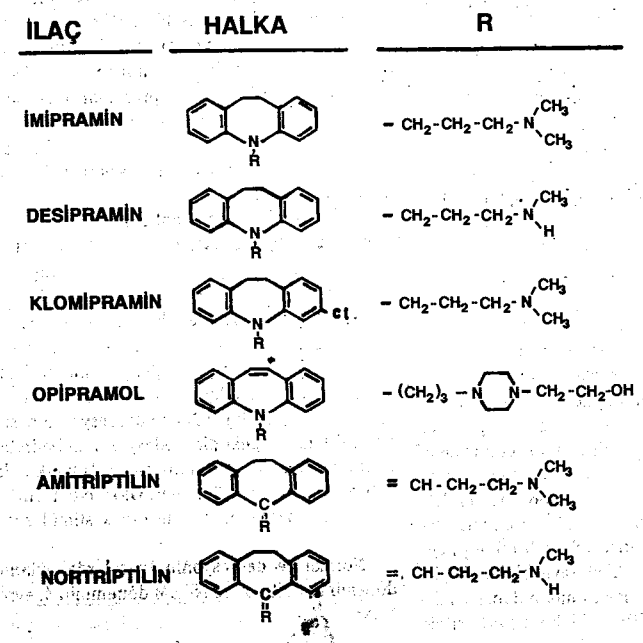
e) Dibenzodiazepin türevi: Dibenzepin.

Farmakokinetik Özellikleri

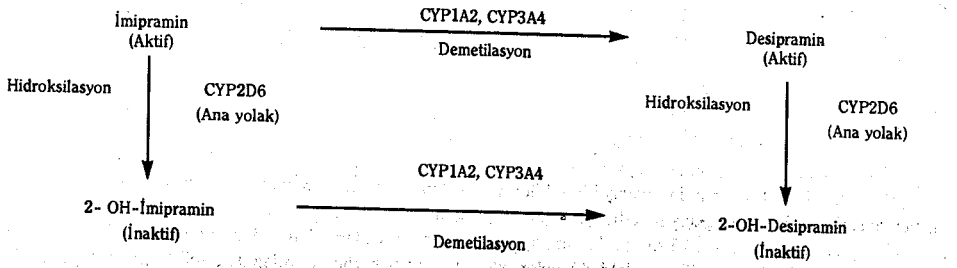
Bütün trisiklik antidepresanlar, ağız yolundan alındıklarında mide-barsak kanalından yavaş bir şekilde ve kısmen absorbe edilirler. İlk-geçiş metabolizmasına bağlı olarak kişilere göre % 25 - % 75 oranında karaciğerde biyotranformasyona uğrarlar. Plazmadaki düzeyleri yavaş olarak yükselir. Plazmada, albümine bağlanma oranları yüksektir (% 70'in üstünde). Trisiklik antidepresanların plazma albuminine bağlanması fenotiazinler, fenitoin, aspirin ve fenilbutazon tarafından yarışma suretiyle azaltılır. Görece yüksek lipofilik özellikleri nedeniyle yüksek sanal dağılım hacmine sahiptirler (V_d değerleri, yaklaşık olarak imipramin için 18, amitriptilin için 15, nortriptilin için 18 L/kg'dir).

Trisiklik ilaçlar karaciğerde biyotransformasyon suretiyle elimine edilirler. İmipramin ve amitriptilin gibi alifatik zincirde iki metilli tersiyer amin grubu içeren trisiklik antidepresanlar ayrıca ön-ilaçlardır; karaciğerde N-demetilasyonla sekonder aminlere dönüşürler ve etkinlikleri artar. Böylece vücutta imipramin'den desipramin (desmetilimipramin) ve amitriptilin'den nortriptilin oluşur. Bu etkin metabolitler sentezle yapılıp ilaç olarak çıkarılmışlardır. İmipramin ve amitriptilin ile onların türevleri, karaciğerde CYP2D6 tarafından 2-hidroksil metabolitlerine dönüştürülmek suretiyle inaktive edilirler. Bazı ilaçlar amin azotunun oksidlenmesi ile N-oksid metabolitlerine dönüşürler. Trisiklik ilaçlar vücutta % 100'e yakın bir oranda metabolize edilirler; idrarda değişmeden atılan fraksiyonları önemsiz derecededir. Trisiklik antidepresanların karaciğerdeki metabolizmalarının ilk basamağı başlıca 3 yolak üzerinden gerçekleşir: N-demetilasyon (CYP1A2, CYP2C19 ve CYP3A4), N-oksidasyon (CYP2D6) ve aromatik hidroksilasyon (CYP2D6). Hidroksil türevleri glukuronik asid konjugatı şeklinde idrarla çıkarılır. İmipramin ve desipraminin metabolizma yolağı Şekil 63.2'de gösterilmiştir.

Belirli bir trisiklik antidepresanı aynı dozda alan kişilerde, kararlı durumdaki plazma konsantrasyonu **bireyler arasında fazla değişkenlik** gösterir. Bu durum biyoyararlanımlarının ve eliminasyon yarılanma ömürlerinin bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesine bağlıdır. Eliminasyon hızı değişkenliğinin temeli, bu ilaçları metabolize eden **CYP2D6 enziminin genetik polimorfizm göstermesi**dir (bak.13.Konu). Beyaz ırkta **yavaş metabolize eden** oranı ortalama % 7 dolayındadır. Türkiye'de yavaş



Şekil 63.1. Trisiklik antidepresanların kimyasal yapıları.



Şekil 63.2. İmipramin ve desipraminin metabolizma yolakları.

metabolize edenlerin oranı % 3.4 olarak bulunmuştur (Bozkurt ve diğ., 1994). Bu kişiler, tirisiklik antidepresanların uzamış eliminasyon yarı-ömrü nedeniyle ilacın terapötik ve toksik etkisine, normal (hızlı) metabolize edenlerden daha duyarlıdırlar. Çok az sayıda kişinin trisiklik antidepresanları **çok hızlı metabolize** ettikleri bulunmuştur; bunlar trisiklik ilaçların terapötik etkilerine dirençlidirler. İmipramin ve benzeri trisiklik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda ilacın bir süre alınması sonucu oluşan bireysel plazma plato konsantrasyonları arasında 50 katına kadar varabilen bireyler arası farklılık bulunmuştur. Trisiklik antidepresanların eliminasyon yarı-ömrü görece uzun olup 1- 3 gün dolayındadır.

Trisiklik antidepresan ilaçlar karaciğerde sitokrom P450 (CYP) izoenzimlerince metabolize edilirler. Amitriptilin, imipramin ve klomipramin CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 ve CYP3A4 izoenzimlerine, nortriptilin ve desipramin ise CYP2D6 izoenzimine substrat olmaktadır. Bütün bu ilaçların metabolizmasında rol alan CYP2D6 izoenzimi, kinidin ve selektif serotonin re-uptake inhibitörü (SSRİ) ilaçlar olan paroksetin, fluoksetin ve onun aktif metaboliti olan norfluoksetin tarafından **inhibe edilir.** Böylece, adı geçen enzim bakımından hızlı metabolizör olan bireyler bu ilaçları aldıkları süre zarfında yavaş metabolizör durumuna geçerler ve onlarda trisiklik antidepresanların biyotransformasyonu yavaşlar. Genetik bakımından yavaş metabolizör olan bireylerde ise adı geçen ilaçlar enzim etkinliğini daha da azaltmaz. Fluoksetin ile trisiklik ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır; aksi takdirde fluoksetin trisiklik ilaçların plazma düzeyini belirgin derecede artırır ve bu etkileşme sonucu deliryum, konvülsiyonlar ve kardiyak aritmilerle kendini gösteren trisiklik ilaç zehirlenmesi oluşabilir. Fluoksetin'in aktif metabolitinin yarılanma ömrü uzun (7-15 gün) olduğu için, fluoksetin kesildikten sonra CYP2D6 enzimindeki inhibisyon bir süre daha devam eder. Bu süre içinde trisiklik ilaç verilmesi de sözkonusu tehlikeli etkileşmeye neden olabilir. Sertralin, bu enzimi zayıf bloke ettiğinden söz konusu etkileşmeye neden olma potansiyeli zayıftır. Sitalopram da, zayıf CYP3A4 bloku dışında sitokrom P450 sistemine anlamlı bir inhibisyon yapmamaktadır. CYP3A4 enzimi, imipramin ve amitriptilin'in başlangıçtaki demetilasyonuna katkıda bulunur. Nifedipin, terfenadin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, siklosporin, kinidin ve lidokain bu enzimi **inhibe eder**; SSRİ'lerin zayıf inhibitör etkisi vardır.

Farmakolojik Etkileri

Davranışsal etkileri: Trisiklik antidepresanların davranış üzerindeki etkileri normal bir kimse ile depresyonlu hastada çok farklıdır.

Normal kimsede bu ilaçların birçoğu (örneğin trisiklik gruptaki amitriptilin, klomipramin, opipramol, doksepin, dotiepin ve maprotilin ile diğer gruplardaki trazodon ve trimipramin) mutad dozda verildiklerinde psişik sitimülasyon değil, genellikle sedasyon oluştururlar. Kişide uyuklama hali gelişebilir. Düşünme ve zihnini bir konuya konsantre etme zorlaşır. Yorgunluk ve hafif baş dönmesi duyumsanabilir. Bu duruma göre depresyonsuz bir kimsede trisiklik antidepresanların davranış üzerindeki etkileri monoamin oksidaz inhibitörlerinin etkilerine değil, nöroleptik ilaçların etkilerine benzer. Sayılan etkiler için latent periyod söz konusu değildir; hemen meydana gelirler.

Depresyonlu hastada antidepresif etki **en az 15 günlük devamlı uygulamadan sonra** belirgin hale gelir. Bu nedenle, söz konusu ilaçlar depresyon oluştuğunda onu birkaç doz veya bir kaç gün alınmakla düzelten ilaçlardan değildir. Etkideki gecikme , ilacın beyindeki amin metabolizması ve/veya reseptör mekanizmalarında yaptığı adaptif değişmenin yavaş gelişmesine bağlanmaktadır.

Tedaviye başladıktan sonra ilk günlerde antidepresan etki belirgin olmadığı için depresyonlu hastalarda da normal kimselerdeki gibi sedasyon hali belirebilir. Daha sonra hastada depresyon düzelir, psişik etkinlik artar ve ruhsal durum normale döner. Öfori oluştururlar ve bazı hastalarda mani derecesinde psişik stimülasyon yapabilirler.

Normal ve depresyonlu hastalarda uykunun REM dönemini kısaltırlar ve NREM döneminin 4. evresini uzatırlar.

Trisiklik ilaçlar **deney hayvanlarında** davranış ve psikofarmakolojik testlerle ilgili aşağıdaki etkileri gösterirler: i) Nöroleptik ve hipnosedatif ilaçlar gibi spontan lokomotor etkinliği azaltırlar. ii) Nöroleptik ilaçlar gibi, şartlandırılmış deney hayvanlarında yapılan deneylerde sakınmayı önlerler, fakat kaçma reaksiyonuna dokunmazlar. Şartlandırma için geçen süreyi (öğrenme süresi) uzatırlar. iii) Heksobarbital injeksiyonu suretiyle oluşturulan uykunun süresini uzatırlar. iv) Deney hayvanlarına rezerpin veya tetrabenazin injekte edildiğinde meydana gelen ve bir deneysel depresyon modeli teşkil eden derin sedasyon hali, ptozis ve hipotermi; önceden trisiklik antidepresan ilaç verildiğinde önlenir (anti-rezerpin etki). v) Sıçana yüksek dozda nöroleptik ilaç verildiğinde oluşan katalepsiyi önlerler. vi) Nöroleptik ilaçların aksine, amfetamin'in yaptığı spontan lokomotor aktivite artmasını, stereotipik davranışı, hipertermiyi ve onun intrakranyal self-stimülasyon sıklığında oluşturduğu artmayı potansiyalize ederler. vii) Deney hayvanlarında santral kolinerjik mekanizmanın aktivasyonuna bağlı tesirleri (oksotremorin injeksiyonuna bağlı titreme, nikotin injeksiyonuna bağlı EEG aktivasyonu gibi) antagonize ederler. vii) Porsolt testinde ve olfaktor bulbektomi yapılmış sıçanlardaki etkilerine s. 956'de değinilmiştir.

Antikolinerjik etki: Trisiklik antidepresanlar periferik yapılarda kolinerjik (muskarinik) reseptörleri bloke ederek atropin-benzeri etki gösterirler. Buna bağlı olarak yakını görmenin bozulması, pupillalarda hafif dilatasyon, ağız kuruluğu, ciltte kuruluk, konstipasyon, miksiyon güçlüğü ve taşikardi gibi periferik antikolinerjik etkiler oluştururlar. Taşikardide antikolinerjik etki yanında, sempatik tonusun noradrenalin re-uptake'inin inhibisyonu sonucu artırılması da rol oynar. Antikolinerjik etkinlik üyeler arasında değişir ve en fazla amitriptilinde bulunur. Antikolinerjik etkilerine karşı zamanla tolerans oluşabilir. Antikolinerjik etkinlik üyeler arasında değişir ve en fazla imipramin ve amitriptilinde bulunur. Oysa, selektif serotonin re-uptake inhibitörü ilaçlar ve mianserin antikolinerjik etki oluşturmazlar veya hafif oluştururlar.

Kardiyovasküler etkiler: Trisiklik antidepresanlar mutad dozda verildiklerinde hafif ortostatik hipotansiyon yapabilirler. Bu etkiye karşı tolerans oluşur. Kardiyovasküler sistemin homeostazı ile ilgili refleksleri deprese edebilirler. Yüksek dozda verildiklerinde ilginç olarak **aritmi** oluştururlar. Bu olay esas olarak kalbin repolarizasyonunu (faz 3'ü) bozmalarına bağlıdır; bu nedenle EKG'de QTc (kalp hızına göre düzeltilmiş, "corrected", QT) aralığını uzatırlar; T-dalgasında düzleşme ve tersine çevrilme yapabilirler. Kalp kasında ve iletim sisteminde impuls iletimini yavaşlatırlar; bu temel kardiyak etkileri ve kalp hücrelerindeki elektrofizyolojik etkileri bakımından **kinidine ve diğer sınıf Ia antiaritmik ilaçlara** benzerler. Onlar gibi myokardın kontraktilitesini yüksek dozda azaltırlar. Kalp yetmezliği olan hastada yetmezliği artırabilirler. Aşırı dozda kalpte repolarizasyon bozulması sonucu polimorfik bir ventriküler taşikardi şekli olan "torsades de pointes" nöbetlerine ve buna bağlı ölüme neden olabilirler. QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla birlikte alınmaları veya hipokalemi bu tür yan tesir riskini artırır. Önceden iletim bozukluğu olanlarda da (dal bloku gibi) ventriküler taşiaritmi sonucu ani ölüm yapma potansiyelleri mevcuttur.

Analjezik etkileri: Antidepresan ilaçlardan bazılarının (klomipramin ve amitriptilin gibi) intrinsik analjezik etkinlik gösterdikleri ve ayrıca, morfinle birlikte verildikleri zaman morfinin analjezik etkinliğini potansiyalize ettikleri bulunmuştur. Ağrı kesici etkinliklerinin ağrı ile ilgili yolaklarda serotonin etkinliğini artırmalarına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Morfinle hem farmakodinamik etkileşme gösterirler ve hem de farmakokinetik etkileşme sonucu onun eliminasyon yarılanma ömrünü ve ağızdan alındığında biyoyararlanımını artırırlar. Trisiklik antidepresanlar kanser ağrısına karşı morfin ve benzeri opioidlerin veya aspirin -benzeri ilaçların ağrı kesici etkinliğini arttırmak için yardımcı (adjuvant) olarak kullanılabilirler (bak. 64. Konu). İmipramin'in tek başına angina pektoris'e benzer göğüs ağrısını ortadan kaldırdığı bildirilmiştir.

Solunum üzerine etkileri: Terapötik dozda verildiklerinde solunum merkezi üzerinde etki göstermezler. Toksik dozda solunumu deprese ederler.

Kullanılış yerleri ve dozları: Trisiklik antidepresanla-

TABLO 63.2
Sık kullanılan bazı trisiklik antidepresanların farmakokinetik profili[1]

İlaç	Biyoyararlanım (%)	Proteine bağlanma (%)	Yarılanma ömrü (saat)	Terapötik plazma düzeyi (ng/ml)
İmipramin	29-77	76-95	9-24	95[2]<
Amitriptilin	30-69	82-96	17-40	120[3]<
Desipramin	51 (ortalama)	73-92	17-20	40-160
Nortriptilin	30-50	93-95	27-46.5	50-150

1. Verilerin büyük kısmı Hollister (1978)'den alınmıştır. 2. İmipramin + desipramin'i gösterir. 3. Amitriptilin + nortriptilin'i gösterir.

rın ve diğer antidepresan ilaçların kullanılış yerlerine klinik farmakoloji ile ilgili olarak s. 976'da değinilmiştir.

Yan tesirleri: Belli başlı yan tesirleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir: **(i) Antikolinerjik yan tesirler:** Yukarıda sayılmıştır. **(ii) Psişik yan tesirler:** Uyuşukluk, sedasyon, yorgunluk, bazen manik eksitasyon, halüsinasyonlar. **(iii) Nörolojik yan tesirler:** Tremorlar, başağrısı, yüksek dozda konvülsiyonlar, epilepsili hastalarda nöbetlerin sıklaşması (prokonvülsif, yani konvülsiyonu kolaylaştırıcı etki). **(iv) Kardiyak yan tesirler:** Yukarıda belirtilmiştir. **(v) Hiponatremi:** Trisiklik antidepresanlar ve **bütün antidepresanlar** nörohipofizde uygunsuz antidiüretik hormon salgılanmasına neden olurlar; buna bağlı olarak hiponatremi yaparlar. Bunun sonucu konfüzyon ve konvülsiyonlar gelişebilir. Yaşlılarda hiponatremi yapma riskleri artar. Hiponatremi düzeltilmezse bu belirtiler geçmez. **(vi) Erkeklerde seksüel disfonksiyon:** Trisiklik antidepresanlar libidoyu azaltabilirler; özellikle, noradrenalin re-uptake blokörü olanlar, erkeklerde ejekülasyon ve ereksiyonu bozabilirler, impotens yapabilirler. **(vii) Alerjik reaksiyonlar:** Nadir olarak obstrüktif sarılık, agranülositoz, fotosensitizasyon, bazan cilt döküntüleri ve eozinofili oluştururlar. **(viii) Vücut ağırlığında artma:** Selektif serotonin re-uptake inhibitörü ilaçlar hariç, diğer antidepresan ilaçların **çoğu iştahı artırarak** kilo almaya neden olabilir. Ancak, tedavinin ilk haftalarında iştahı azaltabilirler. SSRİ ilaçlar ise **iştahı** sadece **azaltıcı** yönde etkilerler. İlaçların kendilerine özgü bireysel yan tesirlerine ilgili bölümde değinilmiştir.

Antidepresan ilaçlara kısmi tolerans ve kesilme sendromu: Antidepresan ilaçların uzun süre kullanılması halinde bunların terapötik etkilerine karşı tolerans gelişmesi mutad değildir. Bunların antidepresan etkilerine karşı nadiren kısmi bir tolerans gelişebildiği bildirilmiştir, Devamlı kullanılmaları halinde antikolinerjik etkilere kısmi tolerans gelişmesi nedeniyle antikolinerjik yan tesirleri zayıflayabilir.

Uzun süreden beri denenmiş bulunan trisiklik antidepresanlara karşı zayıf bir fiziksel bağımlılık gelişebilir. Bunun göstergesi bu ilaçların birden kesilmesi sonucu az sayıda hastada kesilme sendromuna benzeyen bir durumun gelişmesidir. Bunun belirtileri malez, bulantı, kusma, iştahsızlık, başağrısı, uykusuzluk, huzursuzluk ve bazen hipomanidir. İskelet kaslarında ağrıdır. Non-trisiklik ilaçlarla da kesilme sendromu olabilir. Selektif serotonin re-uptake inhibitörü grubu ilaçlardan en belirgin kesilme sendromuna neden olan **paroksetin**'dir. Bu ilacı uzun süre kullanılanlarda ilaç birden kesilirse, 1-4 gün sonra başlayan baş dönmesi, terleme, bulantı, uykusuzluk, titreme ve konfüzyon gibi belirtilerin eşlik ettiği bir kesilme sendromu meydana gelebildiği bildirilmiştir. Bu durumda paroksetin verilirse belirtiler hafifler. Belirtilen nedenlerle antidepresan ilaçlarla yapılan uzun süreli tedaviden sonra bu ilaçları birden değil, dozu 4 hafta boyunca basamaklı olarak azaltarak kesmek (tapering) gerekir.

Antidepresan ilaçların keyfi artırmak için suistimal edilmeleri, fluoksetin hariç pek görülmemiştir.

Akut zehirlenme: Depresyonlu hastalarda intihar eğiliminin fazlalığı ve trisiklik ilaçların depresyon tedavisinde kullanılmaları, bunlarla akut zehirlenmelerin nispeten sık görülmesine yol açar. Trisiklik ilaçların öldürücü dozları ile terapötik dozları arasındaki oran nöroleptik ilaçlarınkinden belirgin derecede düşüktür; barbitüratlarınkine yakındır. Aynı farklılık trisiklik ilaçlarla SSRİ ilaçlar veya diğer non-trisiklikler arasında da vardır. Trisiklikllerin akut zehirlenme belirtileri atropin zehirlenmesinde görülenlere benzer (bak. 76. Konu); ilave olarak kalpte tehlikeli ritm bozuklukları, iletim bloğu ve hipotansiyon gelişir. Antikolinerjik toksik belirtilerden SSS ile ilgili olanlar hiperpireksi, konfüzyon, ajitasyon, ileri dönemde konvülsiyonlar ve komadır.

Trisiklik antidepresanların antidotu olarak bir zamanlar fizostigmin salisilat kullanılmış ise de hipotansiyon ve konvülsiyon eğilimini artırdığından artık tavsiye edilmemektedir. Zehirlenme yoğun bakım koşulları altında semptomatik tedavi yöntemleri uygulanarak tedavi edilir. 1-2 mEq/kg dozunda intravenöz sodyum bikarbonat infüzyonu yapılması ile kan pH'sinin 7.45 ve 7.55 arasında tutulmasının kalp ve düz kas hücrelerinde membranal sodyum kanallarındaki bozukluğu düzelterek hipotansiyon ve kalpte QRS segmenti uzamasını düzeltebildiği bildirilmiştir. Gerekirse infüzyon tekrarlanır. Kalpteki ritm bozukluklarına karşı lidokain i.v. infüzyonla verilir. Hastanın durumu düzeltildikten sonra en az 24 saat daha izlenmesi önerilmektedir.

Etkileşmeler: Monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanların inaktivasyonunu yapan enzimleri inhibe ederler. Bu iki ilaç türünün bir arada kullanılması (özel durumlar hariç) kontrindikedir, Buna uyulmazsa atropin zehirlenmesini taklit eden zehirlenme belirtileri ortaya çıkar. MAO inhibitörleri ile tedaviden sonra trisiklik ilaca geçmek istenildiğinde en az iki hafta beklenilmesi tavsiye edilir. Hastanın durumu beklemeyi olanaksız kılıyorsa bu arada elektrokonvülsif tedavi yapılır. Trisiklik antidepresan tedavisinden sonra MAO inhibitörü bir ilaçla tedaviye başlanılacaksa bekleme süresi 2-3 gündür. Fluoksetin, paroksetin ve daha zayıf derecede olmak üzere sertralin, trisiklik ilaçların metabolizmasını inhibe ederler. Metilfenidat ve bazı steroidler (oral kontraseptifler gibi) aynı şekilde etkileşme gösterirler. Barbitüratlar ve diğer bazı hipnosedatifler ve sigara içme, trisiklik ilaçların hepatik inaktivasyonunu enzim indüksiyonu sonucu hızlandırırlar.

Trisiklik antidepresanlar sedatif etkileri nedeniyle alkol, hipnosedatif ilaçlar ve diğer SSS depresanlarının etkilerini potansiyalize ederler. Hastalara bu ilaçların alkolün etkisini artırabileceği söylenmelidir. Guanetidin ve

benzeri ilaçların adrenerjik sempatik sinir uçlarına uptake'ini önledikleri için trisiklik ilaçlar onların antihipertansif etkilerini ortadan kaldırırlar. Efedrin ve benzerleri gibi indirekt etkili sempatomimetik ilaçların adrenerjik sinir uçlarına girmesini de engellemeleri nedeniyle onların vazokonstriktör etkilerini ve diğer bazı etkilerini önlerler. Dışardan verilen noradrenalin'in ve daha hafif derecede olmak üzere adrenalin'in etkilerini artırırlar. Aynı şekilde tiroksin ve benzeri ilaçlara duyarlığı da fazlalaştırırlar. Trisiklik ilaçlar ve trazodon, klonidin'in santral antihipertansif etkisini bloke edebilirler. Tioridazin'in kardiyotoksik etkisini aditif etkileşme sonucu artırırlar, Trisiklik antidepresanlar bu nöroleptik ilaçla kullanılmamalıdırlar.

Kontrindikasyonları: Kalp hastalığının bütün türleri, glokom, idrar retansiyonu (bu arada prostat hipertrofisi), karaciğer yetmezliği, hipertansiyon, epilepsi ve alkolizm gibi durumlarda trisiklik ilaçlar kontrindikedirler. Ayrıca, Alzheimer hastalığında beyindeki kolinerjik işlev eksikliği dikkate alındığında antikolinerjik etkili trisiklik antidepresanların bu hastalarda kullanılmaması uygundur.

Trisiklik Antidepresan İlaç Örnekleri

İmipramin: Trisiklik antidepresanların ilk bulunanı ve prototipidir. Majör depresyona ve karma bipolar bozukluğun depresif epizodlarına karşı etkilidir. Ayrıca anksiyete bozukluğuna karşı da etkilidir; **anksiyolitik** ve **antiobsesyonel** etkileri vardır (bak. s. 838). Blumia'lı hastalarda yeme bozukluğunu düzeltebilir. Beyinde noradrenerjik ve serotonerjik sinir uçlarında sırasıyla **noradrenalin re-uptake'ini** ve daha az derecede olmak üzere **serotonin re-uptake'ini** inhibe eder. Muskarinik reseptörleri bloke eder (atropin-benzeri etki). Belirgin sedatif etki gösterir. Ortostatik nitelikte hipotansiyon yapar; ilginç olarak bu olay depresyonlu hastalarda normal kimselerdekinden daha sık ortaya çıkar. Bu etkisi santral sempatolitik etkiye ve alfa-adrenerjik reseptör blokajına bağlı olabilir. Kalpte His demetinde ve Purkinje liflerinde hızlı sodyum akımını inhibe ederek intraventriküler iletimi yavaşlatır; EKG'de PR ve QRS segmentlerinde uzama yapar. Mutad dozda kinidin-benzeri antiaritmik etkinlik gösterir. Aşırı dozda intraventriküler iletim blokajı tehlikeli boyutlara çıkar. Kalbin kontraktilitesini pek bozmaz. Ağır zehirlenme durumunda koma ve aritmiler yanında epileptiform konvülsiyonlar ortaya çıkar.

İmipramin'in antidepresif etkinliği, diğer trisiklik ilaçlar ile olduğu gibi **2-3 haftalık uygulamadan sonra** belirginleşmeye başlar; daha önceki dönemde antidepresif etkinliği genellikle plasebonunkinden farklı olmaz.

İmipramin mide-barsak kanalından hızlı absorbe edilir. Ancak karaciğerde ilk geçişte eliminasyon hızı yüksek olduğu için sistemik biyoyararlanımı % 29-77 değerleri arasında değişir. Karaciğerde esas olarak CYP2D6 tarafından hidroksilasyon suretiyle inaktive edilir; 2-hidroksiimipramine dönüştürülür. Daha küçük ölçekte de metilasyon suretiyle CYP1A2 ve CYP3A4 enzimleri tarafından desipramine (desmetilimipramine) dönüştürülür; bu, aktif bir metabolittir. Metabolitleri glukuronatlanarak böbreklerden itrah edilir. İmipramin'in metabolizma hızı kişinin genetik yapısına göre değiştiğinden (bak. 13. Konu), **eliminasyon hızı bireyler arasında büyük farklılık gösterir;** bu nedenle eliminasyon yarılanma ömrünün ortalama değerleri çeşitli incelemelerde 9 saat ile 28 saat arasında bulunmuştur. Onun için dozunun hastaya göre **bireyselleştirilmesi** gerekir; duruma göre ve olanak varsa plazma düzeyinin ölçülmesi uygundur.

Alkoliklerde ve mikrozomal oksidleyici enzim indüksiyonu yapan diğer ilaçlarla uzun süre tedavi edilenlerde eliminasyon hızı artar. Oral kontraseptifler, simetidin, oral antikoagülanlar ve metilfenidat ise imipramin'in metabolizmasını yavaşlatır.

Desipramin: İmipramin'in vücutta oluşan metabolitidir. Terapötik etkinliği ve kullanılma yerleri imipraminkiler gibidir. **Noradrenalin re-uptake'ini** daha güçlü bir şekilde inhibe eder; serotonin re-uptake'i üzerine etkisi zayıftır. İmipraminden farkı **daha az sedatif ve daha az antikolinerjik etki** yapmasıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 17-20 saat kadardır; eliminasyon hızı bireyler arasında daha az değişkenlik gösterir.

Klomipramin: İmipramin'in klorlu (3-kloro) türevidir. **Serotonin re-uptake'ini** imipramine göre daha güçlü bir şekilde inhibe eder, Trisiklik antidepresan ilaçlar arasında serotonin re-uptake'ini en selektif inhibe eden ilaçtır (serotonin / noradrenalin re-uptake selektivite oranı 5.3) Farmakolojik etki profili imipramininkine benzer. Güçlü **anti-obsesyonel** etkinlik gösterir; bu nedenle obsesif-kompulsif bozuklukta halen en fazla tercih edilen ilaçtır. Antidepresan ilaç olarak imipramin'in kullanıldığı yerlerde kullanılır. Antiobsesyonel etkisi, antidepresif etkisinden bağımsızdır (bak. s. 838). Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 21 saat kadardır.

Amitriptilin: İmipramin'in kullanıldığı majör depresyon türlerinde ve diğer psikiyatrik hastalıklarda, onun kadar güçlü terapötik etkinlik gösteren bir trisiklik ilaçtır. **Gerek noradrenalin ve gerekse serotonin re-uptake'ini** oldukça güçlü bir şekilde bloke eder. Ayrıca serotonin reseptör blokörüdür. Sedatif, kardiyotoksik ve konvülsif etkinliği imipramininkine eşit derecededir. **Antikolinerjik etkisi** imipramininkinden daha belirgindir; bu nedenle konfüzyona daha sık neden olur. Şizoafektif bozuklukta antipsikotik ilaçlarla birlikte yararlı olabilir. Migren profilaksisi için kullanılabilir. Öldürücü dozu genellikle 1-3 g'ın üstünde bulunmuştur; ancak 500 mg

amitriptilin yutup ölen hasta bulunduğu gibi yaklaşık 4 g aldığı halde kurtulan hasta da bildirilmiştir. Ağız yolundan alındığında iyi absorbe edilir; ancak karaciğerde ilk geçiş eliminasyonu hızlı olduğu için sistemik biyoyararlanımı %30-69 kadardır. Demetilasyon ve hidroksilasyon suretiyle metabolize edilir. Demetile aktif metaboliti nortriptilin ayrıca ilaç olarak geliştirilmiştir. Eliminasyon yarılanma ömrü 17-40 saat kadardır ve tıpkı imipraminki ve nortriptilininki gibi bireyler arasında büyük değişkenlik gösterir (bak.13. Konu). Yan tesirleri imipramininkilere benzer.

Nortriptilin: Amitriptilin'in demetilenmiş türevi ve metabolitidir. **Noradrenalin re-uptake'ini** güçlü bir şekilde inhibe eder; serotonin'inkine etkisi belirgin değildir. Antikolinerjik etkinliği, amitriptilin'inkine göre belirgin derecede düşüktür. Diğer bakımlardan ona benzer. Karaciğerde esas olarak hidroksillenme suretiyle inaktive edilir. Eliminasyon hızı bireyler arasında belirgin değişkenlik gösterir. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 27- 46.5 saat aralığında bulunmuştur, İmipramin için açıklanan nedenlerle oral verildiğinde sistemik biyoyararlanımı düşüktür (yaklaşık %30-50 kadardır).

Protriptilin: Yapıca amitriptilin'e benzer; ancak ondan farklı olarak tersiyer değil sekonder amindir. **Noradrenalin re-uptake'ini** en güçlü şekilde bloke eden iki trisiklik ilaçtan biridir (diğeri desipramin); serotonerjik etkisi zayıftır. Antikolinerjik etkinliği nisbeten fazla, fakat sedatif etkinliği çok azdır. Bu nedenle anksiyete ve ajitasyon gibi durumları olan depresyonlularda değil, psikomotor retardasyon, apati, uyuşukluk ve yorgunluktan şikayet eden majör depresyonlularda tercih edilir; narkolepside de özellikle tercih edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü en uzun olan trisiklik antidepresandır (yarılanma ömrü ortalama 74-78 saat). Diğer trisiklikler gibi eliminasyon hızı bireylerarasında fazla değişkenlik gösterir.

Trimipramin: Yapıca imipramin ve desipramin'e yakından benzer. İmipramine göre daha az sedasyon ve daha zayıf antikolinerjik etkinlik gösterir. Noradrenalin ve serotonin re-uptake'i üzerine etkisi belirgin değildir.

Doksepin: Ortadaki halkası N'siz heteroksiklik olan bir trisiklik antidepresandır. Bundan önceki ilaç gibi, noradrenalin ve serotonin re-uptake'i üzerine etkisi belirgin değildir. Sedatif ve antikolinerjik etkileri belirgindir. İmipramin için belirtilen durumlarda kullanılır. Eliminasyon yarılanma ömrü onunkine yakındır (ortalama 17-18 saat) ve fazla değişkenlik gösterir. Oral verildiğinde sistemik biyoyararlanımı en düşük olan trisiklik ilaçtır (ortalama %30); bunun uygulama açısından bir sakıncası yoktur.

Amoksapin: Dibenzoksazepin türü heterosiklik trisiklik ilaçların tek örneğidir. Nöroleptik bir ilaç olan loksapin'e yapıca benzer; onun gibi dopaminerjik reseptör blokörüdür. **Noradrenalin re-uptake'ini** oldukça güçlü inhibe eder; serotonerjik etkisi zayıftır. Antikolinerjik ve sedatif etkinliği düşüktür. İmipramin için belirtilen indikasyonlarda kullanılır.

Opipramol: Farmakolojik etki profili bakımından amitriptiline benzeyen bir trisiklik antidepresandır. Sedatif etkinliği belirgindir. Günde 3 kez 50 mg dozunda verilir.

Maprotilin: Trisiklik bileşiklerin modifiye edilmiş bir türevidir; orta halkada bir etilen köprüsü içerir. Trisiklik ilaçlara yapısal benzerliği nedeniyle onların sakıncalarını gösterir. Temel etki profili desipramin veya nortriptilininkine benzer. Serotonin re-uptak'ine dokunmaz; oldukça selektif bir şekilde noradrenalin re-uptake'ini bloke eder. Antihistaminik ve antikolinerjik etkinlik gösterir. Yarılanma ömrü uzundur (ortalama 43 saat); günde bir kez verilebilir. Ancak eliminasyon hızı bireyler arasında nisbeten fazla değişkenlik gösterir. Günde 75-150 mg dozunda ağızdan verilir. Yaşlılarda günlük doz, 25-75 mg'dır. En sık görülen yan tesirleri antikolinerjik nitelikte olanlar ve uyuşukluktur.

2. NON-TRİSİKLİK ANTİDEPRESANLAR

Antidepresan olarak 1950'lerden beri kullanılan trisiklik antidepresanların ortak yan tesirleri olan konvülsiyon eşiğini düşürme (epileptojenik etkinlik), antikolinerjik etkiler gösterme, yüksek dozda daha belirgin direkt kardiyotoksisite ve hipotansiyon gibi sakıncalarını çok az veya hiç göstermeyen ilaçlar bulmak amacıyla trisiklik-olmayan yeni antidepresanlar geliştirilmiştir. Ancak bunların hepsi değil, sadece bazıları yukarıda sayılan hedeflere uyar. Bu grup antidepresanların başlıcalarını aşağıda gösterilmiştir. Bunlara ikinci kuşak antidepresanlar adı da verilir. Daha sonra **selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRİ'ler)** bulunmuştur.

Non-trisiklik ilaçlar terapötik etkilerinin niteliği bakımından trisiklik antidepresanlara benzerler, ancak yukarıda ana hatlarıyla belirtilen istenmiyen etkileri genellikle minimal derecede gösterirler veya hiç göstermezler. Trisiklik ilaçlara göre depresyon tedavisinde daha fazla etkili oldukları veya etkilerinin daha çabuk başladığı inandırıcı bir şekilde kanıtlanmamıştır. Farmakolojik etkilerinden burada ayrıca söz edilmeyecektir; sadece özellik gösteren yönleri üzerinde durulacaktır.

Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri

Tedavi dozlarında beyinde diğer nörotransmiter sistemlerine dokunmadan serotonerjik sinapslarda serotonin re-uptake'ini bloke ederler. Depresyon tedavisinden başka bazıları obsesif-kompulsif bozukluk ve panik bozukluğunun tedavisinde de kullanılır. Panik bozukluğunda başlangıçta belirtileri kısa süre artırabilirler. Mani döneminde kullanılmazlar. Uzun süre uygulamadan sonra doz yavaş olarak azaltılmak suretiyle kesilmelidirler; aksi taktirde orofasiyal distoniler dahil ekstrapiramidal bozukluklar ortaya çıkabilirler (özellikle paroksetin). MAO inhibitörleriyle etkileşirler; iştahı azaltabilirler.

Fluoksetin: Fenilpropilamin türevidir; yapıca amfetaminlere benzer; fakat noradrenerjik mekanizmaları pek etkilemez. Psikostimülan etkinlik gösterir. Serotonin re-uptake'ini selektif olarak ve güçlü bir şekilde bloke eder. Eliminasyon yarılanma ömrü en uzun olan antidepresan ilaçtır (ortalama 53 saat) Karaciğerde etkin şekli olan **norfluoksetin**'e dönüştürülür; bunun eliminasyon yarılanma ömrü daha da uzundur (5-16 gün) Fluoksetin ve adigeçen metaboliti trisiklik antidepresanlar dahil birçok ilacın metabolizmasında rol oynayan CYP2D6 enzimini hem kendi hem de metaboliti norfluoksetin inhibe eder. Ayrıca, diğer sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19'u da zayıf derecede inhibe etmektedir. Bu nedenle trisiklik ilaçlarla birlikte alındığında onların plazma düzeyini birkaç katına yükseltir. Fenitoini yıkan CYP2C9 enzimini de inhibe ettiğinden plazma fenitoin düzeyini biraz yükseltir. Mide-barsak kanalından yavaş absorbe edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda ve sıkı bağlanır (%94). Kendisi ve metabolitleri vücutta birikebilir. Antidepresan olarak günlük dozu 20-80 mg'dır ve bir kezde verilir. Günde 40-60 mg dozunda iştah kesici olarak kullanılabilir. En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk, bulantı, sinirlilik, tremor, uykusuzluk, terleme, ağız kuruluğu ve diyaredir. Akatisia-benzeri bir huzursuzluk yapabilir. Kardiyotoksik ve prokonvulsif etkinliği trisiklik ilaçlarınkine göre zayıftır. Zehirleme yapacak kadar yüksek dozda veya konvulsiyon eğilimi yaratan durumlarda (örneğin hipnosedatif ilaç yoksunluk sendromu gibi) terapötik dozlarda alınırsa konvülsiyon yapabilir. Fluoksetin kilo kaybı yapabilir. Yüksek dozda verilirse amfetaminlerin yaptığına benzeyen psikotik reaksiyon yapabilir. Varfarin, kumadin ve dijitoksin gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçları bağlanma yerinden kovarak etkinliklerini artırabilir.

Sertralin: Fenilnaftilamin türevi ve yapıca diğer ilaçlara benzemeyen güçlü bir serotonin re-uptake inhibitörüdür. Noradrenalin ve dopamin re-uptake'ine dokunmaz. Barsaktan kısmen absorbe edilir ve yemek sırasında alınması absorpsiyon oranını artırır. Karaciğerde demetilasyon sonucu kısmen N-desmetilsertralin'e yıkılır; bu etkin bir metabolittir. Eliminasyon yarılanma ömrü 24-26 saattir; etkin metabolitininki daha da uzundur (62-104 saat). Bazı karaciğer mikrozomal oksidazlarını hafif olarak indükleyebilir. Farmakolojik etki profili fluoksetin'inkine benzer. Belirgin derecede bir enzim inhibisyonu yapmaması ve eliminasyon yarılanma ömrünün fluoksetin ve özellikle onun aktif metaboliti olan norfluoksetininkine göre kısa olması bu ilaca üstünlük sağlar. Depresyonun ve obsesif-kompulsif hastalığın tedavisi için kullanılır. Başlangıçta ağızdan günde 50 mg tek doz şeklinde sabah veya akşam yemek sırasında verilir. Günlük doz, alınan cevaba göre haftalık artmalarla 200 mg'a kadar çıkarılabilir. İştahı azalttığı için ve alkole olan özlemi düşürdüğü için obesite ve alkolizm tedavisinde de denenebilir. En sık görülen yan tesirleri bulantı, diyare veya feçesin yumuşaması ve dispepsidir. Trisiklik antidepresanlardan farklı olarak, sedasyon, antikolinerjik ve kardiyotoksik etki genellikle yapmaz veya hafif yapar. Erkeklerde ejakülasyon bozukluğu yapabilir. Gebelerde kullanılmamalıdır. Çocuklarda güvenliği halen belirlenmemiştir.

Diğer antidepresanlar için olduğu gibi, MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılması tavsiye edilmez. Sertralini kestikten en az 4 yarılanma ömrü (7-10 gün) sonra MAO inhibitörü verilebilir. MAO inhibitörleri (selektif olanlar dahil) ile sertralin ve diğer SSRİ'lerin etkileşmesine bağlı özel bir klinik durum **serotonin sendromu**'dur. Bu sendrom serotonin'in sinaptik yıkılmasının ve up-take'inin birlikte inhibisyonu sonucu sinapslarda aşırı serotonin birikmesine ve aşırı serotonerjik etkinlik oluşmasına bağlıdır. Başlıca belirtileri hipomani ve konfüzyon gibi mental bozukluklar, ajitasyon, myoklonus, hiperrefleksi aşırı terleme, tremor, üşüme, diyare ve motor koordinasyon bozukluğudur. Benzer bir durum, deney hayvanlarına MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte SSRİ'lerin veya nisbeten selektif serotonin re-uptake inhibitörü klomipramin ya da serotonin prekürsörü triptofan verildiğinde oluşur.

Paroksetin: Yapıca fluoksetine benzeyen bir selektif serotonin re-uptake inhibitörüdür. Eliminasyon yarılanma ömrü, diğer SSRİ ilaçlarınkinden kısadır (ortalama 21 saat). Depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk ve sosyal fobiden başka, posttravmatik stres bozukluğu ve jeneralize anksiyete bozukluğu için de onaylanmıştır. Başlangıç dozu günde ağızdan 20 mg'dır; günlük doz günde 50 mg'a kadar artırılabilir. Antikolinerjik etkinliği diğer SSRİ'lere göre yüksektir. Ekstrapramidal belirtilere (akut orofasiyal distoni gibi) neden olabilir. Kesilme sendromu bu ilaçla, diğer SSRİ'lere göre daha sık olur. CYP2D6 enzimini oldukça güçlü inhibe eder; bu enzimle yıkılan ilaçların (bak. 5. Konu) toksititesini artırabilir.

Fluvoksamin: Diğer SSRİ ilaçlar gibi sedatif etkisi, antimuskarinik etkileri ve kardiyotoksisitesi zayıf olan bir antidepresandır. Başlangıç dozu günde 100 mg'dır ve tek dozda verilir. Alınan cevaba göre günde 300 mg'a kadar artırılır. Depresyondan başka, obsesif-kompulsif hastalıkta da etkilidir. Kafein ve teofilini yıkan CYP1A2 enziminin en güçlü inhibitörüdür; birlikte alındığında kafeinin eliminasyon yarılanma ömrünü 6 kat artırır. Teofilin veya aminofilin ile birlikte kullanılmamalıdır.

CYP3A4 enzimini de inhibe ettiğinden onun tarafından büyük ölçüde yıkılan astemizol, sisaprid ve terfenadin gibi görece toksik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Sitalopram: Genel nitelikleri diğer SSRİ ilaçlara benzer. Eliminasyon yarılanma ömrü 33 saat kadardır; . CYP3A4 ve CYP2C19 enzimleri tarafından demetilasyon, deaminasyon ve oksidasyon ile aktif ve in aktif metabolitlere dönüşür. CYP3A4 izoenzimleri üzerindeki zayıf inhibisyonu dışında, bu enzim sistemi üzrinde blok yapıcı etkisi yoktur. Depresyondan başka, panik bozuklukta da etkilidir. İlk indikasyonda tedaviye ağızdan günde 20 mg'lık, ikincisinde 10 mg'lık tek dozla başlanır. Günde 60 mg'a kadar doz giderek artırılabilir.

Diğer İlaçlar

Viloksazin: Yapıca beta-blokör ilaçlara benzeyen bisiklik bir bileşiktir. Amfetamin-benzeri stimülan etkinlik gösterir. Re-uptake mekanizmaları üzerindeki etkisi belirgin değildir. Antikolinerjik, kardiyotoksik ve prokonvülsif etkinliği zayıftır. Eliminasyon yarılanma ömrü 2-5 saat kadardır; günde 2-3 kez verilmesi gerekir. Günlük dozu 150-300 mg'dır. En sık görülen yan tesirleri bulantı, kusma, mide-barsak bozuklukları ve amfetamin benzeri tesirleridir.

Trazodon: Trisiklik ilaçlara hiç benzemeyen bir yapıda, triazolopiridin türevi bir ilaçtır. Selektif fakat nisbeten zayıf bir şekilde serotonin re-uptake'ini bloke eder. Muskarinik, 5-HT_1, 5-HT_2 serotonerjik ve a_2 adrenerjik reseptörleri bloke eder. Serotonin reseptörlerini bloke etmesi, aktif bir metaboliti olan m-klorofenilpiperazin'e bağlı olabilir. Belirgin derecede sedatif etkinlik gösterir. CYP3A4 ve CYP2D6 izoenzimleri tarafından parçalanmaktadı. Eliminasyon yarılanma ömrü 6-11 saat kadardır; günde bir kez verilebilir. Günlük dozu 150-250 mg'dır. En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk ve sedasyondur. Antikolinerjik belirtiler seyrek görülür. Konfüzyon ve yüksek dozda verilmişse, deliryum yapabilir. Priapizm oluşturabildiği seyrek de olsa bildirilmiştir. Kardiyotoksik ve prokonvülsif etkinliği zayıftır. Alkol ve benzeri SSS depresanlarının etkinliğini artırıp zehirlenme yapabilir.

Nefazodon: Serotonin re-uptake inhibitörüdür, ayrıca serotonin 5-HT_2 reseptörlerini bloke eder. CYP3A4 izoenzimlerince metabolize edilmekle birlikte, ayrıca bu enzimleri inhibe etmektedir. Uykunun yapısı ve kalitesi üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Depresyon tedavisinde başlangıçta ağızdan günde 2 kez 50-100 mg verilir; 5-7 günlük aralarla doz artırılarak günde 2 kez 200 mg'a ve gerekirse 300 mg'a çıkarılır. Ağız kuruluğu, asteni, bulantı ve sedasyon yapabilir.

Mianserin: Piperazin-dibenzazepin türevi tetrasiklik bir bileşiktir. Trisikliklerden farklı olarak re-uptake blokörü etkinliği belirgin değildir, **noradrenalin re-uptake**'ini hafif bloke edebilir ve muskarinik reseptörlere dokunmaz. Serotonin 5-HT_2, histamin ve presinaptik α_2-reseptörleri bloke eder. Sedatif etkinlik gösterir. Kardiyotoksik değildir; trisiklik ilaçlar gibi prokonvulsif etkinlik gösterir. Günlük dozu ağızdan 30-90 mg'dır. En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk ve sedasyondur. Epilepsililerde dikkatli kullanılmalıdır. Aplastik anemi ve agranulositoz dahil hematolojik bozukluklara neden olması ve çeşitli organlarda alerjik reaksiyon yapması nedeniyle güvenilirliği düşüktür. Tedavinin ilk üç ayı boyunca 4 haftada bir tüm kan sayımı yapılması tavsiye edilir. Ateş, boğaz ağrısı veya diğer **infeksiyon belirtileri** oluştuğunda hasta hekime başvurmalıdır. Agranülositoz 8 haftalık tedaviden sonra ortaya çıkar ve reversibldir.

Mirtazapin: Mianserin'in piridin analogudur. α_2-adrenerjik, serotonin 5-HT_2 ve 5-HT_3 reseptörler üzerinde güçlü antagonist etki yapar. Noradrenerjik ve serotonerjik sinir uçlarındaki presinaptik α_2 reseptörleri bloke ederek beyinde noradrenerjik ve serotonerjik uçlardan nörotransmiter salıverilmesini artırır; antidepresan etkisinin bu şekilde oluşan indirekt serotonerjik ve noradrenerjik etkinlik artmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Diğer ilaçlar gibi antidepresan etkisi 2-3 haftalık uygulamadan sonra belirginleşir. Karaciğerde CYP2D6, CYP3A4 ve CYP1A2 enzimleri tarafından oksidasyonla yavaş olarak metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (20-40 saat).

Başlangıçta ağızdan 15 mg günde tek doz (gece yatarken) verilir. Doz günde 45 mg'a kadar artırılabilir. Sedatif ve anksiyolitik etki de yapar.Reversibl lökopeni ve agranülositoz seyrek de olsa yapabilir. İştah artması ve kilo almaya neden olabilir.

Amineptin: Yapıca trisiklik antidepresanlara benzeyen bir bileşiktir; orta halkada 7 karbonlu aminli-asid yan zinciri içerir. Temel etki kalıbı bakımından trisiklik ilaçlara pek benzemez. Dopamin re-uptake'ini inhibe eder. Noradrenerjik ve serotonerjik mekanizmalar üzerinde direkt etkisi yoktur; fakat yinelenerek verilmesi beyinde beta-adrenerjik reseptör desensitizasyonu yapar. Günlük dozu 100-200 mg'dır; iki kezde verilir. Diğer dopaminerjik nitelikte antidepresanlar gibi amfetamin-benzeri psikostimülan etki potansiyeli vardır. İmmunoalerjik nitelikte hepatik bozukluk (sarılık dahil), artralji ve ateş yapabilir. Kardiyotoksik değildir; antikolinerjik etkinliği zayıftır.

Tianeptin: Yapıca diğer antidepresanlardan farklıdır; dibenzotiazepin türevidir. Atipik bir antidepresandır. Şöyle ki, beyindeki serotonerjik sinapslarda serotonin re-uptake'ini inhibe etmez, aksine hızlandırır. Trisiklik antidepresanlara göre üstünlüğü kardiyovasküler yan tesirlerinin zayıf olması nedeniyle daha güvenilir olmasıdır. Ancak antidepresan ilaç olarak terapötik etkinliği ve plaseboya üstünlüğü yeterince kanıtlanmamıştır. Tipik ilaçlardan farklı olarak antidepresan etkinliğinin çabuk başladığı bildirilmiştir. Deney hayvanlarında bellekle ilgili olayları artırdığı bulunmuşsa da bu bakımdan insanda denenmemiştir. Depresyon tedavisi için günde 3 kez ağızdan 37.5-75 mg dozunda kullanılır. Başlıca yan tesirleri gastrointestinal bozukluk (bulantı, kusma, dispepsi), anksiyete, irritabilite ve sedasyondur.

Venlafaksin: Feniletilamin türevi yeni bir antidepresandır. Beyin sinapslarında hem noradrenalin ve hem de serotonin re-uptake'ini inhibe eder. **Serotonin-noradrenalin re-uptake inhibitörü (SNRİ)** bir ilaçtır. Antikolinerjik, sedatif ve kardiyotoksik yan tesirleri trisiklik ilaçlarınkine göre daha düşüktür. Plazma proteinlerine daha düşük oranda bağlanır. Karaciğerde CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri tarafından metabolize edilir. Kendi eliminasyon yarılanma ömrü 3-5 saat, aktif desmetil metabolitlerininki 10-11 saattir. Günlük dozu başlangıçta ağızdan 75 mg'dır. İki veya üç keze bölünerek verilir; alınan cevaba göre günde 375 mg'a kadar çıkartılabilir .Antidepresan etkinliğinin, trisiklik ilaçlarınkine göre çabuk başladığı görülmüştür. Jeneralize anksiyete bozukluğunda da kullanılır. En sık görülen yan tesiri bulantı, somnolens ve baş dönmesidir. Diğer ilaçların çoğundan farklı olarak, yüksek dozda kan basıncını yükseltebilir. Ejekülasyon bozukluğu ve impotans yapabilir.

Bupropion: Amfetamin-benzeri iştah-kesici bir ilaç olan dietilpropion'a yapıca banzeyen ünisiklik bir bileşiktir. Dopamin re-uptake'ini oldukça selektif bir şekilde bloke eder; ayrıca dopamin agonisti etkinlik gösterir. Kolinerjik, serotonerjik ve histaminerjik reseptörlere pek dokunmaz; prokonvülsif etkinliği vardır. Nikotin (tütün) bağımlığının tedavisi için de motivasyonu artırıcı psikoterapi ile birlikte günde 2 kez 150 mg ağızdan verilir. SSS stimülasyonuna bağlı yan tesirler ve cilt reaksiyonları yapar. CYP2D6 enzimini inhibe ederek istenmiyen etkileşmelere neden olabilir. Diğer özelliklerine Kitabın 5. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir. (bak.s.1898).

Reboksetin: Selektif noradrenalin re-uptake inhibitörü (NRİ) yeni bir ilaçtır. Rasemik şekilde bulunur. Başlangıçta günde 4 mg verilir; birkaç haftada, gerekirse 12 mg'a kadar çıkılır. Bipolar hastalıkta dikkatle kullanılmalıdır.

St. John wort bitkisi (Hypericum perforatum) ekstresi: Depresyon tedavisine yeni girmiş, klinik etkililiği yüksek olmayan bitkisel bir ilaçtır. Bazı ülkelerde tezgah-üstü reçetesiz ilaç statüsündedir. Etkin madde (hiperisin, hiperforin vd.) içeriği, preparatları arasında değişebilir. Hafif depresyon olgularının tedavisinde kullanılabilir. Bazı ilaçların metabolizmasında rol oynayan enzimleri indükliyerek etkileşmelere yol açabilir (bak. 11. Konu).

3. MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

Monoamin oksidaz çeşitli izoenzimler şeklinde bulunan mitokondriyel bir enzimdir. Vücutta başlıca iki yerde görece yoğun bulunur. (i) Noradrenerjik, dopaminerjik ve serotoninerjik sinir uçları; (ii) Karaciğer, akciğerler ve barsak çeperi. Sinir uçlarındaki MAO enzimi, aynı yerdeki nöromediyatör veziküllerinden sitoplazmaya sızan veya salıverici ilaçlar tarafından açığa çıkarılan nöromediyatör moleküllerinin bir kısmını sitoplazmadan geçerken oksidatif deaminasyonla inaktive eder; bu inaktivasyondan kurtulan moleküller sitoplazma membranını geçip sinaps aralığına erişebilirler. Enzim, re-uptake sonucu sinaps aralığından sitoplazmaya giren nöromediyatör moleküllerini de yıkar ve veziküllere girebilen miktarlarını azaltır.

Monoamin oksidaz inhibitörleri, beyinde noradrenalin, dopamin, serotonin ve adrenalin düzeyini yükseltirler ve bu nöromediyatörlerin etkinliğini artırırlar. 5-Hidroksitriptofan ve L-DOPA gibi monoamin prekürsörleri, dışardan verildiklerinde, beyinde kendilerine uyan monoaminlerin (5-HTF'den oluşan serotonin ile L-DOPA'dan oluşan dopamin ve noradrenalin'in) düzeyini normal durumda pek yükseltmedikleri halde, MAO inhibitörleri ile birlikte verildiklerinde beyinde amin düzeyini fazla artırırlar. Bu ilaçların antidepresan etkilerinin beyinde hangi aminin düzeyinin artmasına bağlı olduğu kesinlikle bilinmez. Ancak bu konunun başlangıcında belirtilen hipoteze göre söz konusu etkinin oluşumunda noradrenalin ve/veya serotonin birikmesinin ön planda rol oynaması olasılığı vardır.

MAO'nun en az iki tipinin olduğu saptanmış ve bunlara **MAO A** ve **MAO B** adı verilmiştir. Bu iki tipin çeşitli substratlar üzerindeki etkinlikleri, belirli bazı inhibitörlere karşı duyarlıkları ve yerleşimleri farklıdır. İnsanda **MAO A** substrat olarak, **serotonin ve noradrenaline** daha fazla afinite gösterir; bunları hızlı bir şekilde parçalar ve moklobemid ve klorjilin tarafından inhibe edilir. **MAO B** ise daha çok, feniletilamin ve benzilamin gibi nonpolar (yani aromatik halkasında hidroksil olmayan) aromatik aminleri yıkar; MAO B selejilin tarafından selektif bir şekilde inhibe edilir.Dopamin ve tiramin'i MAO A da, MAO B de yaklaşık aynı hızda yıkar.

Periferde üç "savunma hattı" üzerinde yani barsak mukozası, karaciğer ve akciğerlerde yerleşmiş olan MAO ile, vücuda giren tiramin ve benzeri feniletilaminler gibi sempatomimetik doğal maddelerin arteriyel dolaşıma girmeden önce büyük ölçüde inaktive edilmesi sağlanır. MAO inhibitörü ilaç almamış kişilerde barsaktan absorbe edilen **tiramin'in % 99'u sistemik dolaşıma girmeden yıkılır.** Bu nedenle tiraminden zengin peynir ve benzeri fermantasyona uğramış besinleri yedikleri zaman bu kişilerde **peynir reaksiyonu** denilen hipertansif kriz ve

onun fatal olabilen sonuçları meydana gelmez. Yukarıda tanımlanan üç savunma hattındaki MAO tiplerinin farklı olması nedeniyle; sadece MAO A'yı veya sadece MAO B'yi inhibe eden selektif bir MAO inhibitörü alanlarda peynir reaksiyonu olasılığı ve şiddeti önemli ölçüde azalır. Çünkü bir savunma hattında enzimin inhibe edilmiş olması bundan kaçan tiramin'in diğer yerde yıkılmasını engellemez. Oysaki klasik nonselektif MAO inhibitörü ilaç alanlarda her iki MAO tipinin de inhibe edilmiş olması ve inhibisyonun irreversibl nitelikte olması, peynir reaksiyonunun klasik ilaçlar için önemli bir sorun ve sakınca olmasına yol açar. Klasik ilaçlar MAO'ya ilave olarak diğer bazı enzimleri de inhibe ettiklerinden ciddi ilaç etkileşmelerine de neden olabilirler.

Sınıflandırma

Antidepresan olarak kullanılan MAO inhibitörleri **iki gruba ayrılırlar.**

1. Selektif MAO A inhibitörleri: Halen bu gruptan kullanılan yalnızca **moklobemid**'dir. Bir benzamid türevidir. Enzimi reversibl bir şekilde bloke eder. İnhibitör etkisi kısa sürer ve günde 2-3 kez verilmesi gerekir. Ağızdan alındığında, tama yakın absorbe edilir. Ancak barsak mukozası ve karaciğerde önemli ölçüde ilk geçiş eliminasyonuna uğradığı için sistemik biyoyararlanımı tek doz verilişi halinde % 45-60 ve yinelenerek verilişinde % 85' tir. Karaciğerde hızlı bir şekilde yıkılarak elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2 saat kadardır; karaciğer hastalıklarında uzar. Bazı metabolitleri de MAO'yu inhibe eder. MAO A'yı MAO B'ye göre yaklaşık 10 kez daha güçlü bir şekilde inhibe eder; bu oran invitro testlerde çok daha yüksektir.

Ağız yolundan günde 2-3 kez 100-150 mg dozunda verilir. Antidepresan terapötik etkisi yaklaşık 10 günlük bir uygulamadan sonra ortaya çıkar; bu süre trisiklik antidepresanlar ve benzerleri ile yapılan uygulamadakinden (yaklaşık 2-3 hafta) daha kısadır. Oral tiramini yaklaşık 4-7 kez potansiyalize eder. Bu oran klasik MAO inhibitörleri ile olana göre oldukça düşüktür. Moklobemid alanlarda belirgin bir kan basıncı yükselmesi (30 mmHg) meydana gelmesi için ağızdan en az 150 mg tiramin alınması gerektiği kestirilmiştir. Bir yemekte bu kadar tiramin içeren peynir veya benzeri tiraminden zengin besin yemek olağandışıdır. Tiraminli besinlerle etkileşme olasılığını azaltmak için moklobemid dozunun yemek başında veya sırasında değil, yemekten sonra verilmesi tavsiye edilir. Karaciğer bozukluğu olanlarda veya simetidin alanlarda, dozunun azaltılması gerekir. Meperidin veya dekstrometorfanla toksik etkileşme gösterebilir. Ayrıca, CYP2D6 inhibisyonu yaptığından SSRİ ilaçlarlarla ya da klomipramin ile birlikte kullanıldığında serotonerjik sendroma yol açabilmektedir.

2. Non-selektif irreversibl MAO inhibitörleri: MAO 'nun hem A ve hem de B tipini irreversibl bir şekilde bloke ederler. MAO'yu inhibe etmelerine bağlı istenmeyen ilaç etkileşmelerinden başka, diğer birçok enzimi inhibe ettiklerinden, daha birçok ilacın metabolizmasını yavaşlatıp onların etkinliğini toksisite düzeyine çıkarabilirler. Oral ve i.v. tiramini önemli ölçüde potansiyalize ederler. Peynir reaksiyonu yapma olasılıklarının fazla olması, önemli bir sakıncadır.

Bu gruptaki ilaçlar kimyasal yapılarına göre **hidrazin türevleri** ve **hidrazin olmayanlar** şeklinde ikiye ayrılırlar. Birinci grupta **fenelzin, fenipirazin, nialamid** ve **isokarboksazid bulunur.** Son ikisi gerçekte hidrazin değil hidrazid'dirler. 1950'lerin başında tüberküloz ilacı olarak çıkarılıp antidepresan etkisi tesadüfen bulunan ve depresyonun bu tür ilaçlarla tedavisi çığrını açan **iproniazid** de bu gruptandır; fakat toksik etkilerinin fazlalığı nedeniyle bugün kullanılmaz. İkinci grupta **tranilsipromin** ve **pargilin** bulunur; bunlar hepatotoksisitelerinin daha düşük olması ve amfetamin-benzeri psikomotor stimülan etkilerinin daha az olması nedeniyle hidrazin türevi ilaçlara tercih edilirler. Ancak seyrek görülen hipertansif reaksiyon ve buna bağlı intrakranyal kanama olayları bunlarla daha fazla bildirilmiştir.

MAO inhibitörlerinin vücuttan eliminasyonu, biyotransformasyon suretiyle nispeten çabuk olur. Hidrazid türevleri hidrolizle hidrazin türevlerine dönüşürler ve böylece etkin hale gelirler. İnaktivasyonları esas itibariyle N-asetilasyon suretiyle olur. İlaç vücuttan çabuk kaybolduğu ve birikmediği halde, **yaptığı enzim inhibisyonu irreversibl olduğu için** etkisi uzun devam eder. Bir dozun etkisi, daha sonraki dozun etkisine ilave edilir. İlaç kesildikten sonra MAO etkinliğinin normal düzeye ulaşması, yeni enzim sentezi (rejenerasyon) sayesinde olur ve 2 haftalık bir süreyi gerektirir.

Farmakolojik Etkileri

MAO inhibitörleri **atipik depresyon** ve hipokondriyak ya da histerik belirtileri ağır basan depresyon olgularında, melankolik majör depresyondakinden daha fazla etkilidir. Trisiklik ve non-trisiklik gruplarda belirtilen ilaçların aksine, majör depresyonun rutin tedavisinde kullanılmazlar. Ancak bu ilaçlara yanıt vermeyen bazı olgularda etkili olabilirler ve denenmelidirler. Kural olarak MAO inhibitörleri aşağıdaki **özel durumlarda tercih edilirler:** (i) Atipik ve yukarıda belirtilen nitelikteki depresyon olgularının ve fobi ve panik reaksiyonlarının tedavisi (selektif MAO A inhibitörü moklobemid sosyal fobide de etkilidir). (ii) Diğer tedavi şekillerine yanıt vermeyen depresyonlarda tek başına ya da lityum ile kombine tedavi.

MAO inhibitörü ilaçlar ağız yolundan verilirler. Davranış üzerindeki stimülan etkileri beyindeki enzim inhibisyonunun giderek artmasına paralel olarak yavaş gelişir.

Trisiklik antidepresanlardan farklı olarak depresyonsuz kişide de psikostimülan etki yaparlar; öfori, uykusuzluk ve spontan hareketlerde artma ve solunum stimülasyonuna neden olurlar. Depresyonlu hastada depresyonu tersine çevirirler ve öfori ve eksitasyon hali

oluştururlar. Bütün bu etkiler 10 günlük bir tedaviden sonra, yani trisiklik antidepresanlara göre daha erken belirgin hale gelirler. Amfetaminlerin aksine, iştahı azaltmazlar, artırırlar. Ciddi yan tesirlerinin varlığı, ilaç etkileşimlerinin fazlalığı ve geliştirilen diğer antideprasanlar nedeniyle günümüzde selektif olmayan MAO inhibitörleri kullanımları büyük ölçüde azalmıştır . Diğer etkileri Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde yer almıştır (sayfa 971).

Daha önce belirtildiği gibi moklobemid, tiramini non-selektif ilaçlara göre daha düşük bir derecede potansiyalize eder. MAO inhibitörlerinin diğer ilaçlarla yaptıkları etkileşmelere toplu olarak 11. Konuda değinilmiştir. Deney hayvanlarına, serotonin re-uptake'ini inhibe eden antidepresanlarla birlikte verildiklerinde, serotonin sendromu oluşturulabilirler (bak. s. 901). Davranış kalıpları, ölümcül olabilen hiperpireksi, hipertermi, salivasyon, motor eksitasyon ve EEG'de desenkronizasyon oluştururlar.

Akut zehirlenme: Ajitasyon, halüsinasyonlar, hiperrefleksi ve ileri dönemde konvülsiyonlar ile karakterizedir. İlacın türüne göre hipotansiyon veya hipertansiyon gelişir. Antidot olarak kullanılabilecek barbitüratlar ve vazokonstriktör ilaçlarla etkileştikleri için zehirlenmenin tedavisi güçlük göstermektedir.

Yan tesirleri: En ciddi yan tesirleri, özellikle hidrazin türevlerinin yalın toksik etkisi sonucu ortaya çıkan hepatittir. Bu nedenle hidrazin türevi MAO inhibitörlerinin tedavide kullanılması tavsiye edilmez. Bu ilaçların hepsi SSS'de aşırı eksitasyon sonucu tremorlar, uykusuzluk, ajitasyon, hipomanik davranış ve hiperhidroz oluştururlar. Yorgunluk ve kesiklik duyumsanmasına neden olabilirler. Ağız kuruluğu, miksiyon zorluğu, görme bulanıklığı yapabilirler ve ejakülasyonu ortadan kaldırabilirler. Hidrazin türevleri piridoksin yetersizliği sonucu periferik nöropati oluştururlar. Deney hayvanlarına gebelik sırasında MAO inhibitörü verilmesi beyinde serotonerjik sistemin gelişmesini bozar. Bu nedenle söz konusu ilaçlar, gebelere verilmemelidir.

4. LİTYUM KARBONAT VE DİĞER DUYGUDURUM DENGELEYİCİ İLAÇLAR

Lityum karbonat bipolar hastalığın (eski adıyla manik depresif hastalığın) özellikle manik ve bazen de depresif epizodlarının önlenmesi için kullanılır. Antimanik etkinliği, antidepresan etkinliğine göre daha belirgindir. Bipolar hastalığın tedavisinde en tercih edilen ilaçtır. Hem manik epizodun hem de depresif epizodun nükslerini önlemekte etkili olduğu için nedenle duygudurum dengeleyici olarak nitelendirilir. Ünipolar (depresif) hastalıkta, esas olarak, antidepresan ilaç etkisi yetersizse onu artırmak için kullanılır. Diğer tür psikozlara karşı etkili değildir.

Çeşitli klinik incelemelerde bipolar hastalıkta lityuma cevap verme ve dayanabilme oranı % 60-80 arasında bulunmuştur. Nöroleptiklerle yapılan tedavi de aynı oranda iyileşme yapar; fazla hiperaktif veya atipik maniklerde nöroleptikler lityuma tercih edilirler. Uygulama devam ettiği sürece rekurrent manik nöbetler önlenir; lityum kesilince üç gün sonra terapötik tesir kaybolur. İlacın sedatif veya narkotik bir etkisi yoktur. Dozu stabilize edildikten sonra hasta günlük işlerini yapmaya başlayabilir. Bipolar hastalığın depresif belirtilerine karşı da profilaktik etki gösterir; fakat bunlara karşı etkinliği manik belirtilere karşı olduğundan biraz daha düşüktür.

Lityumun hem maniyi hem de depresyonu önleyebilmesi dengeleyici paradoks bir olay gibi gözükür. Bazı araştırıcılara göre mani ve depresyon klinik ve nörokimyasal bakımdan birbirine zıt olan ve birbirini reddeden durumlar değil, fakat temelde ortak yönleri bulunan ve birlikte oluşabilen ruhsal durumlardır.

Etki mekanizması: Lityumun antimanik ve duygudurumu stabilize edici etkinliğinin mekanizması tam olarak bilinmediğinden bu konuda aşağıdaki varsayımlar ileri sürülmüştür: **(i) Dopaminerjik fonksiyonun azaltılması:** Manide, beyinde limbik sistemde dopaminerjik etkinliğin arttığı ileri sürülmüştür. Bu sav, dopaminerjik agonistlerin mani yapmaları ve nöroleptiklerin maniyi düzeltmeleri gözlemine uygun düşer. Deney hayvanlarında lityum uygulanmasının beyinde dopaminerjik fonksiyonda orta derecede azalma yaptığı ve bunun özellikle, dopaminerjik reseptörlerde gelişmiş aşırı duyarlığın azaltılması şeklinde olduğu saptanmıştır. Hayvan beyin dokusunda 1-0 mEq/L konsantarsyonlarda depolarizasyonun başlatılan Ca^{2+} bağımlı norepinefrin ve dopamin açığa çıkışını inhibe etmektedir. Lityumun dopaminerjik fonksiyonu azaltmasında dopaminerjik sistemle ilişkili GABAerjik sinapslarda impuls aşırımını artırması da rol oynayabilir; antiepileptik nitelikteki antimanik ilaçlar olan karbamazepin ve valproatın dopaminerjik fonksiyonu bu şekilde azalttıkları sanılmaktadır. **(ii) Serotonerjik fonksiyonun artırılması:** Depresif bozukluğu olan hastaların bir bölümünde, beyinde serotonerjik fonksiyonlarda net bir azalma saptanmıştır. Lityum uygulanmasının deney hayvanlarında beyindeki serotonerjik presinaptik nöron uçlarında serotonin sentez ve turnoverini artırdığı gösterilmiştir; lityum bu etkiyi özellikle hipokampusta, yüksek afiniteli triptofan (serotonin prekürsörü) up-take'mi artırarak yapar. İnsanda BOS'ta serotonin metabolitlerinin düzeyini artırdığı bulunmuştur. Ayrıca, lityumun, klasik antidepresan ilaçların çoğu gibi, serotonin 5-HT_2 reseptörlerinin fonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Buna karşılık raphe-limbik serotonerjik yolağın limbik sistem nöronlarında 5-HT_{1A} reseptörleri aracılığı ile meydana getirdiği elektrofizyolojik ve davranışsal yanıtları artırır.

Ayrıca lityum uygulanması MAOİ inhibitörleri ve SSRİ'ler dahil antidepresan ilaçların terapötik etkinliğini artırır. **(iii) Eksitabl hücrelerde inozitol monofosfatları inozitola çeviren fosfatazın inhibisyonu** ve sonuçta membranda fosfoinozitid üretiminin azalması: Birçok nörotransmiter türü, nöronlarda kendi reseptörleri aracılığı ile fosfoinozitidazı aktive edip fosfoinozitidlerden ikinci ulaklar olan inozitol trifosfat ve diasilgliserol oluşturur ve onlar aracılığı ile stimülasyon yapar. Serbest inozitol oluşamamasına bağlı inozitol depleşyonu sonucu membranda fosfoinozitid (yani fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat) sentezinin azalması bu mekanizmayı zayıflatır. Ancak lityum uygulaması sonucu beyinde fosfoinozitid düzeyinin azalmadığı bulunmuştur. Fosfoinozitid hidrolizi sonucu hücre içinde oluşan ikinci ulaklardan biri olan diasilgliserol (DAG) tarafından aktive edilen protein kinaz C'nin etkinliği lityum tarafından azaltılır. Bir varsayıma göre, bipolar hastalıkta duygulanım düzeyindeki aşırı dalgalanmalardan, nöron membranında bir G proteini aracılığı ile fosfoinozitidaz ile kenetlenen çeşitli reseptörlerin hiperreaktifliği sorumludur. Bu kısımda açıklanan lityum etkileri bu hiperreaktifliği tamponlar niteliktedir. **(iv) Beta-adrenerjik reseptörler ve alfa-2 adrenerjik reseptörler ile ilişkili etkileri:** Lityum beta-reseptörler üzerinde belirgin bir etki yapmaz, fakat bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu G proteini aracılığı ile adenilat siklazın stimülasyonunu inhibe eder. Ayrıca, diğer antidepresanların çoğu gibi alfa-2 reseptörlerde "down-regulation" yapar. **(v) Kolinerjik aşırının** güçlendirilmesi (lityumun böyle bir etki yaptığı ve aynı etkiyi oluşturan fizostigmin'in lityum gibi antimanik etkinlik gösterdiği bulunmuştur).

Lityumun, nöronun elektrolit metabolizması üzerinde de etkisi vardır. Nöronların depolarizasyonu esnasında Na^+ ile birlikte Li^+'da hücre içine girer, fakat sodyum pompası ile lityum hızlı bir şekilde dışarı atılamaz; sonuçta hücre içinde birikerek potasyumun yerini alır. Bu durumda sinirde istirahat potansiyeli ve eksitabilite azalır. Ancak böyle bir etkinin terapötik dozlarda meydana gelmesi ve antimanik veya antidepresan etki gibi selektif nitelikte olan etkilere yol açması mümkün görünmemektedir. Bipolar hastalıklı kimselerde eritrositlerin, Li^+'u normal deneklerden daha fazla biriktirdikleri gösterilmiş ve aynı durumun nöronlarda da oluşabileceği varsayım olarak ileri sürülmüştür. Ancak bu deneysel sonuçlar bazı araştırıcılarca doğrulanmamıştır. Nöron düzeyindeki söz konusu hipotetik elektrolitik etkinin animatik tesirin oluşmasında katkısının olup olmadığı bilinmemektedir.

Farmakokinetiği: Lityumun gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu hızlı ve hemen hemen tamdır. Doruk plazma düzeyine 1-2 saat içinde erişir. Ancak beyindeki doruk düzeye 24 saatlik bir gecikme ile ulaşır. Bu nedenle aşırı dozda lityumun nörotoksik etkileri gecikmeli olarak ortaya çıkar. Lityum plazma proteinlerine bağlanmaz. Önce ekstraselüler sıvıya, sonra intraselüler sıvıya dağılır. Beyindeki konsantrasyonu plazmadakine aşağı yukarı eşittir. Böbrekte ve tiroidde plazmadakinden 2-4 kat daha yüksek konsantrasyonda bulunur.

Lityumun eliminasyonu, esas olarak sadece böbreklerden ve glomerüler filtrasyon suretiyle olur. İtrah hızı, glomerüler filtrasyon hızına (GFH'ye) bağımlıdır. Tubulus hücreleri lityuma Na^+ imiş gibi davranır. Filtrasyona uğrayan lityumun, sodyum ve su için olduğu gibi, % 75-80'i proksimal tubulusta reabsorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü normal böbrek fonksiyonu bulunan hastalarda 20-24 saat kadardır; bundan dolayı lityum uygulamaya başlandıktan sonra plazmada kararlı durum (plato) düzeyine erişilmesi 5-6 günlük uygulamadan sonra olur. Bu nedenle kan düzeyi ölçümü için tedaviye başladıktan veya dozu değiştirdikten sonra kan örneği alınması, bu kadar bir süre geçmeden yapılmamalıdır.

Glomerüler filtrasyon hızında azalma yapan yaşlılık ve böbrek hastalıkları, lityumun renal klerensini azaltır; bu durumlarda doz ayarlanmazsa plazma lityum düzeyi toksik sınıra çıkabilir. Sodyumun proksimal tübülden reabsorbsiyonunu artıran dehidratasyon, sodyum alımında azalma ve böbrek-dışı yollardan sodyum kaybı gibi durumlar da lityumun renal klerensini azaltır ve intoksikasyonu kolaylaştırır. Buna karşılık gebelikte glomerüler filtrasyon hızı arttığı için belirli bir dozda verilen lityumun plazma düzeyi azalmıştır.

Dehidratasyon halinde glomerüler filtrasyon hızının azalması da lityumun vücutta birikmesine yol açar. Bundan dolayı aşırı terleme, diyare ve kusma gibi dehidratasyona yol açan durumlarda lityum dozu azaltılmalıdır. Normal durumlarda Li^+'un eliminasyon yarılanma ömrü10-20 saat kadardır. Tiazidler ve benzeri diüretik ilaçlar lityumun eliminasyonunu kısa süreli verildiklerinde artırırlar, fakat uzun süredir veriliyorlarsa aksine, yavaşlatırlar (bak. 48. Konu) ve lityum zehirlenmesine yol açabilirler. Tiazidler lityumun yaptığı aşırı poliyüriyi azaltırlar; bu amaçla kullanılabilirler.

Kullanılışı: Lityum esas olarak **bipolar bozukluğun** nükslerini önleme tedavisinde ve akut maninin tedavisinde kullanılır. Bu indikasyonda en tercih edilen ilaçtır ve tek başına yeterince etkilidir. Terapötik etkinliği hemen değil, **1-2 haftalık latent süreden sonra** ortaya çıkar ve ilaca başladıktan 3-4 hafta sonra belirgin düzeye erişir. Bipolar bozukluğu olanların %70-80'in yeterli bir düzelme yapar ve nüksleri önler. Maninin klasik belirtilerini gösteren hastalarda; psikotik, disforik veya karma belirtiler gösteren veya belirtileri hızlı fluktüasyon yapan hastalardakinden daha fazla etkilidir. Manik dönemdeki hastalar fazla ajite ve şiddet eğilimi gösteriyorlarsa,

başlangıçta birkaç hafta lityumun nöroleptik bir ilaçla veya bir benzodiazepin ile birlikte verilmesi gerekir. Depresyon dönemi egemen olan bipolar hastalıkta lityum tedavisi, depresyon epizodlarını önlemede klasik antidepresan ilaçlar kadar etkilidir; ayrıca bu durumda lityum ile tedaviye başlama, klasik antidepresanlara bağlı manik reaksiyon riskini ortadan kaldırır. Bipolar depresyonda lityuma ilave olarak, klasik antidepresanları (trisiklik antidepresanları, selektif serotonin re-uptake inhibitörlerini veya MAO inhibitörlerini) kullanmak da gerekebilir.

Ünipolar depresyonda lityum primer ilaç olarak genellikle kullanılmaz. Bu durumda primer ilaç olarak kullanılan klasik antidepresanların etkinliğini artırmak için kullanılır; buna **artırma** (" augmentation") **tedavisi** denilir. Ünipolar depresyonda tek başına lityum ile tedaviye başlanılması; hastaların % 30-40'ında yeterince düzelme sağlar ve nüksleri önleyebilir. Bu oran, adı geçen indikasyonda klasik antidepresanlarla yapılan uygulamadaki başarı oranına veya bipolar bozuklukta lityum uygulamasının başarı oranına göre düşüktür. Ünipolar depresyonlu hastalar klasik antidepresanlara cevap vermiyorlarsa (refrakter hastalar), lityum refrakterliği kırabilir. Ünipolar depresyonda, klasik antidepresanlar herhangi bir nedenle kontraindike ise, o zaman onlar yerine tek başına lityum kullanılabilir.

Bipolar hastalıkta başlangıç dozu günde 1200-1800 mg kadardır ve bu doz 0.8-1.4 mmol/ litre düzeyinde bir konsantrasyon sağlayabilir. Belirtilen günlük doz günde 2 veya 3 keze bölünerek verilir. Lityum, lityum karbonat veya sitrat tuzu şeklinde sadece ağızdan verilir. İdame dozu günde 900-1500 mg kadardır ve gece yatarken bir kez alınabilir. Ünipolar depresyon tedavisinde yukarıda belirtilen başlangıç dozu aynen kullanılabilir veya daha düşük dozla başlanabilir. Terapötik indeksinin dar oluşu nedeniyle ve aynı dozda alanlarda çeşitli faktörlere bağlı olarak plazma düzeyinin bireyler arası farklılık gösterebilmesi nedeniyle, dozlamın **plazma lityum düzeyini periyodik olarak ölçmek** suretiyle izlenmesi gerekir. Tedavi sırasında erişilmesi ve idamesi (sürdürülmesi) öngörülen plasma lityum düzeyi, 0.6-1.5 (optimal 0.8) mmol/ litre düzeyidir. Ölçümlerin arası, uygulamanın başlangıç döneminde veya doz değiştirme sırasında 5-7 gün olmalıdır. İdame tedavisi sırasında ara 1-2 aydır; ancak hastanın durumu stabilse ölçümler 6-12 ayda bir yapılabilir. Bazı ülkelerde hastanelerin lityum tedavisi gören hastaların izlenmesi ile görevli lityum klinikleri veya poliklinikleri vardır.

Yan tesirleri: Lityum karbonat yan tesirleri fazla ve güvenlik indeksi düşük olan güçlü bir ilaçtır. Yan tesirlerinin çoğu santral sinir sistemi fonksiyonlarının bozulmasına bağlı **nöropsikiyatrik belirtiler**dir. Ciddi yan tesirler plazmadaki konsantrasyon 1.5 mmol/L 'yi geçtiğinde ortaya çıkar. Bu duruma göre ilacın terapötik ve toksik dozları veya plazma düzeyleri birbirine çok yakındır. Düzey 2mmol/L'den fazlaysa ilaç kesilmeli veya doz azaltılmalıdır. Bazı yan tesirler ilacın düşük plazma düzeylerinde görülür ve ciddi değildirler. Bunlar anoreksi, mide bozukluğu, bulantı, kusma, aşırı derecede susama, polidipsi, poliyüri, kesiklik, akne ve tremordur. Bunlar arasında en sık görülenlerden biri elde tremordur ve olguların % 25-50' sinde ortaya çıktığı bildirilmiştir; tremor zamanla azalır ve gerekiyorsa beta-blokör ilaçlarla tedavi edilebilir. Sıklık bakımından tremoru, sık miksiyon (poliüri) ve susama izler; bunlar lityum alanların yaklaşık 1/3' ünde görülür. Poliyüri, lityumun böbrek tubulus hücreleri içinde sAMP oluşmasını inhibe etmesine bağlıdır: bazen nefrojenik diabetes insipidus gelişebilir ve tiazid veya amilorid tedavisine yanıt verir. İdame döneminde günlük lityum dozunun gece yatarken tek doz halinde verilmesi poliüriyi azaltabilir.

Lityum tedavisinde gelişen yan tesirler doza ve bu nedenle plazma lityum konsantrasyonuna bağımlıdır. Yan tesirler plazma lityum konsantrasyonu ile ilişkili olarak Tablo 68.4'de toplu halde gösterilmiştir. Ödem ve kilo artması olabilir. Aşağıdaki yan tesirler **1.5 mmol/L ilaç düzeyinin üstünde**, özellikle bu düzeye kısa zamanda çıkılmışsa, görülür: kaslarda fasikülasyon ve kasılma gibi müsküler hiperirritabilite belirtileri, derin tendon reflekslerinde hiperaktivite, somnolans, ataksi, dizartri, konfüzyon, intihar eğilimi, diyare, dehidratasyon, dolaşım kolapsı ve epileptiform konvülsiyonlar. Lityumun teratojenik etki potansiyeli vardır; kardiyovasküler malformasyonların riskini seyrek de olsa artırabilir. Gebelik lityum tedavisi için nisbi bir kontrindikasyon sayılır. Lityum alan annelerin yeni doğmuş bebeklerinde, geçici olarak çizgili kaslarda hipotoni, letarji ve siyanoz bildirilmiştir. Lityum, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan tesirlerden başka tükürük salgılanmasında azalma yapar. Bazan tükürük bezlerinde şişme gelişebilir. Hepatotoksisite potansiyeli çok düşüktür. Uzun süre kullanılarda 10 kg'a kadar varan bir ağırlık artması bildirilmiştir.

EKG'de T dalgasında düzleşme veya tersine dönme yapabilir. Genç ve kardiyak sorunu olmayan hastalarda tedavi kan düzeylerinde belirgin bir kardiyovasküler yan tesir nadirdir. 50 yaşından yukarı hastalarda lityum tedavisinden önce ve tedavi sırasında, arada EKG incelemesi yapılması tavsiye edilir. Ciltte mevcut akne, folikulit ve psöriyazisi kötüleştirebilir; fakat allerjik cilt belirtileri nadirdir. Saç incelmesi yapabilir, fakat saç kaybı olağan dışıdır. Seyrek olarak ayakta ödem yapabilir; bu durumun düzeltilmesi için diüretik tedavisi yapılacaksa lityum dozu azaltılmalıdır; aksi takdirde lityum tutulması-

TABLO 63.4
Lityumun akut toksik tesirleri ve plazma konsantrasyonu ile ilişkileri [1]

Toksik tesirlerin derecesi	Plazma Li düzeyi (mmol/L)	Toksik tesirlerin türü
Hafif	1.0-1.5	Zihinsel konsantrasyon yeteneği azalması, letarji, irritabilite, çizgili kas güçünde zayıflama, tremor, sarhoşvari konuşma ve bulantı
Orta	1.6-2.5	Dezoriyantasyon, konfüzyon, uyuşukluk, huzursuzluk, yalpalayarak yürüme, kaba tremorlar, dizartri, kas seyirmeleri ve kusma
Ağır	2.5 <	Bilinç bozulması (komaya gidebilir), deliryum, ataksi, jeneralize seyirmeler, ekstrapiramidal semptomlar, konvülsiyonlar ve böbrek itrah fonksiyonunun bozulması

1. Price ve Heninger, 1994'ten alınmıştır.

na bağlı ciddi komplikasyonlar meydana gelebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, ekstraselüler hacim deplesyonu (hipovolemi) ve diüretik ilaçların çoğu lityumun toksisitesini artırırlar.

Böbrekte prostaglandin sentezini inhibe eden indometasin, lityumun eliminasyonunu yaklaşık 1/4 oranında azaltır ve lityumun kan düzeyini % 40 dolayında artırır; bu etkileşme diğer bir prostaglandin sentez inhibitörü olan aspirin ile oluşmaz. Kural olarak, indometasin ve benzeri antiinflamatuvar analjezik alan hastalarda yapılan lityum tedavisi sırasında plazma lityum düzeyinin yakından izlenmesi tavsiye edilir.

Uzun süren lityum tedavisinin geç olarak ortaya çıkan **kronik intoksikasyon belirtileri** esas olarak tiroid ve böbrekle ilgilidir. Ayrıca kognitif fonksiyonlarda ve bellekte hafif bozulma yapabilir. Lityumun tiroid hormonu sentezini ve salgılanmasını bozmasını yatkınlığı olan kimselerde antitiroid antikor oluşmasını stimüle etmesine bağlıdır. Sekonder olarak serum tirotropin (TSH) düzeyi yükselir. Tiroid hipofonkslyonu genellikle hafif derecededir; guatr ile birlikte olabilir. Semptomsuz hafif yetmezlik uzun süre lityum alanların %10-20' sinde ortaya çıkar ve kadınlarda erkeklere göre çok daha sık görülür; semptomlu belirgin bir yetmezlik (guatr gibi) çok daha seyrektir. Lityuma başlamadan önce ve tedavi sırasında 6-12 ayda bir serum total tiroksin, serbest tiroksin ve TSH düzeylerinin ölçülmesi tavsiye edilir. Tiroid yetmezliği, lityumu kesmeden tiroksin vermek suretiyle gerekirse tedavi edilebilir. Lityumla birlikte uzun süre iyodür alınması antitiroid etkinliği artırır. Böyle bir kombinasyondan kaçınmak gerekir. Uzun süren lityum tedavisi zamanla böbrekte tübüler lezyonlar, tübüler atrofi, glomerüloskleroz, interstisyel fibrozis ve kreatinin klerensinde azalma yapabilir. Toplayıcı kanallar üzerindeki etkisiyle nefrojenik diabetes insipidusa neden olabilir ve bu, ilaç kesildikten sonra uzun süre devam edebilir. Nefrotoksik etki olasılığını azaltmak için tedaviden önce ve tedavi sırasında 6-12 ayda bir idrar analizi ve serum kreatinin düzeyi ölçümü ve tedaviye başlarken serum elektrolitleri ölçümü yapılır.

Akut lityum intoksikasyonu: Tehlikeli ve ciddi bir durumdur; beyin kanamasını taklit edebilir. İleri döneminde koma gelişir ve epileptiform konvülsiyonlar ortaya çıkar. Lityumun akut toksik belirtileri meydana geldiğinde ilaç kesilir. Su ve elektrolit kaybı düzenlenir. Osmotik diüretiklerle ve asetazolamid ile itrah artırılır. Fizyolojik sodyum klorür infüzyonuyla replasman yapılır. Hemodiyaliz veya periton diyalizi yapmak gerekebilir.

Lityumun psikiyatri dışındaki kullanış yerleri: Psikozların lityumla tedavisi sırasında sık olarak lökositoz geliştiği görülmüş ve bu gözlemden hareketle yapılan incelemelerde lityumun kemik iliğinde granülositlerin yapımını artırdığı saptanmıştır. Lityum halen agranülositoz ve aplastik anemının tedavisinde denenmektedir. Pankreatik kolera sendromunu düzelttiği gösterilmiştir. Histamin (cluster) tipi tek taraflı baş ağrılarına karşı yararlıdır. Hipertiroidizme karşı etkilidir; fakat sakıncalarının fazlalığı nedeniyle tavsiye edilmez.

Etkileşmeler: Bazı ilaçların lityum almakta olan hastalara verilmesi istenmeyen etkileşmelere neden olur. Tiazid diüretikler (bak. 53. Konu) ve amilorid gibi diüretikler, sodyum deplesyonu sonucu lityumun tübüler reabsorpsiyonunu artırarak lityum intoksikasyonuna yol açabilirler. Öte yandan bu ilaçlar lityum dozunu ayarlamak koşuluyla, lityuma bağlı poliyüri tedavisinde kullanılabilirler. ADE inhibitörleri de diüretik etkileşmelerine benzer bir etkileşmeye neden olabilirler; fakat güçlü bir diüretik olan furosemid lityum itrahında belirgin bir değişme yapmaz. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar lityumun glomerüler filtrasyonunu azaltmak suretiyle onun plazma düzeyini artırabilirler. Aminofilin ve teofilin gibi vazodilatör/bronkodilatör ilaçlar lityumun renal klerensini artırarak onun plazma düzeyini düşürürler. Lityum, nöromüsküler bloke edici ilaçların kas gevşetici etkinliğini artırabilir; nöroleptik ilaçların ekstrapiramidal yan tesirlerini kötüleştirir ve nöroleptik maliny sendrom riskini artırır. Lityum, karbamazepin ile birlikte kullanılırsa nörotoksik etkinlikleri bakımından aditif etkileşme olur.

Karbamazepin: Antikonvülsan olarak çıkarılmış bir ilaçtır; özellikle temporal lob ve limbik sistemin disfonksiyonuna bağlı epilepsilerde kullanılır (bak. 68. konu). Kimyasal yapısı bakımından imipramine benze;1970'lerin başında antimanik etki gösterdiği farkedilmiştir. Halen lityuma cevap vermeyen bipolar bozuklukta onun **en başta gelen alternatifi** karbamazepindir.

Karbamazepin'in **akut antimanik etki**si vardır; ayrıca uzun süreli uygulandığında **profilaktik etkinlik** gösterir. **Bipolar** hastalığın ağır nöbetler gösteren ilerlemiş, disforik nitelikli ve siklus süresi kısalmış yani nöbet sıklığı artmış (rapid cycling) olgularında lityuma tercih edilir; bu olgular lityuma genellikle yeterli cevap vermezler. Hastalığın derecesi bakımından ayırım yapılmadan oluşturulmuş denek gruplarında karbamazepin uygulanmasının olguların yaklaşık % 60'ında başarılı olduğu saptanmıştır. Nöroleptik ilaçlar ile karbamazepin'in karşılaştırılmasına yönelik çift-kör incelemelerde nöroleptiklerin uygulandığı grupta da aynı oranda başarılı sonuç elde edilmiştir; yan tesirlerin insidensi bakımından da bu iki tür ilaç benzer bulunmuştur. Karbamazepin'in akut antidepresan etkisinin de bulunduğu bildirilmiştir; fakat majör depresyonlu hastalarda bu yönden diğer ilaçlarla karşılaştırmalı bir şekilde halen incelenmemiştir. Karbamazepin'in antimanik etkisinin erken ortaya çıkması nedeniyle uygulanmaya başlandıktan birkaç gün sonra veya ilk hafta içinde maniyi düzeltebilir. Antidepresan etkisi ise daha geç, 1-2 haftalık uygulamadan sonra belirmeye başlar.

Karbamazepin'in antimanik etkisinin mekanizması belli değildir. Beyinde noradrenalin salıverilmesini ve turnoverini azaltır ve BOS' ta noradrenalin düzeyini düşürür. Manik hastalarda BOS' ta noradrenalin düzeyinin yükselmiş olduğu bulunmuştur. Karbamazepin plazmada triptofan düzeyini bilinmeyen bir mekanizma ile yükseltir; bunun beyinde serotonin sentezinde artma yapacak derecede olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak mani sırasında da ortaya çıkabilen impulsif ve agresif davranışa serotonerjik hipoaktivitenin eşlik ettiği saptanmıştır.

Karbamazepin, erişkinlerde başlangıçta günde 2 kez 200 mg dozunda ağızdan verilir; günlük doz alınan cevaba göre günde 200 mg artırılarak 800-1200 mg'a çıkartılır. Nisbeten sık yan tesir yapan bir ilaçtır; en sık görülen yan tesirleri bulantı, kusma, uyuşukluk, baş dönmesi ve ataksidir. Diğer yan tesirlerine 72. Konuda değinilmiştir.

Valproik asid: Antiepileptik özeliği bilinen bu ilacın duygudurum dengeleyici etkileri olabileceği son zamanlarda yayımlanan çalışmalarda bildirilmektedir. Bu konudaki etki mekanizması henüz tam açıklanamamıştır. Ayrıca panik ataklarda, postravmatik stres bozukluğunda da denenmektedir. Farmakokinetik ve antiepileptik özelliklerine ve yan tesirlerine 68. Konuda değinilmiştir.

5. ANTİDEPRESAN VE ANTİMANİK DİĞER İLAÇLAR

Nöroleptik ilaçlar: Akut mani nöbetinin tedavisi için nöroleptik ilaçlar (haloperidol ve flupentiksol gibi) parenteral yoldan kullanılırlar. Ayrıca bu grup ilaçlar ağız yolundan veya depo müstahzarlar şeklinde parenteral yoldan verilmek suretiyle lityum uygulanmasına uyunç göstermeyen hastalarda uzun süre profilaktik olarak kullanılabilirler. Antidepresan etkinlik de gösterirler.Lityumla birlikte de verilebilirler. Tardif diskinezi ve diğer önemli yan tesirleri nedeniyle nöroleptiklerin bipolar hastalıkta profilaktik olarak uzun süre kullanılmaları tartışmalı olan bir konudur.

Ayrıca, flupentiksol depresif hastalığın kısa süreli tedavisi için ağızdan küçük dozda (günde 1-3 mg) verilir. Sabahleyin tek dozda alınır; ancak 3 mg'lık doza çıkılmışsa sabah ve öğleden sonra iki keze bölünerek verilmesi gerekir.

Alprazolam: Triazolobenzodiazepin türevi bir anksiyolitik ilaçtır. Oldukça güçlü **antidepresan** etkinlik gösterir. Terapötik etkisi diğer antidepresanların çoğununki gibi geç başlar. Antimanik etkisi yoktur; bipolar hastalıkta tıpkı trisiklik ilaçlar ve MAO inhibitörleri gibi mani eğilimini artırır. Bipolar hastalarda kullanılmaz. Panik bozukluğuna ve panik nöbetli agorafobiye karşı da etkilidir; panik nöbetlerinin sıklığını, şiddetini ve devam süresini azaltır. Bu indikasyonda etkisi trisiklik ilaçlarınkine göre çabuk başlar ve bu ilaçların söz konusu hastalarda tedavinin ilk haftalarında bazen yapabildiği manik reaksiyon veya sinirlilik sendromuna neden olmaz. Dozlamına ve yan tesirlerine 59. Konuda değinilmiştir.

Adinazolam: Yapıca ve farmakolojik özellikleri bakımından alprazolam'a benzer. Antidepresan etkisi vardır.

Klonazepam: Alprazolam gibi, yüksek gravimetrik güçlü bir benzodiazepin türevidir. Panik bozukluğuna ve panik nöbetli agorafobiye karşı etkilidir. Terapötik etkinliği alprazolaminki gibidir; anti-panik etkisi onunki gibi çabuk başlar. Bu sendromda beklentisel anksiyeteyi de önler. Günde 2 kez 0.5 mg ağızdan verilir; günlük doz alınan cevaba göre 5 mg'a kadar yükseltilebilir.

Verapamil: Belirli kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için çıkarılmış bir kalsiyum kanal blokörüdür. Fazla lipofilik olduğu için beyine yeterli derecede nüfuz eder. Çift-kör yöntemle yapılan incelemelerde rastgele seçil-

miş manik hastaların yaklaşık %70'inde etkili bulunmuştur. Kalp üzerinde depresan etkisi vardır (bak. 40.Konu).

L-Triptofan: Serotonin prekürsörüdür. Kan-beyin engelini geçebilir. Depresyonu düzeltebilir, akut antimanik etkisi de vardır. Eozinofili-myalji sendromu yapabilmesi nedeniyle kullanılışı kısıtlanmıştır. En az 2 yıldır süren ağır ve standard antidepresan **tedaviye dirençli depresyonlarda** bu tedavi ile birlikte kullanılır. Bunlardan bazılarında etkili olur. Günde 3 kez 1-2 g dozunda ağızdan verilir. Diğer ilaçlara göre yan tesirleri azdır; uyuşukluk, bulantı, baş ağrısı ve baş dönmesi yapabilir. Eozinofili-myalji sendromu riski nedeniyle hastaların eozinofil sayısı ve kas belirtileri bakımından izlenmesi gerekir. Nörotoksik etki potansiyelinin olduğu ileri sürülmüştür.

6. ELEKTROKONVULSİF TEDAVİ (EKT)

Depresyonlu hastaların yaklaşık % 30'u, yeni çıkan selektif serotonin re-uptake inhibitörleri dahil, klasik antidepresanlara cevap vermezler. Bu refrakter olguların yaklaşık %50' sinde, kafaya uygulanan elektrodlarla konvülsiyon yapabilecek şiddette ve kısa süreli doğru akım uygulayarak yapılan **elektrokonvülsif tedavi (EKT)** etkili olabilir. Refrakter hastalar dışında, yaşlı olgularda, intihar eğilimi olan depresyonlularda ve psikotik belirtileri yoğun olanlarda EKT özellikle yararlı olabilir. Antidepresan ilaçlara dayanıksızlık gösteren hastalarda da kullanılır. Lityum ile birlikte kullanılmamalıdır; EKT lityumun toksisitesini artırır.

Deney hayvanlarında yinelenerek yapılan EKT'nin beyin nöromediyatör sistemlerinde yaptığı değişmeler trisiklik antidepresanların ve MAO inhibitörlerinin yaptığına benzer. EKT, antidepresan ilaç tedavisi gibi serebral kortekste beta-adrenerjik reseptörlerde down-regulation yapar; aynı şekilde a_2-reseptörlerde azalma oluşturur. Deney hayvanlarına yinelenerek bir süre uygulanan EKT, dopaminerjik fonksiyonları (sıçanlarda lokomotor aktivite ve stereotipi gibi) artırır; bu dopaminerjik etki özellikle korteks ve limbik yapılarda ortaya çıkar. Nöronların L-tipi kalsiyum kanallarında artma yapar.Beyinde serotonin 5- HT_{1A} reseptörleri aracılığı ile meydana gelen fonksiyonları, antidepresan ilaç tedavisi gibi etkiler. 5-HT_2 reseptörler aracılığı ile meydana gelen serotonerjik cevapları ise, antidepresan ilaçların aksine artırır. EKT uygulanmasından sonra nükslerin önlenmesi için antidepresan ilaç tedavisine devam etmek gerekir.

Antidepresan ve Antimanik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Antidepresan ilaçlar bir psikiyatrik hastalık grubu olan depresif bozuklukların tedavisi ve bazı durumlarda profilaksisi için kullanılırlar. Psikiyatrik hastalıkların diğer gruplarında olduğu gibi, gerek depresif bozuklukların ve gerekse onların tiplerinin ve alt-tiplerinin sınıflandırılmasında ve kriterlerinde kısmen açık kalan noktalar vardır. Bu nedenle çeşitli kaynaklardaki sınıflandırmalarda az veya çok farklar bulunmaktadır. Bu arada en kapsamlı, en köklü ve en somut bir sınıflandırma olan Amerikan Psikiyatri Derneğinin hazırladığı DSM-III R (revizyonlu) (1987) sınıflandırması ile daha sonra çıkan DSM-IV (1994) sınıflandırması arasında bazı farklar vardır. Depresif bozuklukların son kaynağa göre sınıflandırılması Tablo 63.1'de gösterilmiştir.

Tedavinin başarısı diğer psikiyatrik hastalık gruplarında olduğu gibi depresif hastalığın doğru olarak teşhis edilmesine bağlıdır. Bir depresif bozukluk tipinde etkili bulunan ilaç grubu veya hazen o grubun bir ilacı, diğer tipte etkili olmaz veya daha düşük oranda ve boyutta bir terapötik etkinlik gösterir. Aşağıda çeşitli depresif bozukluk tiplerinde **antidepresanların ve diğer ilaçların kullanılışı** ana hatları ile belirtilmiştir:

1. Majör depresyonun tedavisi: Majör depresyon olgularının yaklaşık % 60'ı belirgin şekilde melankoli belirtileri gösteren olgulardır ve psikotik belirti göstermezler. Bu tipe endojen depresyon adı da verilir. **Majör depresyonun, melankolik (endojen) depresyon şekli ile psikotik depresyon şekli** ilaçlara cevap verme ve dolayısıyla, kullanılacak ilaç çeşidi bakımından bazı farklar gösterir. Bu nedenle bu iki durumun tedavisine aşağıda ayrı olarak değinilmiştir.

a) Melankolik (endojen) depresyonun tedavisi: Bu olgular ilaçlara ve elektrokonvülsif tedaviye (EKT'ye) iyi cevap verirler; tek başına uygulanan psikoterapiye genellikle olumsuz cevap verirler. En tercih edilen ilaçlar trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin re-uptake inhibitörleri ve diğer non-trisiklik ilaçlar gibi klasik antidepresan ilaçlardır. Ağır majör depresyonda genelde, trisiklik ilaçlar ve venlafaksin, SSRİ'lerden daha etkili olabilir.

Bu ilaçlar diğer depresyon çeşitlerine göre en fazla terapötik etkinliği melankolik majör depresyonda gösterirler. Olumlu cevap verenlerin oranı % 80 dolayındadır. Özellikle **psikomotor retardasyon gösteren anhedonik hastalar**, ajite ve delüzyonlu alt-tiptekilere göre daha fazla olumlu cevap verirler. İştahsızlık ve ağırlık kaybının bulunması, sabah erken uyanma ve reaktivite yokluğu olumlu cevabın yüksek olacağını gösteren bulgulardır. Ajite ve delüzyonlu hastalar bu ilaçlara yeterli cevap vermeyebilirler ve bunlarda ilave olarak antipsikotik (nöroleptik) ilaç verilmesi veya EKT yapılması gerekebilir. Antipsikotik ilaçlar ilk alt-tipte (retardasyonlu anhedonik) kullanılmamalıdır; belirtileri daha kötü yapabilirler. Klasik antidepresanlara düşük cevap verecek olguları öngörmeye yarayan belirtiler arasında delüzyon ve ajitasyondan başka nörotik belirtiler, hipokondriyak belirtiler ve histerik kişilik tipi de sayılabilir. Hastalığın uzunluğu ve daha önceden geçirilen epizodların sayısının fazlalığı bu ilaçlara cevabın azalmasına yol açabilir.

Melankolik depresyonda akut epizodun düzelmesinden sonra tedavi idame ettirilir ve 16-20 hafta kadar belirgin depresif belirtiler göstermeyen hastalarda idame tedavisi kesilebilir. Bu olgularda antidepresan ilaçlarla veya lityum ile profilaktik tedavi, relapsı önler veya nüks sayısını % 50 azaltabilir.

b) Psikotik majör depresyonun tedavisi: Psikotik nitelikli majör depresyon, **afektif hastalığın ağır şekli** olarak kabul edilir; bipolar hastalıkla ilişkili olabilir. Ayrıca şizoafektif bozukluğa benzer. Psikotik majör depresyonda depresyon belirtilerine delüzyonlar, halüsinasyonlar veya depresif stupor gibi **psikotik durumlar** eşlik eder. Bu tipte, psikomotor bozukluk, suçluluk duyumsama ve depresif duygudurum çok belirgin derecededir. Vejetatif semptomlar bakımından melankolik ve psikotik grup arasında belirgin fark yoktur. Bu iki grup arasında bazı nörokimyasal parametreler bakımından da ayırt ettirici farklar bulunmuştur. Şöyle ki psikotik grupta serumda dopamin-b-hidroksilaz aktivitesi ve noradrenalin metaboliti MHPG'nin düzeyi daha düşüktür. BOS'ta dopamin metaboliti HVA düzeyi daha yüksektir ve deksametazon testinde post-deksametazon kortizol düzeyleri çok yüksek bulunmuştur.

Psikotik depresyonda klasik antidepresanlara cevap oranı düşük ve yetersizdir. Bu olgularda **bu ilaçlar ile nöroleptik ilaç kombinasyonu** kullanılması gerekir. Bir incelemede tek başına amitriptilin ile hastaların % 41'inde ve tek başına perfenazin (antipsikotik) ile onların ancak % 19'unda olumlu sonuç alındığı halde bu iki ilacın kombinasyonu olumlu sonuç alınanların oranını % 70'e çıkarmıştır. Bazı olgularda tek başına verilen klasik antidepresanların psikotik belirtileri **daha kötüleştirdiği** görülmüştür. Yeterli dozda ilaçla 3-4 hafta boyunca yapılan kombine tedaviye cevap vermeyen olgularda, özellikle ailede bipolar hastalık öyküsü varsa, tedaviye **lityumun eklenmesi** tavsiye edilir. Diğer bir alternatif ilaç, gerçekte bir antikonvülsif ilaç olan **karbamazepin**'dir; bu ilaç **hem psikotik majör depresyonun tedavisinde** ve hem de onun benzediği **bipolar hastalığın akut epizodlarının tedavisinde** yararlı bulunmuştur. Psikotik depresyonda akut epizodun tedavisinden sonra yapılacak idame veya profilaktik ilaç uygulaması yeterli derecede incelenmemiştir. Ancak nöroleptik ilaçların tardif diskinezi tehlikesi nedeniyle uzun şüre kullanılması tavsiye edilmez.

Psikotik depresyonda **EKT uygulanması**, antidepresan + antipsikotik ilaç kombinasyonu ile elde edilene eşit bir tedavi oranı sağlar; ancak bunun uygulandığı olgularda nüks oranı yüksek bulunmuştur. Kombine ilaç tedavisine cevap vermeyen olgularda denenebilir.

2. Atipik (melankolisiz) majör depresyonun tedavisi: Atipik olgularda, melankoli başlığı altında gruplandırılan tipik depresyon belirtileri bulunmaz. Onların yerine fazla uyuma, fazla iştah gibi vejetatif belirtiler, belirgin anksiyete ve panik epizodları veya "histeroid disfori" denilen durum bulunur. Atipik depresyon tanısı, dışlama yoluyla yani daha önce sayılan tipik majör depresyon şekillerinin **dışlanması yoluyla** konulur. Heterojen bir hastalık grubu olması muhtemeldir. Hastada panik epizodu olmuşsa ve belirgin anksiyete varsa ve / veya histeroid disfori varsa en tercih edilen ilaçlar MAO inhibitörleridir. Bu nitelikleri göstermeyen atipik depresyonlu hastalar ilaca iyi cevap vermezler; bunlarda gerek trisiklik antidepresanlara ve gerekse MAO inhibitörlerine olumlu cevap verenlerin oranı % 50'nin altında olmuş ve bu ilaçlar plasebodan fazla farklı bulunmamışlardır.

3. Bipolar depresyonun tedavisi: Tedavinin başarılı olması için hastada majör depresyon (ünipolar depresyon) mu, yoksa bipolar hastalık mı bulunduğunun **ayırt edilmesi gerekir.** Majör depresyon sanılan olgular yeterli bir süre izlendiğinde yaklaşık 1/3' ünün bipolar olduğu anlaşılmıştır. Bipolar depresiflerde genetik (ailesel) yatkınlık fazladır, depresyon döneminde fazla psikomotor retardasyon ve hipersomni gösterirler.

Bipolar depresyon olgularının ortalama olarak yarısı **lityum tedavisine** yeterli cevap verir; ancak terapötik etki geç başladığı için lityum uygulanmasına rağmen semptomlar 3-4 hafta daha devam eder. **Lityum ile klasik antidepresan kombinasyonu** uygulandığında olumlu cevap alınan olguların oranı daha yüksektir. Lityum, tek başına klasik antidepresan ilaç uygulandığında ortaya çıkan, bu ilaçlara bağlı hipomaniyi ortadan kaldırır. Hipomani geliştirebilmesi ve bipolar hastalığın siklusunu kısaltması nedeniyle **tek başına antidepresan kullanılması tavsiye edilmez.** Bazı kliniklerde lityum ile **MAO inhibitörü** kombinasyonu, lityum ile antidepresan kombinasyonuna tercih edilir (özellikle kısa sikluslu yani yılda 4 veya daha fazla mani epizodu gösterenlerde). İlaçlara cevap vermeyen olgularda **EKT** yapılır, büyük oranda akut düzelme sağlar. Diğer bir alternatif, bir antiepileptik olan **karbamazepin** kullanılmasıdır.

4. Distimik bozukluğun tedavisi: Tanı kriterleri tam olarak belirlenmemiş olan ve afektif bozuklukla kişilik bozuklukları arasında yer alan bu duruma **depresif nöroz veya kronik minör depresyon** adı da verilir. Heterojen bir hastalık grubudur. Kronik bir durumdur. Distimik hastalarda daha sonra majör depresyona veya alkol ya da ilaç bağımlılığına tutulma riski yüksektir. Trisiklik antidepresan tedavisi ile bu olguların %50'ye yakınında düzelme sağlanabilir.

5. Siklotimik bozukluğun tedavisi: Duygudurumun depresyon ile coşku veya hipomani arasında periyodik olarak gidip gelmesi ile karakterize bir durumdur. Kişilik aberasyonundan ziyade **bipolar bozukluğun hafif bir varyantı** olarak kabul edilir. Siklotimikte lityum uygu-

lanması duygudurum fluktuasyonlarını **ve depresyon epizodlarını**, olguların yaklaşık yarısında önleyebilir.

6. Kronik yorgunluk sendromunun tedavisi: Tıp literatürüne nisbeten yeni giren tartışmalı bir klinik antite olan bu sendromun önemli bir özelliği 6 aydan daha uzun süren ağır bir güçsüzlüktür: genellikle hafif ateş ve üşüme-titreme eşlik eder. Tedavisi için düşük dozda antidepresan ilaçlar (örneğin günde 25 mg doksepin) tavsiye edilir.

Tedaviye dirençli (refrakter) depresyon: Yukarıda belirtildiği gibi çeşitli depresif hastalık olgularının hepsi değil, ilaca ve hastalığın cinsine göre değişen bir oranda, az veya çok bir kısmı ilaca olumlu cevap verir. Cevap vermeyen olgularda hastanın uyuncunun düzeltilmesi ve dozun yeterli düzeye çıkarılması oranı artırabilir. Dozun yeterli olup olmadığı, gerektiğinde ve olanak varsa ilacın serum düzeyi ölçülerek irdelenebilir. Trisiklik antidepresanları karaciğerde oksidatif şekilde yıkan CYP2D6 enzimi genetik polimorfizm gösterir (bak.13.konu). Bazı kimselerde bu enzimin düzeyi yüksektir ve bunlar trisiklik ilaçları çabuk yıktıklarından ilaca karşı farmakokinetik nitelikte bir direnç gösterebilirler. Ancak çeşitli incelemeler; yüksek dozda, yeterli serum düzeyi oluşturacak şekilde ve tek veya kombine ilaç verildiğinde bile depresif hastalık olgularının en az **% 30'unda** yeterli bir düzelme olmadığını göstermiştir. Çocuklar ve adolesanlar veya yaşlılar gibi uç yaş gruplarında gelişen afektif bozukluklar da antidepresan ilaçlara genellikle direnç gösterirler. Çocuklarda ve adolesanlarda bu ilaçlara lityum veya MAO inhibitörlerinin eklenmesi yanıt verenlerin oranını artırır.

Trisiklik veya non-trisiklik antidepresanlarla tedavide bir ilaca yeterli cevap alınamadığı zaman bu gruptan diğer bir ilaca geçilmesi, eğer ikinci ilacın **re-uptake inhibisyon tipi farklı** ise bazen olumlu sonuca götürebilir. Trisiklik antidepresanlara ve EKT'ye direnç gösteren **yaşlı hastalarda, MAO inhibitörü**ne geçildiğinde olumlu sonuç alma oranı nisbeten daha yüksek bulunmuştur. Başka bir deyişle MAO inhibitörlerinin, trisiklik ilaçlara göre nisbi başarı oranı yaşlı hastalarda daha fazladır; ancak yaşlılar MAO inhibitörlerinin yan tesirlerine de daha duyarlı olabilirler. Özellikle ağır anksiyete ve panik epizodu gösteren, klasik antidepresanlara dirençli hastalarda klasik antidepresan + MAO inhibitörü kombinasyonu, bu kombinasyonun potansiyel tehlikelerine rağmen, kullanılabilir ve direnci kırabilir.

Tek başına antidepresana veya MAO inhibitörüne ve psikotik depresyon durumunda bu ilaçların kombinasyonuna yeterli cevap vermeyen olgularda **lityumun eklenmesi** olumlu sonuca götürebilir. Lityumun terapötik katkısının serotonerjik sinerjizm temeline dayandığı ileri sürülmüştür. Lityum eklenmesine bağlı düzelmenin ne kadarlık bir süre içinde meydana çıktığı tartışmalıdır; 48 saat gibi kısa sürede bile belirdiği bildirilmiştir. Dirençli olgularda diğer bir alternatif ilaç **karbamazepin**'dir.

Klasik antidepresanlara cevap vermeyen bazı olgularda günde 25-50 µg **triyodotironin** verilmesi olumlu cevabı başlatabilir; bunun beyinde beta-adrenerjik reseptörlerin noradrenaline duyarlılığının artırılması ile ilgili olduğu varsayım olarak ileri sürülmüştür. Diğer alternatifler klasik antidepresana ve/ veya MAO inhibitörüne ilave olarak **L-triptofan** (bak. s. 912) veya **kalsiyum kanal blokörü** verilmesidir. Bu son alternatifler halen deneme dönemindedir.

İlaç dışı, yerleşmiş bir alternatif daha önce belirtildiği gibi **elektrokonvülsif tedavi**dir (bak. s. 912).

TAD + MAO inhibitörü kombinasyonu: Bir TAD (trisiklik antidepresan) ilaç ile bir MAO inhibitörü ilacın kombinasyonu genellikle **tehlikeli etkileşmelere** (hipertansiyon, hipertermi ve hipertonik cevap gibi) **yol açar** ve sakınılması gereken kombinasyon olarak kabul edilir. Ancak bu kombinasyon bazı ilaca-refrakter depresif hastalık olgularında, özellikle depresyonun ağır anksiyete bozuklukları ile kombine olduğu olgularda, terapötik başarı sağlayabilir; fakat bu konuda etraflı bir klinik inceleme henüz yapılmamıştır. Geçmişte görülen tehlikeli etkileşme reaksiyonlarının genellikle aşırı doza veya diyet kısıtlanmasına (bak.s. 903) uyulmamasına ya da kontrindike olan diğer ilaçların kullanılmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. MAO inhibitörü bir ilaçla güçlü serotonin re-uptake inhibitörü bir TAD' nin (klomipramin gibi) kombinasyonu istenmiyen etkileşme olasılığının yüksekliği nedeniyle tavsiye edilmez. Öte yandan amitriptilin serotonin re-uptake inhibitörü olmasına rağmen, ayrıca serotonin reseptör antagonisti özelliği bulunduğu için kombinasyona elverişli bulunmuştur ve hipertansif yan tesirlere daha az neden olduğu bildirilmiştir. Kombinasyon kullanılacak olgularda önce TAD'ye ve ufak dozda başlanılması ve ancak birkaç gün sonra MAO inhibitörünün eklenmesi tavsiye edilir; bunun tersi tavsiye edilmez. Alınan cevap ve yan tesirler izlenerek gözetim altında doz birkaç günlük aralarla artırılabilir. Hastanın kooperatif olmadığı ve gözetimin zor olduğu durumlarda kombinasyon yarardan çok zarara neden olabilir. Trisiklik ilaçlar için söylenilen sakıncalar, MAOİ ilaçlarla kombine edilen SSRİ ilaçlar için de geçerlidir.

Antidepresan İlaçların Depresyon-dışı Kullanılışları

Antidepresan ilaçlar, obsesif-kompulsif bozukluk ve panik bozukluğu gibi anksiyete bozukluğu durumlarında kullanılırlar (bak. s. 838). Bu durumda en fazla denenen selektif bir serotonin re-uptake blokörü trisiklik ilaç olan klomipramindir. Non-trisiklik, daha yeni selektif serotonin re-uptake blokörlerinin de (sertralin, fluoksetin vb. gibi) bu indikasyonlarda etkili olmaları beklenir. Dikkat eksikliği (hiperaktivite) bozukluğu olan çocuklarda amfetamin-benzeri psikosimülan ilaçlardan sonra ikinci sıradaki ilaçlar antidepresanlardır: İmipramin, desipramin, bupropion ve selektif serotonin re-uptake blokörleri anoreksia/bulimia nervosa olgularında

bulimia'ya karşı etkilidirler ve iştahı belirgin şekilde azaltırlar; ancak anoreksia'ya karşı terapötik etkinlikleri tartışmalıdır. Kokain bağımlılarında, detoksifikasyondan sonra gelişebilen depresyon halinin tedavisi için ve depresyon olmayan durumlarda kokain özlemini azaltıp residivizm'in (tekrar kokaine dönmenin) azaltılması için kullanılırlar. Trisiklik antidepresanlar enürezis nokturna tedavisinde de kullanılabilirler.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. TRİSİKLİK ANTİDEPRESAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) İmipramin hidroklorür müstahzarları:
- Tofranil (Novartis): 10 mg'lık ve 25 mg'lık draje. 60 Draje/ kutu (10 mg'lık) ve 50 Draje/kutu (25 mg'lık)

b) Klomipramin hidroklorür müstahzarları:
- Anafranil (Novartis) : 10 mg'lık ve 25 mg'lık draje . 30 Draje/kutu (ikisi de).
- Anafranil SR (Novartis):75 mg'lık yavaş-salıveren tablet. 14 tablet/kutu.
- Anafranil Ampul (Novartis): 25 mg/2 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.

c) Opipramol hidroklorür müstahzarları:
- İnsidon (Novartis) : 25 mg'lık draje . 30 Draje/kutu.

d) Amitriptilin hidroklorür müstahzarları:
- Laroxyl Draje (Roche): 10 mg'lık ve 25 mg'lık draje . 30 Draje/kutu (10 mg'lık) ve 40 draje/kutu (25 mg'lık.
- Laroxyl Ampul (Roche): 50 mg/2 ml'lik ampul. 6 Ampul/kutu.
- Triptilin (İE) : 10 mg'lık ve 25 mg'lık tablet . 30 Tablet/kutu (10 mg'lık) ve 40 tablet/kutu (25 mg'lık.

e) Doksepin hidroklorür müstahzarları:
- Sinequan (Pfizer):10 mg'lık ve 25 mg'lık kapsül (Üretilmiyor).
- Doksapan (Eczacıbaşı):25 mg'lık kapsül (Üretilmiyor).

f) Maprotilin hidroklorür müstahzarları:
- Ludiomil (Novartis): 25 mg'lık ve 75 mg'lık tablet. 30 tablet/kutu (25 mg'lık) ve 14 tablet/kutu (75 mg'lık).
- Ludiomil Ampul (Novartis):25 mg/2 ml'lik ampul. 10 ampul/ kutu.

2. NON-TRİSİKLİK ANTİDEPRESAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI (İLK BEŞ İLAÇ **SSRİ**'dir).

a) Fluoksetin hidroklorür müstahzarları:
- Prozac (Lilly):20 mg'lık kapsül. 16 kapsül/kutu.
- Depreks (A.İbrahim): 20 mg'lık kapsül. 16 kapsül/ kutu.

b) Sertralin hidroklorür müstahzarları:
- Lustral (Pfizer): 50 mg'lık ve 100 mg'lık kapsül. 14 kapsül/ kutu (ikisi de).

c) Paroksetin müstahzarları:
- Seroxat (Novartis): 20 mg'lık tablet. 14 Tablet/kutu.

d) Fluvoksamin maleat müstahzarları:
- Faverin (Eczacıbaşı) : 50 mg'lık ve 100 mg'lık tablet. 30 Tablet/ kutu (ikisi de).

e) Sitalopram müstahzarları:
- Cipram (Lundbeck): 20 mg'lık film tablet. 28 Tablet/kutu.

f) Trazodon müstahzarları:
- Desyrel (Santa-Farma): 50 ve 100 mg'lık tabletler. 30 tablet/ kutu (ikisi de).

g) Nefazodon müstahzarları:
- Serzone (Bristol-Myers Squibb): 100 mg'lık ve 200 mg'lık tabletler. 28 Tablet/kutu (ikisi de).
- Serzone Tedaviye Başlama Paketi (Bristol-Myers Squibb): Düşük dozla tedaviye başlayıp haftada bir doz artırmak için kullanılan her birinden 14 tane olmak üzere 50 mg'lık, 100 mg'lık ve 200 mg'lık tablet içeren karma kutu.

h) Mianserin müstahzarları:
- Tolvon (Organon) : 10 mg'lık ve 30 mg'lık tablet. 30 Tablet/ kutu (10 mg'lık) ve 14 tablet/ kutu (30 mg'lık).

i) Mirtazapin müstahzarları:
- Remeron (Organon): 30 mg'lık tablet. 14 Tablet/kutu

j) Amineptin müstahzarları:
- Survector (Servier) : 100 mg'lık tablet. 20 tablet/kutu.

k) Tianeptin müstahzarları:
- Stablon (Servier): 12.5 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

l) Venlafaksin müstahzarları:
- Efexor (Wyeth): 37.5 mg ve 75 mg'lık tabletler. 28 tablet/kutu (37.5 mg) ve 14 tablet/kutu (75 mg)
- Efexor XR (Wyeth): 37.5 mg, 75 mg ve 150 mg mikropellet kapsül; 10 mikropellet kapsül (37.5 mg), 14 mikropellet kapsül (75 mg ve 150 mg).

m) Bupropion müstahzarları:
- Zyban (GlaxoSmithKline) 150 mg'lık tabletler. 60 tablet/kutu.

n) Reboksetin müstahzarları :
- Edronax (Pharmacia&Ubjohn) : 4 mg tablet . 30 ve 60 tablet/kutu.

3. MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Moklobemid müstahzarları:
- Aurorix (Roche) : 100 ve 150 mg ilaç içeren laklı tablet. 30 tablet/kutu (ikisi de).

b) Nialamid müstahzarları:
- Niamid (Pfizer) : 100 mg'lık tablet (Üretilmiyor).

c) İzokarboksazid müstahzarları:
- Marplan (Roche) : 10 mg'lık tablet (Üretilmiyor).

4. LİTYUM KARBONAT MÜSTAHZARLARI
- Lithuril kapsül (Koçak) : 300 mg'lık kapsül.100 kapsül/kutu.
- Lithuril Tablet (Koçak): 400 mg'lık tablet. 100 Tablet/kutu
- Kilonum Retard (Dr. F. Frik): 450 mg'lık yavaş salan tablet. 50 tablet/kutu.

5. KARBAMAZEPİN MÜSTAHZARLARI
- Bak 68. Konunun sonu

6. L-TRİPTOFAN MÜSTAHZARLARI
- Optimax (Merck,İngiltere) : 0.5 mg'lık tablet ve poşet (ayrıca piridoksin ve askorbik asid içerir; tabletin vitaminsiz şekli de vardır).

7. VALPROİK ASİD MÜSTAHZARLARI
- Bak 68. Konunun sonu

64. Konu
OPİOİD ANALJEZİKLER

Giriş • Ağrı ile İlgili Açıklamalar ve Analjezik Etkinin Temelleri • Ağrı ile İlgili Anatomik, Fizyolojik Farmakolojik Kavramlar • Endojen Opioid Peptidler ve Opioid Reseptörleri • Opioid Analjeziklerin Sınıflandırılması • 1. Morfin • Farmakokinetiği • Farmakolojik Etkileri • Kullanılış • Morfine Tolerans ve Bağımlılık • Kodein • Morfinin Yarı-sentetik Türevleri • 2. Sentetik Agonistler • Meperidin (Petidin) • Fentanil, sufentanil ve alfentanil • Difenoksilat, loperamid, tilidin (tilidat) hidroklorür ve diğer fenilpiperidin türevleri • Metadon • Diğer Difenilpropilamin Türevleri • Dekstropropoksifen (Propoksifen) • 3. Agonist-Antagonist Opioidler (Karma Etkili Opioidler) • Buprenorfin • Tramadol • Pentazosin • Butorfanol, nalbufin, propiram fumarat ve nalorfin • Opioid Antagonistleri, Nalokson • Naltrekson • Opioid Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi ile İlgili Açıklamalar • Opioid Analjeziklerin Kullanılış Yerleri • Kanser Ağrısının Tedavisi • Opioid Analjezik İlaç Türetiminin Kontrolu • Opioid Analjeziklere Tolerans ve Bağımlılık • Opioid Analjezik Bağımlılıklarının Tıbbi Bakımı • Müstahzar Örnekleri •

Bu gruptaki ilaçlara **narkotik analjezikler** de denilir. Opioid adı, opyum (afyon)'dan gelir: sözcük anlamı "afyonumsu" demektir. Afyon haşhaş (Papaver somniferum) bitkisinin yaş meyve kapsülünün ("kellesinin") çizilmesi ile çıkan özsuyunun kurutulmuş şeklidir; içinde %10 dolayında morfin bulunur. Opioid ilaçlar güçlü analjezik etki ile birlikte santral sinir sistemi (SSS) üzerinde oldukça yaygın depresif etki yaparlar; mutad olarak hepsinde az veya çok, ilaç bağımlılığı yapma potansiyeli vardır. Yaygın depresif etkileri nedeniyle verilen dozun büyüklüğüne göre artan şiddette **narkoz** hali meydana getirirler. Narkoz deyimi, bu sözcüğün geniş anlamıyla, SSS'nin, ilaca bağlı ve uyuşukluk ve sedasyon halinden koma haline kadar değişen bir şiddette doza göre artan genel depresyonunu ifade eder. Opioidler, mutad dozlarda verildiklerinde uyuşukluk veya sedasyon hali ve bazen stupor hali meydana getirirler. Opioidlerin, aspirin-benzeri NSAİİ'lerden (bak. 66. Konu) farklı olarak **antipiretik veya antiinflamatuvar etkileri yoktur.** Analjezik tesirleri terapötik dozlarda tamamiyle santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin bir sonucudur ve bazı deneysel durumlar dışında periferik bir etkiye bağlı değildir. Morfin ve kodein gibi doğal alkaloidlerle onların yarı-sentetik türevlerine **opiyatlar** denilir.

AĞRI İLE İLGİLİ AÇIKLAMALAR VE ANALJEZİK ETKİNİN TEMELLERİ

Ağrı ile İlgili Anatomik, Fizyolojik ve Farmakolojik Kavramlar

Ağrı genellikle doku zedelenmesine bağlı yani nosiseptif nitelikte bir duygudur. **Akut ağrı** daima nosiseptif niteliktedir, neden olan lezyon ile ağrı arasında zaman, yer ve şiddet bakımından yakın bir ilişki vardır. **Kronik ağrı** çoğu olguda, fakat olguların tümünde değil, nosiseptif niteliktedir (kanser ağrısı ve romatizmal ağrıda olduğu gibi); bazı olgularda ise kronik ağrı deaferentasyon ağrısı şeklindedir. **Deaferentasyon** ağrısı periferik ve santral sinir sisteminde ağrı yolları üzerindeki bozukluğa (tümör tarafından tahrip edilme gibi) bağlıdır ve bazen ağrılı bölgede sempatik innervasyonun bozukluğunu gösteren ciltte renk değişikliği, sıcaklık azalması ve kıl kaybı gibi değişiklikler olur (postherpetik nöraljide olduğu gibi); fakat talamik sendrom (santral ağrı) ve periferik nöropatilerde sempatik komponent belirgin değildir. Deaferentasyon ağrısına karşı opioidlerden başka antidepresanlar da (amitriptilin gibi) yararlı olurlar; bu ağrı bıçak saplanması (stabbing) nitelikte ise, karbamazepin veya fenitoin gibi antikonvulsanlar da yararlı olabilir. **Psikojenik ağrı**, ya ağrıyı açıklayabilecek organik bir neden olmaksızın ortaya çıkan somatik şikayetler şeklinde olur (somatoform bozukluk) veya varolan organik lezyona göre şiddet ve süre bakımından orantısız derecede abartılmış bir ağrı (anormal hastalık davranışı) şeklinde olur; ikinci şekli birinciden daha sık görülür. Analjezik ilaçlar psikojenik ağrıya karşı etkili değildir. Psikojenik ağrı bazen ruhsal depresyonlu hastalarda ortaya çıkar ve antidepresan ilaçlarla depresyonun tedavi edilmesi ağrıyı da ortadan kaldırır. Akut veya kronik nosiseptif ağrılar hafif derecede ise kural olarak antiinflamatuvar analjezikler ile tedavi edilir; bunlar özellikle ağrı, dokudaki inflamasyona bağlı ise, daha etkili olurlar. Şiddetli akut ağrılarda ve kronik kanser ağrısında güçlü narkotik analjezikler kullanılır. Ancak şiddetli ağrı (gut krizinde olduğu gibi) inflamasyona bağlı ise antiinflamatuvar analjezikler kullanılır.

Ağrının elektrofizyolojik niteliği hakkında bir görüş birliği yoktur. Bu konuda esas olarak iki zıt görüş bulunmaktadır: **özgüllük (spesifisite) teorisi ve impuls kalıbı (pattern) teorisi.** Birinci teoriye göre ağrı duygusunu doğuran impulsun, zedelenen yapıdan santral sinir sistemine iletimi ve sonra kortekse ulaşması, tıpkı görme ve işitme duyularında olduğu gibi, her biri ağrıya özgü olan yapılar (ağrı reseptörleri, her biri ağrılı uyarılara özgü periferik sinir lifleri, santral sinir sistemi traktusları ve ara-çekirdekleri) aracılığı ile olmaktadır. İkinci teori ise özel ağrı reseptörlerinin, sinirlerinin ve iletim sisteminin olmadığı esasına dayanır; buna göre ağrı non-spesifik periferik reseptörler ile sinir liflerinin şiddetli bir şekilde (fazla sayıda sinir lifinde yüksek frekansta impuls deşarjı meydana gelecek şekilde) stimüle edilmesinin sonucudur. Birinci teori deneysel bulgulara daha uygun düştüğünden genellikle kabul edilen görüşü temsil etmektedir.

Ağrı impulsları dokulardan A-delta (myelinli) büyük çaplı ve C grubu (myelinsiz) ufak çaplı duyusal sinir lifleri içinde omuriliğin arka boynuzunda substantia gelatinosa'daki ikinci nöronlara taşınır. Bu liflerin hücre kısmı arka köklerdeki **spinal gangliyonlar**da bulunur. Dokunma, derin duyu ve diğer bazı duyu modalitelerini periferden omuriliğe taşıyan kalın A-alfa liflerinin ağrı yolları ile direkt bir ilişkisi yoktur (bu liflere ait hücrelerin aksonları bulbusta n. cuneatus ve n. gracilis'te sonlanırlar).

Substantia gelatinosa'da sonlanan, ağrı ile ilgili sinir liflerinin uçlarından ikinci ağrı nöronuna impul aşırımının, bu uçlardan salıverilen nörotransmiter olan **P maddesi** ve benzeri taşikininler ile glutamat tarafından yapıldığına inanılmaktadır (bak. 54. Konu). S. gelatinosa'da birinci nöron ucu ve ikinci nörondan başka, ağrı ile ilgili olan üçüncü bir yapı vardır; bu, **enkefalinerjik ara-nöronlardır** (bak. Şekil 54.8; 54. Konu). Söz konusu ara-nöronlar presinaptik uçla aksoaksonik sinaps yaparlar; ara-nöronlardan salıverilen enkefalin pentapeptidler, delta ve kappa opioid reseptörler aracılığı ile hem presinaptik inhibisyon (nörotransmiter salıverilmesinde azalma) ve hem de postsinaptik inhibisyon yaparak birinci ağrı nöronundan ikinciye impuls aşırımını, başka bir deyişle, **ağrılı impuls girişini** baskı altında tutarlar. Enkefalinerjik nöronlar aşağıda sözü edilen **supraspinal inici-yolak** tarafından aktive edilirler.

S.gelatinosa'daki ikinci ağrı nöronu aksonları omurilik düzeyinde kontralateral tarafa geçerek omurilik beyaz cevherinin anterolateral funikulusunda seyreden iki çıkıcı yolak oluşturur: (i) **Spinotalamik yolak (neo-spinotalamik yolak):** Talamusun ventral posterolateral nukleusunda sonlanır. Beyin sapından geçerken mezensefalon hizasında **periakveduktal gri maddeye** yan dallar verir. Talamusun ventral posterolateral nukleusunda bulunan üçüncü nöronun aksonları **post-santral girus**a (yani somestetik kortekse) gider. Bu yolak ağrının yer, şiddet ve zaman gibi ayırt-ettirici (diskriminatif) boyutları ile algılanmasını sağlar. (ii) **Spinoretikülodiensefalik polisinaptik yolak:** Bu yolağı oluşturan aksonların büyük kısmı beyin sapının alt kısmında medyal retiküler formasyondaki nöronlarda sonlanırlar, az bir kısmı (paleospinotalamik lifler) talamusun medial, intralaminer ve posterior nukleuslarında sonlanır. Retiküler formasyondaki hücrelerin aksonları da polisinaptik bir yolak üzerinden adı geçen talamik nukleuslara impuls iletirler. Bu talamik nukleuslar korteksin her tarafına giden ve EEG'deki uyançtan sorumlu olan **talamokortikal diffüz projeksiyon**un kaynağını oluştururlar. Bu yolak, hipotalamusu ve medyal ön beyin demeti üzerinden limbik sistemi de uyarır. Spinoretikülodiensefalik yolak ve onun devamı, ağrının algılanmasında değil, ağrı reaksiyonunun afektif ve otonomik komponentleri eşliğinde oluşmasında rol oynar; başka bir deyişle ağrının duygudurumda yaptığı değişikliğin (ızdırabın) anatomik temelini oluşturur.

Spinotalamik traktus ve medyal lemniskus beyin sapının rostal kısmında kesilirse, periferden gelen ağrılı uyarılar deney hayvanlarında davranışsal eksitasyon ve elektroensefalogramda desenkronizasyon (elektriksel uyanç) yapmakta devam ederler. Oysaki bu iki yolağa dokunmadan sadece beyin sapındaki retiküler formasyon tahrip edilirse, asandan retiküler aktifleyici sistem bozulur ve vücudun periferine uygulanan ağrılı uyarılar davranışsal eksitasyon ve elektroensefalogramda desenkronizasyon yapmazlar.

Son yıllarda pozitron emisyon tomografisi yöntemiyle insanlarda yapıları incelemeler, ağrılı uyarılarla beyinde aktive edilen yukarı bölgelerin anterior gyrus cinguli (singulat girus), talamus ve lantiküler nukleus olduğunu göstermiştir.

Ağrılı durum ya da **ağrı sendromu iki komponenten oluşur:** (i) Ağrının duyulması ve algılanması (ağrının duyusal ve kognitif komponenti); (ii) Ağrıya karşı reaksiyon (ağrının afektif komponenti): bu, endişe, anksiyete, korku, panik ve otonomik sistemle ilgili çeşitli belirtilerden ibarettir. Ağrı ileri derecede subjektif nitelik gösteren, kişiye göre ve içinde meydana geldiği koşullara göre değişiklik gösteren bir duygulanım halidir. Bazı koşullarda pek fark edilmeyen ağrılı uyarılar, başka koşullar altında aynı kişide dayanılmaz derecede ağrı yapabilir. Bu nokta savaş koşulları altındaki yaralı askerlerin analjezik gereksinimi ile hastanede elektif ameliyat yapılmış sivil hastaların postoperatif analjezik gereksinimini karşılaştırmak suretiyle objektif olarak incelenmiştir. Sonuç olarak birinci durumda analjezik gereksinimi, ikinci durumdakinden hayli az bulunmuştur. Bu fark savaşan askerin maruz kaldığı stresin ağrıyı azaltması ve vücutta ağrı modülatörü bir sistemin aktivasyonu ile açıklanabilir. Kişiler arasında aynı koşullar altında bile ağrıya duyarlık fark gösterir; bunun biyolojik temeli tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak iki farklı fare ırkı üzerinde yapılan bir incelemede (Moskowitz ve Goodman, 1985), ağrıya duyarlık farkının farelerin periakveduktal gri maddesindeki μ_1 reseptörlerin sıklığındaki fark ile ilişkili olabileceğini gösteren indirekt kanıt elde edilmiştir. Şöyle ki reseptör sıklığı düşük olanlarda morfin yeterli bir analjezi yapamadığı halde, reseptör sıklığı fazla olan ırkta morfin yeterli bir analjezi yapmıştır. Buna dayanarak, ağrı modülatörü endojen opioid peptidlerin yetersizliği ve / ve-

ya bu sistemin aktivasyonu sonucu ağrının algılanmasının azaltılmasına aracılık eden endojen opioid reseptörlerinin sıklığının yetersizliği; bireyi ağrıya karşı diğer bireylere göre daha duyarlı kılabilir şeklinde bir varsayım yapılabilir.

İnici endojen ağrı-baskılama (ağrı supresyonu) yolakları (antinosiseptif retikülospinal sistem): Mezensefalonda Sylvius kanalının (aquaductus Sylvii'nin) çevresinde yerleşmiş nöronlardan oluşan **periakyaduktal gri maddenin** (PAG) elektriksel stimülasyonu veya opioid reseptörlerinden zengin olduğu saptanan bu bölgeye morfin injeksiyonu, glutamat veya N-metil-D-aspartat (NMDA) injeksiyonu ya da bu bölgenin elektriksel stimülasyonu, analjezik etki oluşturur. Bu olaylara bağlı analjezi morfin antagonisti naloksonla veya glutamat NMDA reseptörü antagonisti ilaçlarla azaltılır veya ortadan kaldırılır. Çevredeki diğer mezensefalik yapıların (süperior colliculus'un derin tabakaları gibi) elektriksel stimülasyonu da analjezi yapar. Sözü edilen etkenlere bağlı analjezi, supraspinal merkezlerden omuriliğin arka boynuzuna inen ve orada substantia gelatinosa (SG)'de birinci sıra ağrı nöronu ile ikinci sıra ağrı nöronu arasındaki sinapslarda aşırımı presinaptik ve postsinaptik etkileri ile inhibe eden **inici ağrı-baskılama yolaklarının aktive edilmesine** bağlıdır. Bu yolaklar SG'deki sinaptik etkilerini salıverdikleri serotonin ve noradrenalin gibi nöromediyatörlerle direkt olarak yapabilecekleri gibi, oradaki kısa aksonlu enkefalinerjik ara nöronları aktive ederek indirekt biçimde de yapabilirler. Bu yolakların en az **üç bölümü** vardır: (i) **PAG'deki nöronlardan başlayan ve medulla oblongata retiküler formasyonundaki nucleus raphe magnus (NRM)'de sinaps yapan yolak:** PAG'den NRM'ye gelen aksonların oradaki uçlarında nöromediyatör olarak enkefalinlerin salıverildiği sanılmaktadır. NRM'deki akson uçlarında P maddesi ve tirotropin salıverici hormon (TRH) gibi nöromediyatörler de bulunmuştur. NMR'deki nöronların aksonları,omuriliğin arka boynuzuna ve trigeminus sinirinin duyusal çekirdeğine uzanırlar. Bu aksonların ucundan nörotransmiter olarak serotonin salıverilir. Stres analjezisinin, hipotalamusun n.arcuatus'undan PAG'ye gelen β- endorfinerjik lifler tarafından bu sistemin aktive edilmesi sonucu oluştuğuna inanılmaktadır. Hipofizektominin stres analjezisini azaltmayıp artırması bu tür analjezinin strese bağlı olarak ön hipofizden salıverilen hormon β-endorfine bağlı olmadığını göstermiştir. (ii) **Pons ve medulla oblongata'da retiküler formasyonun medyal kısmındaki nucleus reticularis gigantocellularis ve nucleus reticularis paragigantocellularis'tan başlayan ikinci yolak:** Bu yolağı oluşturan lifler noradrenerjik nitelikte olup omurilik arka boynuzunda sonlanırlar. Sıçanlarda yapılan incelemeler, adı geçen iki çekirdeğin lokal morfin injeksiyonuna PAG den çok daha duyarlı olduklarını göstermiştir. Bu noradrenerjik mekanizmanın lokal uygulanan klonidin tarafından aktivasyonu analjezi yapar; intratekal uygulanan alfa-adrenerjik blokörler ise opioid analjezisini azaltırlar. (iii) Ayrıca **locus coeruleus** da, inici bir noradrenerjik yolak aracılığı ile omurilik arka boynuzunda ağrılı impulsların aşırımını modüle eder. Son zamanlarda beyin sapındaki dorsal raphe nucleus'undan omurilik arka boynuzuna inen serotonerjik ve enkefalinerjik bir yolağın varlığı da gösterilmiştir. Serotonerjik sistemin morfin analjezisi ile ilişkisine 54. Konuda değinilmiştir.

Yukarıda sayılan yerlerde bulunan ve omurilik arka boynuzunda ve trigeminus duyusal çekirdeğinde inhibitör etki yapan aksonların çıktığı beyin sapındaki nöronlar üzerinde, morfin ve benzeri ilaçlarla aktive edilen μ_1 reseptörler bulunur. Bu yerlerdeki reseptörlerin aktivasyonu ile oluşan analjezi **supraspinal analjezi** adını alır.

Yukarıda belirtilen her üç yolak da omurilik arka boynuzunun ve trigeminus duyusal çekirdeğinin substantia gelatinosa'sındaki enkefalinerjik ara-nöronlarla sinaps yaparlar ve onları aktive ederler. Bu yolaklar ağrının giriş- kapısındaki ("gate") supraspinal kontrolunun anatomik temelini oluştururlar.

Morfinin analjezik etkisinin yeri: Morfin hem mü ve hem de delta agonisti olması nedeniyle ağrı yolaklarını hem **spinal** ve hem de **supraspinal** düzeyde etkiler. Spinal düzeyde morfin'in etki yerinin omuriliğin arka boynuzunda birinci ağrı (duyusal) nöronu ile ikinci nöron arasındaki sinaps olduğu sanılmaktadır. Buradaki sinapsın niteliği Şekil 54.7'de daha ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Morfin bu sinapsta **presinaptik opioid reseptörlerini** (mü ve kappa reseptörler) aktive etmek suretiyle presinaptik inhibisyon yapar. Bu reseptörler, inici inhibitör sistemin stimülasyonu sonucu ara nöronların ucundan salıverilen enkefalinlerin aktive ettikleri reseptörlerdir. Morfinin ve benzeri ilaçların, beyin sapında bulunan ve bundan önceki bölümde sayılan çekirdeklerin içine lokal injeksiyonuna bağlı supraspinal analjezi, bu yerlerden omurilik arka boynuzuna ve trigeminusun duyusal çekirdeğine giden inici inhibitör yolakların aktivasyonuna bağlıdır. Supraspinal analjeziye, beyin sapı düzeyinde esas olarak μ_1 reseptörler aracılık eder. Morfinin supraspinal analjezi oluşturmasında kısmen talamustaki nöronlardaki ve diğer bazı subkortikal yapılardaki etkisinin katkısı da vardır. Morfin'in talamus'un spesifik çekirdeklerindeki impuls aşırımını inhibe etmediği, buna karşılık periferik uyarılarla non-spesifik talamus çekirdeklerinde meydana getirilen aksiyon potansiyellerini inhibe ettiği bildirilmiştir. Morfinin talamus üzerindeki analjezik etkisine, beyin sapında olduğu gibi μ_1 reseptörler aracılık eder. Morfini, δ reseptörler üzerinde belirgin bir etkinliği yoktur.

Morfin ve benzeri ilaçların; klinikte intratekal veya epidural uygulanmaları ile oluşturulan analjezi sırasında olduğu gibi, sadece spinal düzeyde etki yapması da analjezi yapması için yeterlidir. Sistemik olarak uygulanan morfin ve benzeri ilaçlar, doğaldır ki hem spinal ve hem de supraspinal düzeydeki etkileri ile kombine analjezi oluştururlar. İntratekal veya epidural olarak omuriliğe lokal uygulanan serotonin ve klonidin de aynı yoldan verilen morfin gibi spinal analjeziye neden olur. Bu iki maddenin enkefalinerjik ara-nöron somaları üzerindeki serotonerjik ve α_2-adrenerjik reseptörleri aktive ederek yani inici inhibitör aksonların ucundan salıverilen nöromediyatör serotonini ve noradrenalini taklit ederek analjezi yapmaları olasıdır.

Morfinin insanda **patolojik ağrıya** karşı analjezik etkisi, **deneysel ağrıya** karşı olduğundan çok daha güçlüdür. Deneysel ağrıda, patolojik ağrının aksine, duygudurum (afektif) reaksiyon komponenti ikincil derecede oluşur. Bu ilacın deneysel ağrı eşiği üzerindeki etkisi konusunda çeşitli araştırıcı gruplarının bulguları arasında uyuşmazlık vardır. Opioidlerin çeşitli ağrı tiplerinde ağrı eşiğini yükseltmeleri genellikle gözlenmekte ise de bunun sabit bir bulgu olmadığı kabul edilmektedir. Buna karşılık opioidlerin ağrıya karşı reaksiyonu azalttıkları ve hastanın ağrıya dayancını artırdıkları konusunda tam bir görüş birliği vardır. Bu bilgiler opioidlerin etki yerlerinin kısmen, indirekt duyusal yolak (spinoretikülodiensefalik polisinaptik yolak) üzerinde bulunduğunu telkin eder.

Endojen Opioid Peptidler ve Opioid Reseptörleri

Opioidler, SSS'deki nöronlarda nöromediyatör olarak görevi yapan endojen opioid peptidlerin etkilediği opioid reseptörlerini aktive ederler. Böylece endojen opioid peptidlerin etkilerini taklit ederek farmakolojik etkilerini oluştururlar; bu arada, tıbbi bakımdan en önemli etkileri olan analjezik etkilerini belirli opioid reseptörler aracılığı ile endojen ağrı modülatörü sistemleri aktive etmek ve böylece ağrılı impuls aşırımını bloke etmek suretiyle yaparlar. Endojen opioid peptidlerin üç ana grubu olan proopiyomelanokortin (POMK) sistemi, proenkefalin A sistemi ve pro-enkefalin B sistemi ile bu grupları (sistemleri) oluşturan bireysel peptidlere ve onların etkilerine aracılık eden μ(mü), δ (delta) ve K (kappa) tipi opioid reseptörlerine 54. Konuda değinilmiştir. Bunlar üzerinde bazı opioid ilaçların ve antagonistlerin etkilerinin niteliği Tablo 64.1'de gösterilmiştir. Bu reseptör tiplerinin yeni nomenklatüre göre adları sırasıyla OP_3, OP_1 ve OP_2 reseptörlerdir. 1990'larda dördüncü opioid peptid grubu olan nosiseptin/orfanin FQ ve benzerleri beyinde bulunmuştur (bak. 54. Konu); bunların ve özgül reseptörlerinin morfin ve benzeri opioidlerin farmakolojisine katkısı halen belli değildir.

Çeşitli opioid ilaçların mü, kappa ve delta reseptörler üzerindeki etki türleri etraflı bir şekilde incelenmiştir (Tablo 64.1). Bu incelemelerde bazı ilaçların farklı reseptörler üzerinde kalitatif olarak farklı etki yapabileceği bulunmuştur; şöyle ki bunlar reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki gösterebilirler; bu nedenle bu tür ilaçlara agonist-antagonist opioidler adı verilir. **Morfin incelenen bütün reseptör türleri üzerinde agonistik etki yapar;** ancak, agonistik etkinliği reseptör türüne göre kantitatif farklılık gösterir. Nalok-

TABLO 64.1

Agonist, antagonist ve karma agonist -antagonist gruptan opioid ilaçlara ait örnekler ve opioid reseptörler üzerindeki etki çeşitleri[1]

İlaç	Reseptör tipi		
	Mü (OP_3)	Kappa (OP_2)	Delta (OP_1)
Agonist:			
Morfin	Ag[2]	Ag (zayıf)	Etkisiz
Fentanil	Ag	Etkisiz	Etkisiz
Sulfentanil	Ag	Ag (zayıf)	Ag (zayıf)
Antagonist:			
Nalokson	Ant	Ant	Ant (zayıf)
Naltrekson	Ant	Ant	Ant (zayıf)
Agonist-antagonist:			
Pentazosin	Ag	Ag	Etkisiz
Butorfanol	PAg	Ag	Etkisiz
Nalorfin	Ant	Ag (zayıf)	Etkisiz
Buprenorfin	PAg	Ant	Etkisiz

1. Jaffe ve Martin (1990)'dan kısmen değiştirilerek hazırlanmıştır.
2. Ag : agonistik etki. Ant: antagonistik etki, PAg : parsiyel agonistik etki.
3. Başta pentazosin olmak üzere agonist-antagonist ilaçlar tabloda belirtilen reseptörlerden başka iki bağlanma yerine daha bağlanabilirler. Bunlardan biri, glutamat NMDA reseptör kompleksindeki fensiklidin bağlanma yeridir (bak. 54. Konu); diğeri ise mahiyeti tam olarak bilinmeyen " sigma reseptörler"dir. Bu ilaçların psikotomimetik yan tesirlerinin kısmen bu iki yere bağlanmaları ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

son ise tam bir antagonisttir ve bütün opioid reseptörlerini bloke eder; ancak etkinliği reseptör türüne göre farklı derecede olur. Naloksonun antagonist etkisine en duyarlı olan reseptör türü mü reseptörlerdir, duyarlık derecesine göre onu delta ve kappa reseptörler izler (bak. 54. Konu).

Opioid peptidlerin ve reseptörlerin opioid ilaç etkisi ile ilişkisi: Narkotik analjezikler, çeşitli farmakolojik etkilerini yukarıda belirtildiği gibi opioid reseptörlerini aktive etmek suretiyle yaparlar. Bu duruma göre opioid ilaçlar ağrı oluşmasında ve etkileri ile ilgili diğer olaylarda rol oynayan sinapslarda opioid peptidlerin etkilerini, daha önce belirtildiği gibi, taklit ederler. Opioid ilaçların belirli bazı etkileri ile onların oluşmasına aracılık eden opioid reseptörleri Tablo 64.2'de gösterilmiştir.

Opioid peptidlerin farmakolojik etkileri, morfin ve benzeri ilaçlarınkine yakından benzer. Morfin gibi, peptidlere de tolerans ve fiziksel bağımlılık oluşturmak mümkündür. Bu iki madde türü arasında çapraz-tolerans ve çapraz-bağımlılık ilişkisi vardır; birinin kesilmesi ile oluşan abstinensi diğeri ortadan kaldırabilir. Ayrıca supraspinal merkezlerin elektriksel stimülasyonuna bağlı analjezi ile ilaca bağlı analjezi arasında çapraz-tolerans ilişkisi olduğu saptanmıştır.

Deney hayvanlarına uzun süre nalokson verilmesi ile beyinde opioid reseptör sayısı artar (upregulation) ve agonistlere aşırı-duyarlık gelişir. Agonist ilaçlarla uzun süren tedavi ise opioid reseptörlerinde "downregulation" ve desensitizasyon oluşturur.

Farmakolojik etkilerinin ve diğer özelliklerinin benzerliği, opioid ilaçlarla opioid endojen peptidlerin aynı reseptörleri etkilemek suretiyle etki oluşturdukları görüşünü destekler. Fakat diğer bir alternatif, ilaçların hiç olmazsa kısmen sinir uçlarından endojen peptid salıvermek suretiyle kendilerine özgü etkilerini indirekt olarak oluşturmalarıdır. Farelerde morfine bağlı analjezik etkinin opioid peptid salıverilmesi suretiyle oluşabileceğini gösteren bulgular elde edilmiş olmakla beraber bu tür bir etki mekanizması tartışmalı durumdadır. Fakat alkolün yaptığı psikomotor bozuklukta ve intoksikasyon belirtilerinde bu maddenin opioid peptidlerin salıverilmesine neden olmasının payı bulunabilir. Aynı durum bazı genel anesteziklerin etkilerinin oluşmasında da rol oynayabilir (bak. 55. Konu).

Beyinde bazı merkezleri **elektriksel olarak stimüle etmek** suretiyle endojen opioid sistemini aktive etmek ve böylece dışardan narkotik analjezik ilaç verilmiş gibi analjezi oluşturmak mümkündür. Bu stimülasyon ya periakveduktal gri madde, raphe nukleusları (bu arada n. reticularis gigantocellularis) ve locus coeruleus'a elektrod yerleştirmek suretiyle deney hayvanlarında direkt olarak yapılır veya insanda akupunktur ve elektroakupunktur uygulamasında olduğu gibi indirekt (reflekstif) olarak yapılır. Bütün bu durumlarda meydana gelen analjezik etki nalokson ile ortadan kaldırılır. Ancak naloksonun normal durumda insana injeksiyonu hiperaljezi oluşturmaz; bu gözleme dayanarak ağrı yollarının inhibisyonu ile görevli opiyaterjik sinirlerin tonik bir etki göstermedikleri, fakat duruma-bağımlı fazik bir etkinlik gösterdikleri sanılmaktadır.

TABLO 64.2
Opioid reseptör tipleri, bunların prototip agonistleri ve bu reseptörler aracılığı ile oluşan etkiler veya katında bulundukları reseptörler

Reseptör tipi	Prototip agonistler	Başlıca etki/fonksiyon örnekleri
Mü(μ)(OP_3) μ_1	Beta-endorfin Morfin ve diğer opiyatlar	Supraspinal ve spinal analjezi Beyinde asetilkolin turnoverinin yavaşlatılması Prolaktin salgılanması Katalepsi Beslenme, öğrenme ve bellek[1] İmmün fonksiyonların düzenlenmesi[1]
μ_2	Morfin ve diğer opiyatlar	Solunum merkezinin inhibisyonu Gastrointestinal transitin yavaşlatılması Beyinde dopamin turnoverinin yavaşlatılması Kardiovasküler sistemin santral kontrolu Kobay ileumunda kolinerjik aşırımın presinaptik inhibisyonu (biyoesey) Beslenme
Delta (δ) (OP_1)	Enkefalinler	Spinal ve supraspinal analjezi Solunum merkezinin inhibisyonu Kardiyovasküler sistemin santral kontrolu Beyinde dopamin turnoverinin yavaşlatılması Kognitif fonksiyonlar İmmün fonksiyonların düzenlenmesi Fare vas deferensinde noradrenerjik aşırımın presinaptik inhibisyonu(biyoesey) Gastrointestinal motilitenin düzenlenmesi
Kappa(K) (OP_2)	Pentazosin Butorfanol Nalbufin ve Dinorfinler	Spinal ve supraspinal analjezi Sedasyon Disfori ADH salgılanmasının inhibisyonu (diürez) Diğer bazı hipofiz hormonlarının salgılanmasının düzenlenmesi Beslenme

1. Hangi mü alt-tipi ile ilişkili olduğu belli değildir.

Opioid ilaçların hedef nöronlar düzeyindeki etkisinde rol oynayan transmembranal transdükleme mekanizmaları: Nöronların içine intraselüler kayıt elektrodları sokmak suretiyle yapılan elektrofizyolojik incelemeler, opioid peptidlerin ve morfin ve benzeri ilaçların nöronlarda hiperpolarizasyon ve inhibitör etki yaptığını göstermiştir. Öte yandan bu peptidler veya ilaçların beyinde belirli nöron topluluklarını veya merkezleri stimüle ettikleri bilinmektedir. Bireysel nöron düzeyindeki etkiyle nöron topluluğu düzeyindeki zıt yönlü etki bir çelişkiyi göstermez; çünkü nöron topluluklarında söz konusu maddelerin yaptığı eksitatör etki, inhibitör nöronlar düzeyinde yaptıkları inhibitör etkiye yani disinhibisyon olayına dayanır. İnhibitör bir nöronun inhibe edilmesi, o nöronun inhibe ettiği nöronun eksitasyonu ile sonuçlanır.

Söz konusu peptid ve ilaçların nöron düzeyindeki inhibitör etkilerine aracılık eden üç transmembranal transdükleme mekanizmasının varlığı gösterilmiştir: **(i) Adenilil siklazın inhibisyonu:** Opioid reseptörlerin her üç alt-tipi de G_i ve olasılıkla G_0 proteinleri aracılığı ile adenilat siklazla negatif şekilde kenetlenir. Birçok nöron türündeki etki, sMAP'nin azalması ile ilişkilidir. **(ii) Nöron membranındaki voltaja-bağımlı kalsiyum kanallarından hücreye Ca^{2+} girişinin azaltılması:** Bu etki sonucu akson uçlarında veya nöron somalarında intraselüler Ca^{2+} düzeyinin düşmesi, sözkonusu maddelerin presinaptik ve postsinaptik inhibitör etkilerine katkıda bulunur. Bu tür transdüksiyon mü reseptörleri için gösterilmiştir. Kalsiyum kanalları üzerindeki etkiye mü opioid reseptörler tarafından aktive edilen G_i proteinleri aracılık eder. Nöronlar içinde Ca^{2+} düzeyinin deneysel olarak yükseltilmesi opioid ilaçların etkisini antagonize edebilir ve bunların etkilerine karşı tolerans gelişmesinde rol oynayabilir. Opioid ilaçlar direkt etkilerinin aksine, indirekt (sekonder) olarak nöronların glutamat NMDA reseptörlerini aktive ederek hücre içine kalsiyum girişini artırabilirler. **(iii) G_i proteini aracılığı ile nöron membranındaki K^+ kanallarının açılması (K^+ konduktansının artırılması):** Mü ve delta reseptörlerin aktivasyonu, nöronlarda bu olay sonucu hiperpolarizasyon (inhibisyon) yapar.

OPİOİD ANALJEZİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

Opioid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliği dikkate alınarak aşağıdaki gruplara ayrılarak sunulmuştur: (i) Morfin, kodein ve yarısentetik türevleri **(opiyatlar)**, (ii) Sentetik agonistler, (iii) Agonist-antagonist opioidler (karma etkili opioidler). Sonunculara **karma agonist-antagonistler** (mixed agonist-antagonist) adı da verilir. Narkotik analjeziklerin antidotu olarak kullanılan saf antagonist ilaçlar en sona ayrı bir bölüm olarak konulmuşlardır.

1. MORFİN, KODEİN VE YARI SENTETİK TÜREVLERİ

Yukarıda belirtildiği gibi bunlara tek kelimeyle opiyat'lar adı verilir. Morfin ve kodein ilk zamanlar afyon (opyum)'dan elde edilmişlerdir. Morfin, opyum içinde en yüksek oranda bulunan alkaloiddir. Türkiye 1972 yılına kadar dünyanın belli başlı opyum üreticisi ülkelerinden biri idi. O tarihten sonra haşhaş kapsülünün çizilmesi ile opyum elde edilmesi yasaklanmıştır. Halen Türkiye'de opiyatlar, Bolyadin'de Toprak Mahsulleri Ofisince işletilen fabrikada, kurutulmuş ve ezilmiş haşhaş kapsülünden, önce haşhaş konsantresi ("poppy concentrate") elde edildikten sonra, ondan ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilir. Opyum üretmeyi sürdüren Hindistan hariç, diğer üretici ülkelerde de üretim bu şekilde yapılmaktadır.

Afyonun, hamur işi yiyeceklere susam gibi serpilen veya haşhaş yağı yapımında kullanılan tohumlarında morfin çok az miktarda da olsa bulunur; bu maddelerin yenilmesi ile analjezik etki yapacak miktarda morfin vücuda girmez, fakat duyarlı yöntemlerle saptanabilecek miktarda morfinin idrarla çıkmasına neden olabilir.

Haşhaş bitkisinde morfin L-tirozinden başlayarak sentez edilir. Başlıca ara metabolitler sırasıyla koklorin (coclaurine), tetrahidropapaverolin (norlaudanosolin), retikülin, salutaridin, tebain ve kodeindir. Morfinin, bitkilerdekine benzeyen bir sentez yolağı üstünden insan dahil hayvansal organizmalarda beyin, karaciğer ve diğer organlarda az da olsa sentez edilebildiğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Deney hayvanlarında artrit ve açlık gibi durumlarda beyin endojen morfin düzeyinde adaptif artma olduğu ileri sürülmüştür (Benyhe, 1994).

Opyum ve alkaloidleri: Opyum (afyon), giriş kısmında kısaca belirtildiği gibi, haşhaş (Papaver somniferum) bitkisinin olgunlaşmamış meyve kapsüllerinin çizilmesi sonucu sızan süt görünüşündeki sıvının katılaşması ve koyu renk almasıyla oluşan doğal maddedir. Opyum içinde 20'den fazla türde alkaloid bulunur. Farmasötik ve terapötik yönden önemli olan alkaloidler, kimyasal yapı bakımından iki gruba ayrılırlar:

(i) Fenantren türevi alkaloidler : Bunlardan morfin, doğal opyum içinde (değişik kaynaklı opyum türlerinde farklılık göstermek üzere) % 8–15, kodein aşağı yukarı % 0.5 ve tebain % 0.2 oranında bulunur. Kodein, morfinin fenolik hidroksil grubundan metillenmiş şeklidir yani 3- metilmorfindir. Tebain, morfinin her iki hidroksil grubundan metillenmiş şeklidir yani dimetilmorfindir; SSS'ni stimüle eder ve ilaç olarak kullanılmaz. (ii) Benzilizokinolin türevi alkaloidler: Bunlardan papaverin afyonun içinde aşağı yukarı %1 ve noskapin % 6 oranında bulunur. Bu gruptan üçüncü alkaloid olan narsein ilaç olarak kullanılmaz. Bu gruptaki alkaloidlerin analjezik etkisi yoktur.

Morfinden başka, afyondan hazırlanan çeşitli galenik preparatlardan da, içlerindeki morfinden ötürü çeşitli terapötik amaçlarla tıpta yararlanılır (pantopon, opyum ekstresi, opyum

tozu, opyum tentürü, safranlı opyum tentürü, opyum şurubu ve paregorik eliksir gibi). Bu preparatların morfin yüzdeleri ve maksimum dozları Kitabın 2. Baskısının 1. Cildinde 19. Konuda gösterilmiştir.

MORFİN

Morfin hidroklorür veya sülfat tuzu şeklinde yapılır. Narkotik analjezik ilaçlar içinde güçlü ve en ucuz olanlardan biridir.

Farmakokinetiği

Morfin genellikle 10–15 mg dozunda **intramüsküler** veya **cilt altından** injeksiyon suretiyle uygulanır. Doku içinden çabuk ve tam olarak absorbe edilir. Bu yollardan uygulanmasından sonra analjezik etkisi ortalama 20 dakikada başlar, 45–90 dakikada maksimuma erişir ve 4–6 saat kadar devam eder. İntravenöz yoldan uygulandığında analjezik etki 1–2 dakika içinde başlar, 10–20 dakikada maksimuma erişir ve kısa sürer. Verilen morfin dozunun % 90'ı 24 saat içinde elimine edilir. **Ağız yolundan** alındığında mide-barsak kanalından tam olarak absorbe edilir; fakat bu yoldan alınan morfinin önemli bir kısmı karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğradığı için kan düzeyi ve etki gücü düşük olur; ayrıca sistemik biyoyararlanımı bireyler arasında fazla değişiklik gösterir (%15–64). İlk geçişte eliminasyon oranının yüksekliği nedeniyle, paranteral dozunun yaptığına eşit bir analjezi oluşturmak için, morfinin ağız yolundan 3–10 kez (ortalama 6 kez) daha yüksek dozda verilmesi gerekir. Bu katsayı morfinin tek doz olarak verilmesi halinde geçerlidir. Ağızdan morfin uygulanmasına bir süre devam edilirse, ilk geçişte eliminasyon oranı giderek azalır ve sistemik biyoyararlanım artar. Bunun sonucu katsayı 2–3'e düşer yani bu durumda oral 20– 30 mg morfin dozu, parenteral (örneğin i.m.) 10 mg morfin dozuna eşdeğer olur. **Burun mukozasına** solüsyon olarak uygulandığında buradan görece çabuk bir şekilde absorbe edilir. Morfinin diasetil türevi olan **heroin**, bağımlı kimseler tarafından bu yoldan enfiye şeklinde alınır. Morfin, sigara içine karıştırılıp inhalasyonla alındığında solunum yolları mukozasından absorbe edilir. Rektum mukozasından da absorbe edilir.

Morfinin büyük kısmı karaciğerde fenolik hidroksil grubu üzerinden glüküronatlanarak morfin-3-glüküronat'a dönüştürülür; bu, insanda inaktif bir metabolittir. Az bir kısmı alkolik hidroksil grubu üzerinden aynı olaya maruz kalır ve **morfin-6-glüküronata** dönüşür; bu, gravimetrik etki gücü morfininkinden daha fazla olan bir metabolittir ve SSS'ne girebilir. İnsanda plazmada morfinin 2/3'ü morfin-3-glüküronat halinde, daha az bir kısmı morfin-6-glüküronat halindedir. Morfin'in insanda az bir kısmı karaciğerde sülfat konjügatlarına dönüştürülür; morfin-3-sülfatın analjezik etkinliğinin olduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir. Adı geçen metabolitler böbrekten itrah edilirler ve idrarda morfin esas olarak glüküronat konjügatları şeklinde bulunur. Böbrek yetmezliği varsa bu metabolitler vücutta birikebilirler. Morfin ağız yolundan verildiğinde 6-glüküronat metaboliti, injeksiyonla verilmeye göre daha fazla oluşur. Ağızdan uzun süre morfin alanlarda 6-glüküronat metaboliti birikir ve morfin analjezisine katkısı artar. Morfin karaciğer tarafından safra içine az miktarda ve glüküronat konjügatları şeklinde itrah edilir. Verilen dozun yaklaşık % 10'u feçesle çıkar. Safra ile ince barsağa atılan morfin'in bir kısmı enterohepatik dolanıma girer. Morfine bağımlı kimselerde feçesle atılan morfin oranı çok azalır. Morfinin eliminasyon yarılanma ömrü 2–3.5 saat kadardır. Parenteral yoldan uygulanan morfin, iyon tuzağı mekanizması nedeniyle mide suyuna geçebilir (bak. 4. Konu). Çeşitli opioidlerin eliminasyon yarılanma ömürleri karşılaştırılmak için Tablo 64.3'te gösterilmiştir. Morfin enzimatik olarak O-metilasyon suretiyle az da olsa kodeine dönüştürülebilir; ayrıca, piperidin halkasındaki N-metil grubunun demetilasyonu sonucu normorfine de dönüştürülebilir. Bu metabolitler de farmakolojik bakımdan etkindirler.

Farmakolojik Etkileri

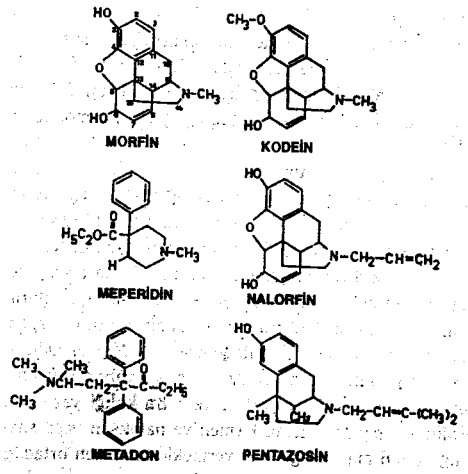
Morfinin santral sinir sistemi üzerinde terapötik bakımdan en önemli etkisi **analjezi**dir. Ağrının algılanmasını her zaman engellemediği halde, ağrıya bağlı reaksiyonu hemen hemen daima azaltıp kişinin dayanma kapasitesini artırdığından morfin verilen hasta ağrıyı duysa bile kendini rahat ve huzur içinde hisseder. Analjezik etkisinin selektifliği bakımından, morfin genel anesteziklere üstündür. Sonuncu ilaçlarla analjezik etki, belirgin bir sinir sistemi depresyonu ile birlikte meydana gelir; analjezi olduğu zaman bilinç genellikle kaybolmuş veya ileri derecede deprese edilmiştir. Morfin ise analjezi oluşturan dozlarda, beş duyuyu ve periferden gelen çeşitli duyu modalitelerini (dokunma, temperatür ve vibrasyon duyusu gibi) değiştirmez; ancak miyozis nedeniyle dolaylı olarak görme keskinliğini azaltabilir.

TABLO 64.3
Opioid analjeziklerin eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{1/2}$)[1]

İlaç	$t_{1/2}$ (saat)	İlaç	$t_{1/2}$ (saat)
Morfin	2–3.5	Hidromorfon	2–3
Meperidin	3–4	Pentazosin	2–3
Metadon	15–30	Nalbufin	5
Levorfanol	12–16	Butorfanol	2.5–3.5
Heroin	0.05[2]	Propoksifen	12
Kodein	3	Tramadol	6–9

1. Foley ve Inturrisi, 1987'den alınmıştır. 2. Heroin'in, asetilmorfin metabolitlerine dönüşmesinin yarılanma ömrünü gösterir.

Morfin hastanın endişe, anksiyete ve ruhi gerginliğini azaltmak veya ortadan kaldırmak suretiyle **öfori** yapabilir. Ağrısı olmayan sağlam kimselerde morfinin öfori yapıcı etkisi bireyler arası değişkenlik gösterir. Ağrısı olmayan sağlam bazı kimselerde anksiyete, endişe ve korku ile birlikte bir disfori hali meydana gelebilir. Bazı kimselerde ise başlangıçta öfori ve sonra disfori olur. Bu nedenle ağrı olmayan durumlarda morfin'in etkisi bazı kimselere hoş gelmez. Morfin insanda **sedasyon** yapar. Morfin verilen kimselerin % 90 kadarında uyuşukluk hali meydana gelir. Mental bulanıklık gelişir; mental etkinlikte, usa vurma ve belirli bir fikre konsantrasyon yeteneğinde azalmadan ziyade yavaşlama yapar. Düşünme sırasında fikir silsilesini sürdürmek zorlaşabilir. Psikomotor ve kognitif performansta genellikle, alkol ve hipnosedatiflerinki kadar belirgin olmayan bir azalma yapabilir. Bu nedenle morfin ve benzeri ilaçları suistimal edenler günlük etkinliklerini görünüşe göre normal biçimde sürdürebilirler. Morfin **hareketlerde azalma**, hareket karşı isteksizlik ve çevreye karşı ilgisizlik yapar. Bazı kimselerde sedasyon **uyku**ya yol açacak kadar fazla oluşur. Sedasyon yaşlılarda, gençlere göre daha belirgin olur. Morfin şiddetli ağrıya bağlı uykusuzluğun en iyi ilacı sayılabilir. Rüyası bol bir uyku yapar. Kasların koordinasyonunda belirgin bir bozulma yapmaz. Libidoyu ve seksüel performansı deprese eder. Antikonvülsan etkisi yoktur; aksine, aşırı dozda konvülsiyon yapıcı etkisi vardır. Konvülsan ilaçlara karşı duyarlığı artırır. Kurbağa gibi solunum depresyonundan etkilenmeyen hayvanlarda yüksek dozda verildiğinde striknin-benzeri konvülsan etki yapar. Morfin insanda olduğu gibi köpek, maymun ve sıçanlarda da behevyoral depresyon yapar; fakat fare, domuz ve atlarda eksitasyona neden olur. Kedide behevyoral eksitasyon morfin çılgınlığı diye nitelendirilecek kadar şiddetli olur.



Şekil 64.1. Çeşitli opioid analjeziklerin kimyasal formülleri.

Morfin'in en önemli yan tesiri **solunumu deprese etmesi**dir. 10 mg dozunda genellikle solunumu etkilemez. 15–20 mg gibi nisbeten yüksek dozlarda solunum depresyonu farkedilir bir derecededir. Morfin solunumun hem hızını hem de derinliğini azaltır. Hızdaki azalma daha belirgindir, fakat ventilasyon hacmindeki (derinlikteki) azalmadan sonra başlar. Klasik narkotik analjezikler, doza bağımlı olarak artan solunum depresyonu yaparlar. Morfin, solunum depresyonu nedeniyle vücutta biriken karbondiokside bağlı olarak, asidoz, beyin damarlarında vazodilatasyon ve serebrospinal sıvı basıncında artmaya neden olur. Akut zehirlenme halinde solunum sayısı dakikada 3–4'e kadar düşer, **düzensiz veya periyodik solunum** (Cheyne-Stokes tipi solunum gibi) ortaya çıkar. Periyodik solunum özellikle yaşlı hastalarda meydana gelir. Solunum depresyonu beyin sapındaki solunum merkezinin normal stimülanı olan, kandaki karbondiokside karşı duyarlığının morfin tarafından azaltılmasına bağlıdır. Ancak solunum merkezinin, karotis ve kemoreseptörlerden kalkan uyarılara karşı duyarlığı azalmamıştır. Solunumun ileri derecede deprese edildiği hallerde, solunum merkezi, hipoksi sonucu stimüle edilen kemoreseptörlerden gelen impulslarla çalıştırılır. Böyle bir durumda sun'i solunum uygulanmaksızın doğrudan doğruya oksijen inhalasyonu yaptırılması hipoksiyi azaltmak suretiyle solunumun durmasına neden olur (oksijen apnesi).

Solunum yetmezliği olan ve bundan dolayı önceden CO_2 retansiyonu olan kimselerde, morfin'in yaptığı ilave retansiyon nedeniyle kolayca koma oluşabilir. Morfin akut sol kalp yetmezliği olgularında gelişen dispne duygusunu ortadan kaldırır. Bu tesirde morfin tarafından soluma işinin azaltılmasının, bazal metabolizmanın azaltılmasının ve özellikle sistemik ve pülmoner dolaşımda meydana getirilen değişikliklerin katkısı vardır (periferde vazodilatasyon ve venöz dönüşün azaltılması gibi).

Morfin bulbustaki öksürük merkezini de deprese eder. Güçlü bir **antitusif** etkiye sahiptir. Ancak bağımlı-

lık yapması ve solunum depresyonu gibi ciddi yan tesirlerinin bulunması nedeniyle, öksürük gibi daha az sakıncalı ilaçlarla tedavi edilebilen bir durumda kullanılmaz.

Morfinin başta gelen kullanılış yerlerinden biri olan şiddetli postoperatif ağrıda, aşırı dozdan çekinmek tavsiye edilir. Aşırı dozda morfin, ağrıları ileri derecede azaltabileceğinden **hastanın ameliyat -sonrası komplikasyonlar bakımından izlenmesini** olumsuz etkiler; ayrıca idrar retansiyonu yapabilir ve solunum derinliğinin ve öksürüğün etkinliğinin fazla azaltılması postoperatif pnömoni olasılığını artırabilir. Mutad dozda kullanılırsa bu sorunlar genellikle ortaya çıkmaz. Bu nedenle postoperatif şiddetli ağrıda morfin ve benzeri ilaçları uygun dozda kullanmaktan çekinmemek ve hastayı ağrısı ile bırakmamak gerekir.

Morfin, 4. ventrikül tabanında area postrema'daki chemoreceptor trigger zone'u stimüle ederek **bulantı ve kusma** yapar. Bu etki fenotiazin grubu ilaçlarla veya trimetobenzamidle önlenir. Ayakta duran ve gezinen hastalarda, yatanlara göre daha sık bulantı ve kusma olduğundan, vestibüler sistemden gelen impulsların morfinin emetik etkisini fasilite etmesi muhtemeldir. Morfin baş dönmesi de yapabilir. Morfin öte yandan, yüksek dozda verildiğinde kusma merkezini deprese eder; bundan dolayı aşırı dozda morfin alan kimsede kemoreseptör stimülasyonuna rağmen kusma meydana gelmeyebilir.

Morfin insan gözünde **miyozis** yapar, ancak akut zehirlenmede terminal dönemde asfiksiye bağlı olarak gelişen aşırı sempatik etkinlik nedeniyle midriyazis oluşabilir. Miyozis morfin'in santral etkisine bağlıdır. Konjonktiva kesesine morfin solüsyonu damlatılması miyozise neden olmaz. Miyozis mezensefalonda bulunan ve gözle ilgili parasempatik merkez olan Edinger-Westphall çekirdeği üzerinden supranükleer inhibisyonun morfin tarafından kaldırılmasına (disinhibisyona) bağlıdır; nitekim köpekte dekortikasyondan ve tavşanlarda deserebrasyondan sonra morfin'in miyozis yapmadığı gözlenmiştir.

Morfin sağlam gönüllülerde 10 mg dozunda kalp hızını ve kan basıncını genellikle etkilemez.Morfin yüksek dozda verildiğinde (30-32 mg gibi) hipotansiyon yapar. Birlikte bradikardi gelişir. Yatan hastada **hipotansiyon** belirgin değildir; ayakta duran kimsede ise belirgin olabilir (ortostatik hipotansiyon) ve bayılma yapabilir. Hipotansif etkisi kısmen histamin açığa çıkarmasına ve kısmen de beyin sapındaki vazomotor merkezin depresyonuna bağlı olabilir. Beyin kan akımı, biriken CO_2'nin yaptığı vazodilatasyon nedeniyle artmıştır. Cilt damarlarını genişleterek terleme yapabilir. Hemorajili durumlarda olduğu gibi hipovolemi mevcutsa, morfin'in hipotansif etkisi belirginleşir ve tehlikeli olabilir. Hipovolemik şok varsa morfin verilmesi fatal olarak sonuçlanabilen metabolik asidoza neden olabilir. Myokard infarktusu gibi hipotansiyon ve şoka eğilim bulunan durumlarda da morfin'in hipotansif etkisi nisbi bir sakınca teşkil edebilir. Olağan-dışı olarak morfin'in sistolik ve/veya diyastolik basıncı yükseltebildiği belirtilmiştir. Morfinle birlikte nöroleptik ilaçların (özellikle fenotiazin türevlerinin) kullanılması, solunum depresyonu ve hipotansiyonu şiddetlendirir.

Morfin hipotalamusa olan etkisiyle **hipotermi** yapar. **Hipotalamusu etkileyerek** hipofizden antidiüretik hormon, prolaktin ve somatotrop hormon salgılanmasını stimüle eder; ACTH salgılanmasını inhibe eder. Gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanmasını da inhibe eder; nalokson bu hormonun salgılanmasını artırdığından hipotalamusta GnRH salgılayan nöronların endorfinerjik sinirlerin tonik baskısı altında oldukları sanılmaktadır. Santral etkisiyle adrenal medulladan katekolamin salıverilmesini artırır, plazma katekolamin düzeyini yükseltir ve hiperglisemi yapabilir.

Morfinin **santral sinir sistemi ile ilgisi olmayan periferik etkileri** de vardır. Bunlardan en önemlisi **gastrointestinal etkiler**dir. Bu etkilere mü ve kısmen de kappa reseptörler aracılık eder. Morfin ağızda kuruluk yapar. Midenin hidroklorik asid salgısını ve motilitesini azaltır; boşalmasını geciktirir. Mide tonusunu artırır. İnce barsakta tonusu artırır (**spazmojenik etki**), itici peristaltik hareketleri inhibe eder ve itici olmayan ufak amplitüdlü kasılmaları hızlandırır. Sonuçta ince barsak boyunca içeriğin geçiş (transit) süresi uzar ve barsak içeriğinden su absorpsiyonu artar; bu durum, morfinin yaptığı konstipasyonda rol oynar. Morfin kalın barsakta da tonusu artırır, spazmojenik etki yapar; itici hareketleri inhibe eder ve itici olmayan hareketleri hızlandırır. Anal sfinkterin tonusunu artırır ve ayrıca kişide defekasyon refleksi ile ilişkili olarak rektumdan gelen uyarılara karşı ilgisizlik oluşturur. İnce barsakta sekretogog bir hormon olan VİP'in ve aynı nitelikte bir otakoid olan prostaglandin E_1'in yaptığı salgı artmasını morfin olasılıkla kendine özgü reseptörleri etkileyerek doza-bağımlı bir biçimde inhibe eder. Bütün bu etkilerin morfinin yaptığı **konstipasyona** katkısı vardır. Morfin'in konstipan etkisi nedeniyle, bazı galenik afyon preparatları, ağızdan alınarak diyarenin semptomatik tedavisi için kullanılırlar (paregorik eliksir ve opyum tentürü gibi). Atropin morfin'in spazmojenik etkisini kısmen antagonize eder. Morfin, Oddi sfinkteri ve safra kanallarında da spazm yapar, safra basıncını (bazen 10 katı) artırır ve **safra koliği** yapabilir. Kolik atropin tarafından kısmen ve nalokson veya sublingual 0.6 mg nitrogliserin vermekle tamamen ortadan kaldırılabilir. Morfin safra ve pankreas salgılarını azaltır.

Mesanede hem sfinkter kasını ve hem de detrusor kaslarını büzer, işeme güçlüğü ve idrar retansiyonu yapar. Ayrıca artan antidiüretik hormon salgısı, itrah edilen idrar hacminde azalma oluşturur. Morfin verilenlerde bazen yukardakinin aksine acil miksiyon duygusu belirebilir. Morfin üreter tonusunu artırabilir; antispazmodik bir ilaçla birlikte verilmemişse ureter koliğini kötüleştirebilir.

Eylem halindeki **uterus**un kontraksiyonlarına genellikle etkisizdir; ancak oksitosin injekte edilerek uterusun kasılmaları artırılmışsa, bu taktirde morfin artmayı kaldırarak kasılmaların sayı ve şiddetini normale döndürür. Genellikle eylemin uzamasına neden olur. Anneye verilen morfin plasentadan fötusun dolaşımına geçer ve bebeğin asfiksili doğmasına yol açar.

Morfin, **histamin** açığa çıkaran bir madde olduğu için bronşiyal astmalı hastalarda bronkokonstriksiyona ve bazen astma krizine neden olabilir. Bundan dolayı ve solunum merkezi depresyonu sonucu ventilasyon hacmini azaltması nedeniyle bronşiyal astmalı hastalarda kontrindikedir. Solunum yolları mukozasındaki bezlerin salgısını azaltır. Mukosiliyer transportu inhibe eder. Morfin verilenlerde histamin açığa çıkmasından ötürü yüz ve boyunda kızarma ile birlikte ciltte kaşıntı ve ürtiker oluşabilir. Morfin solüsyonunun cilt içine injeksiyonu, Lewis'in üçlü reaksiyonunu meydana getirir. Tükrük bezinin salgısını da inhibe edebilir, ağız kuruluğu yapabilir.

Morfin uzun süre kullanıldığında hücresel ve humoral **immün mekanizmaları** deprese edebilir; halen etraflı olarak incelenmekte olan bu etkinin SSS'ni etkilemek suretiyle oluşturulması olasıdır.

Kullanılış

Morfin, s. 1000-1002'de opioid analjezikler için belirtilen indikasyonlarda analjezik olarak kullanılır. Dozu ağrının şiddetine ve hastanın yanıtına göre etkili en küçük dozdan başlanarak ayarlanır (titre edilir). Mutad olarak **i.m.** veya **cilt altına** injekte edilir. Erişkin dozu ortalama 10 mg dır; 5-20 mg arasında değişir. Çocuklarda cilt altına 0.1-0.2 mg / kg dozunda (maksimum 15 mg) injekte edilir. Şiddetli ağrılı durumlarda (şiddetli postoperatif ağrı, ağrıya bağlı ajitasyon, renal kolik, şiddetli koroner hastalığı ağrısında) veya bazen genel anestezisiz ufak cerrahi girişimlerden ya da genel anesteziden önce çabuk analjezi oluşturmak için 5 ml steril distile su içinde dilüe edilmiş solüsyonu i.v. yoldan erişkinlere 2.5-20 mg dozunda verilebilir; bu tür injeksiyon yatan hastalara ve yavaş olarak (en az 4-5 dakika içinde) yapılabilir. İntravenöz veriliş için ve aşağıda belirtilen epidural ve intratekal uygulamalar için morfin'in prezervatif maddesiz injeksiyonluk solüsyonları kullanılmalıdır. Parenteral dozları 4 saat ara ile tekrarlanabilir. Uzun süre devam eden uygulamalarda tolerans gelişmesi nedeniyle azalan analjezik etkiyi yeterli düzeyde tutmak için birkaç günlük uygulamadan sonra günlük dozlamı giderek artırmak gerekebilir. Şiddetli ağrılara karşı 3 mg/ saat hızından başlayarak hastayı titre etmek suretiyle **i.v. infüzyonla** verilebilir; infüzyon hızını bazen 32 mg/ saat'a artırmak gerektiği bildirilmiştir. Kalp ameliyatlarında genel anestezi yapmak için 1-3 mg/kg dozunda i.v. verilir; bu morfin uygulanması ile ilgili çok özel bir durumdur (bak. 55. Konu).

Morfinin **ağız yolundan** analjezik olarak kullanılması rutin değildir; ancak ağrılı terminal kanser durumlarında hastanın hastane dışında, iğneciye ihtiyaç olmadan kendi başına oral morfin uygulaması son yıllarda bazı ülkelerde teşvik edilen bir yaklaşımdır. Morfin, aspirin ve benzeri ilaçlar gibi veya kodein ya da dekstropropoksifen gibi daha zayıf analjezikler ile veya bu iki grup ilacın kombinasyonu ile yeterli sonuç alınamayan kanser ağrı-

TABLO 64.4
Çeşitli opioid analjeziklerin ortalama morfin eşdeğeri dozları ve etkilerinin yaklaşık devam süreleri

İlaç	Dos (mg) s.k./i.m.	Dos (mg) oral	Devam süresi (saat)
Morfin	10	30-60	4-5
Hidromorfin	1.5	7.5	4-5
Oksimorfin	1.0-1.5	6	4-5
Metopon	3.5	–	4-5
Kodein	120	200	4-6
Hidrokodon	–	5-10	4-8
Dihidrokodeinon	60	–	4-5
Oksikodon	15	30	4-5
Levorfanol	2	4	4-5
Metadon	10	15-20	4-5
Meperidin	75-100	300-400	3-5
Dekstromoramid	5-7.5	–	4-5

sı olgularında ağızdan kullanılabilir. Bu yoldan morfin 4 saatte bir verilir. İlk gün her seferinde 5- 10 mg verilir ve yeterli cevap alınamadı ise günlük doz her gün % 50 oranında artırılır. Genellikle bir kezde 30 mg verilmesi hastaların çoğunda yeterlidir. Ancak morfini çabuk yıkan bazı hastalarda bir kezlik dozu 60, hatta 100 mg'a kadar çıkarmak gerekir. Bazı ülkelerde **yavaş-salıveren morfin tabletleri** pazarlanmıştır (MST-Continus 10 ve 30 mg gibi); bunlar hastanın günlük morfin gereksinimi kısa etkili preparatlar kullanılarak saptandıktan (titre edildikten) sonra eşdeğer dozda 8-12 saatte bir verilirler. Terminal kanser hastasının, hastane dışında ve çevresine yük olmadan ağrısını kesebilmesine olanak veren bu yeni ağrı tedavisi yöntemi Türkiye'de de başlatılmıştır. Oral morfin uygulamasında morfin tableti yerine **oral solüsyonu** da kullanılabilir. Buna ait bir formül (Belçika Ulusal Formüleri, 6.Baskı) aşağıda gösterilmiştir:

Morfin hidroklorür	yüz mg
Alkol, % 94'lük	40 ml
Basit şurup	80 ml
Portakal çiçeği suyu ad	300 ml

Bu formül bir çorba kaşığında (15 ml'de) 5 mg morfin klorür içerir. Daha fazla ilaç vermek için morfin hidroklorür miktarı bir buçuk grama (15 ml'de 75 mg a) kadar artırılabilir. Oral morfin ve parenteral morfin'in eşdeğer analjezik dozlarının diğer opioidlerinki ile karşılaştırılmasına, Tablo 64.4'te değinilmiştir.

Morfinin lomber bölgede 0.5-1 mg gibi çok ufak dozda **intratekal** verilmesi omurilik arka boynuzundaki opiyaterjik reseptörleri aktive ederek alt ekstremiteler ve pelviste uzun süren (12-24 saat) analjezi yapar. Ancak morfinin bulbusa kadar yayılarak solunum ve dolaşım depresyonu yapması nedeniyle bu uygulamadan vazgeçilmiş ve onun yerine daha güvenilir olan **epidural morfin** uygulanması yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemle çabuk başlayan ve uzun süren bölgesel bir analjezi oluşturulur. İnjeksiyon epidural aralığa genellikle lomber bölgede yapılır. Bu uygulama pelvis, karın ve alt ekstremitelerdeki ağrılara, postoperatif ağrıya ve doğum ağrısına karşı kullanılabilir. En sık görülen yan tesiri pruritustur; olguların % 50-70'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Pruritusun histamin salıverilmesine değil, duyusal impuls modülasyonunun bozulmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Bulantı olguların % 15- 50'sinde ortaya çıkar ve bunların 1/4'ünde kusma olur. Epidural morfin, nisbeten sık idrar retansiyonu yapar; bu, mesane sfinkterinin tonusunun artmasına bağlıdır. Korkulan yan tesirleri solunum ve dolaşım depresyonudur. Bu yan tesirlerin bir kısmı, morfinin lokal uygulama yerinden absorpsiyonu sonucu oluşan sistemik etkilere bağlıdır. Diğer bir sakıncası bu yoldan verilen morfine karşı çok çabuk tolerans gelişmesidir; toleranş oluşan hastalarda çapraz- tolerans nedeniyle, sistemik uygulanan narkotik analjeziklerin de etkisi azalır. Onun için kronik ağrıya karşı bu yoldan kullanılmamalıdır. Epidural uygulamada morfin tercih edilir; fakat onun yerine fentanil, meperidin, β- endorfin vb. kullanılabilir. Epidural olarak verilen bu ilaçlar difüzyonla omurilik arka boynuzuna kadar yayılırlar ve oradaki sinapslarda (bak. 54. Konu, Şekil 54.8) ağrılı impulsların aşırımını bloke ederler. BOS'ta sistemik uygulama ile oluşanın çok üstünde bir ilaç düzeyi oluştururlar.

Morfin solüsyonun hastanın üstünde taşıdığı rezervuarlı ufak pompalarla i.m., ciltaltı, i.v. veya epidural yollardan hastanın istemine göre verilebilmesi mümkündür.

Morfin, diğer opioid ilaçlar gibi Türkiye'de **kırmızı reçete**ye yazılır. Bir hasta için reçetede yazılabilecek maksimum morfin miktarı ve tekrar reçete yazılacaksa reçeteler arasındaki minimum gün sayısı 15. Konuda gösterilmiştir.

Kontrendikasyonları: (i) Kafa travması: Travma sonucu kafa-içi basıncında artma, solunum depresyonu ve midriyazis gelişmesi olasıdır, kusma olabilir; morfin bunları (midriyazis hariç) artırır. Ayrıca morfinin yapacağı mental bulanıklık, miyozis ve kusma, travma sonucu meydana gelen lezyonun gelişimini izlemeyi zorlaştırır. (ii) Bilyer kanal ameliyatları ve safra kolikleri. (iii) Bronşiyal astma. (iv) Solunum rezervi düşük olan hastalar (amfizem, kifoskolyoz, aşırı şişmanlar vb.): Bunlarda morfin solunum rezervini daha da düşürür ve tehlikeli düzeye indirir. Aşırı hiperkapni ve hipoksi sonucu koma gelişebilir. (v) Konvülsif hastalıklar: Morfin omurilik üzerindeki stimülan etkisiyle konvülsiyonları şiddetlendirebilir. (vi) Deliryum tremens. vii) MAO inhibitörleri ile tedavi edilenlerde tedavi sırasında ve ilaç kesildikten 2 hafta sonraya kadar morfin kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar morfinin yıkımını yavaşlatarak etkilerini potansiyalize ederler. (viii) Hipovolemi: Morfin bu durumda kolayca dolaşım kollapsı ve şok oluşturabilir. (ix) Prostat hipertrofisi: Morfin mesane üzerindeki etkisiyle bu hastalarda kolayca idrar retansiyonu yapabilir.

Yaşlı kimselerde morfin korkutucu belirtilere neden olabilir; bunlarda doz azaltılmalıdır. Miksödemlilerde ve karaciğer yetmezliğinde de morfin'i azaltılmış dozda vermek gerekir. Böbrek yetmezliği hastalarında morfinin eliminasyonu bozulmaz; fakat karaciğerde oluşan etkin morfin 6-glüküronat metabolitinin renal itrahı azalır ve bunun birikmesi sonucu aşırı doz belirtileri ortaya çıkabilir. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz azaltılması tavsiye edilir. Hipotiroidi halinde morfin'in etkilerine duyarlık artmıştır.

Akut morfin zehirlenmesi : Morfin'in parenteral 30 mg'a

ve ağızdan 120 mg'a kadar olan miktarlarda bir kezde alınması genellikle ciddi bir zehirlenme yapmaz. Akut morfin zehirlenmesi, olguların çoğunda morfin veya afyonun intihar amacıyla ya da bağımlılar tarafından aşırı dozda alınması sonucu meydana gelir. Bu durumda 3 ana belirti vardır: i) Koma, ii) İleri derecede solunum depresyonu ve iii) Pupillalarda simetrik ve ileri derecede büzülme (toplu iğne başı gibi pupilla). Temperatür düşmüş ve çizgili kaslar gevşektir. Ölüm solunum durması sonucu olur. Ölüme yakın, asfiksi nedeniyle pupillalar genişler. Tedavi için narkotik antagonistleri injeksiyonuna ve destekleyici yöntemlere başvurulur. Narkotik antagonisti olarak nalokson çıkmadan önce nalorfin veya levalorfan kullanılırdı. Nalokson, nalorfinden 10-30 kez daha güçlü ve tam bir antagonisttir. Nalokson'un dozlamına ileride değinilmiştir. Morfin ve afyon ağızdan alınmışsa % 0.02'lik potasyum permanganat solüsyonu ile mide yıkanır ve yıkama borusu çıkartılmadan 250 ml su içinde eritilmiş olarak 25 g sodyum sülfat pürgatif olarak verilir. Pürgatif olarak magnezyumlu ilaçlar kullanılmaz.

Morfine Tolerans ve Bağımlılık

Morfinin günlük mutad dozlarda devamlı olarak uygulanması, analjezik etkisi dahil birçok santral etkilerine karşı genellikle tolerans oluşmasına neden olur. Bu tolerans biyotransformasyonun artmasına bağlı biyokimyasal bir tolerans değildir; reseptör duyarlığının azalmasına bağlı **farmakodinamik toleranstır**. Tolerans gelişmesi etki süresinin kısalmasına ve başlangıçtaki derecede analjezik etkinin elde edilebilmesi için dozun artırılmasına yol açar. Morfine ileri derecede tolerans kazanmış kimseler, bu ilacın günde 3-4 g gibi yüksek dozlarına dayanabilirler. Morfine karşı tolerans kazanan bir kimse, diğer narkotik analjezik ilaçlara karşı da toleranslıdır (çapraz tolerans). Mutad dozda günde 3-4 kez morfin injekte edilen hastalarda 1-2 haftada hafif bir fiziksel bağımlılık ve hafif bir tolerans meydana geldiği bildirilmiştir.

Yoksunluk sendromu: Morfine bağımlılık kazanmış bir kimsede morfin'in birden kesilmesi son dozdan 8-12 saat sonra başlayan **yoksunluk (abstinens) sendromuna** neden olur. Yoksunluk belirtilerinin şiddeti kişiye, ilaca ve bağımlılık derecesine göre değişir. Önce lakrimasyon, rinore, terleme (**"ıslak" belirtiler**) ve esneme olur. Son morfin dozundan 12-14 saat sonra kişi huzursuz bir uykuya dalar ve birkaç saat sonra, uyku öncesindekinden daha perişan bir durumda uyanır. İrritabilite, temor, midriyazis, kan basıncında artma, taşikardi, "kaz derisi", bulantı ve kusma, şiddetli hapşırma ve esneme, diyare, karın krampları, kas ağrıları, bacaklarda klonik kasılmalar ("kicking"), erkekte ejakülasyon ve kadınlarda orgazm gibi belirtiler ortaya çıkar. Lökositoz ve dehidratasyon gelişir. Belirtiler 36-72 saat içinde azami dereceye erişir ve sonra hafifleme ye başlar. Yoksunluk sendromunun akut dönemi 7-10 gün içinde geçer. Bazı narkotik analjezikleri kullanan bağımlılarda ilacın kesilmesi daha hafif seyreden bir yoksunluk sendromuna yol açar. Metadon bağımlılığı halinde, ilacın kesilmesi, daha geç ve yavaş başlayıp hafif seyreden, fakat uzun süren bir yoksunluk sendromuna neden olur. Meperidin bağımlılığında ilacın kesilmesi, son dozdan 3 saat sonra başlayıp 8-12 saatte azami şiddete erişen ve morfin yoksunluğuna göre hafif seyreden bir sendrom oluşturur. Günde 1.2-1.8 g. kodein alacak kadar tolerans ve bağımlılık kazanmış kimselerde kodein'in kesilmesi, yukardaki ilaçlarınkine göre çok daha hafif seyreden bir yoksunluk sendromu yapar. Yoksunluk esnasında hastaya yeterli dozda bir narkotik analjezik verilmesi belirtilerin çabuk bir şekilde ortadan kalkmasına yol açar. Bağımlıya yanlışlıkla nalokson veya benzeri bir narkotik antagonistinin verilmesi, narkotik analjezik ilacın kesilmesi halinde olana göre, çok daha hızlı bir şekilde başlayan, fakat kısa süren yoksunluk sendromuna neden olur. Nalokson bağımlıya 0.4-0.6 mg dozunda i.v. injekte edildiğinde, yaklaşık olarak 1-2 dakika içinde başlayan ve yarım saat kadar süren bir yoksunluk sendromu oluşturur.

İleri derecede fiziksel bir bağımlılık oluşmuş bir kimsede yoksunluk sendromu yukarıda belirtilen dramatik belirtilerle seyretmekle beraber, ölüm olasılığı,barbitürat veya alkol yoksunluk sendromundaki kadar fazla değildir.

Narkotik analjezik bağımlılığının tıbbi bakımına ve farmakolojik yönüne s.1001'de değinilmiştir.

KODEİN

Opyum alkaloididir; morfin'in fenolik hidroksil grubundan metillenmiş türevidir. Hafif ve orta şiddetteki ağrılara karşı ağızdan tek başına veya aspirin ya da benzeri bir narkotik-olmayan analjezikle kombine olarak kullanılabilir. Düşük dozlarda (10-15 mg) antitusif etki oluşturduğu halde analjezik etki yapmaz. Bu son etkisi için, 20 mg'ın (kodein fosfat olarak 30 mg'ın) üstündeki dozlarda kullanılmalıdır. Ancak, aspirin veya benzeri bir ilaçla kombine kullanılacaksa aditif etkileşme nedeniyle bu sınır yarıya kadar inebilir. Ağızdan alınan 32 mg kodein'in, terminal kanser ağrısına karşı 650 mg aspirin ile aşağı yukarı eşit derecede analjezik etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Parenteral 10 mg morfininkine eşit analjezik etkinliği, kodein aynı yoldan 100-120 mg dozunda verildiğinde gösterebilir; fakat sakıncaları nedeniyle bu dozda kullanılmaz. Farmakokinetiğinden, antitusif özelliklerinden ve yan tesirlerinden 51. Konuda söz edilmiştir.

Analjezik olarak 20-40 mg (kodein fosfat olarak 30-60 mg) dozunda ağızdan ve parenteral (ciltaltı veya intramüsküler) kullanılır. Bu doz 4-6 saatte bir yinelenebilir. çocuklarda 0.35mg/kg (kodein fosfat olarak 0.5 mg/kg) dozunda verilir.*

Baz kodein suda çözünmediğinden parenteral solüsyonu ve oral sıvı preparatlarıkodein fosfat (veya sülfat) ile hazırlanır.

MORFİNİN YARI-SENTETİK TÜREVLERİ

Hidromorfon ve oksimorfon: Morfinden gravimetrik bakımdan daha güçlü analjezik ilaçlardır (bak. 7. Baskı 2. Cilt, s. 1936).

* Türkiye'de bir farmasötik şekil içinde (sıvı şekillerde kaşık veya ölçek dahil), 20 mg'dan fazla kodein içeren müstahzarlar yeşil reçete uygulamasının kapsamına girer; daha düşük yitilikli müstahzarlar normal reçete ile alınırlar. Reçeteye yazılabilecek maksimum ilaç miktarı ve tekrar reçete yazılacaksa aradaki minimum gün sayısı 15. Konuda gösterilmiştir.

Pantapon (Papaveretum): Opyum alkaloidlerinin hidroklorür tuzlarını (papaverin dahil) konsantre bir şekilde içeren bir alkaloid mikstürüdür. Farmakolojisine Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1936).

Heroin: Kimyaca diasetilmorfindir. Morfinden 2.5 kez daha güçlü analjezik etkiye sahiptir. Suda morfinden daha fazla çözünür; ancak lipidde çözünürlüğü de morfininkinden daha fazladır ve beyine daha hızlı gider. Gerçekte bir ön-ilaçtır; radyoligand bağlama incelemelerinde morfinin reseptöre bağlanmasını inhibe etmemesine bakarak değişmemiş heroin'in in vivo etkisiz olduğu bildirilmiştir. Dokuda ve karaciğerde hidroliz olarak etkinlik kazanır; hidroliz sonucu 6-0-asetilmorfin, 3-0-asetilmorfin ve morfin oluşur. Bunlardan gravimetrik etki gücü ve efikasitesi en yüksek olan, dolayısıyla heroin etkisinden en fazla sorumlu olan metabolit 6-0-asetilmorfindir. Morfinden daha fazla öfori yaptığı iddia edilmişse de fark belirgin sayılmaz. Heroin'in bağımlılık yapma potansiyeli morfininkinden daha fazladır. İlaç olarak kullanılması İngiltere ve Kanada dışında yasaklanmıştır.

2. SENTETİK AGONİSTLER

Tedavi için kullanılan dozlarda morfininkinden daha güçlü bir analjezik etki yapmazlar. Morfinden farkları kalitatif olmaktan ziyade, kantitatif bakımdan, özellikle gravimetrik güç bakımındandır; aralarında efikasite bakımından genellikle bir fark yoktur. Morfin gibi tam bir mü agonistidirler.

MEPERİDİN
(Petidin)

1939 yılında Almanya'da atropin benzeri bir ilaç geliştirmek için çalışan araştırıcılar tarafından bulunan ve analjezik etkisi tesadüfen farkedilen bir **fenilpiperidin türevi**dir. Morfin-benzeri etkinlik gösteren sentetik ilaçlardan klinik uygulamaya ilk giren ilaçtır.

Kitlesine göre analjezik etki gücü morfininkinden daha zayıftır. Cilt altından verilen 75-100 mg meperidin, aynı yoldan verilen 10 mg morfinin yaptığına eşit derecede analjezi yapar (eki-analjezik = eşit-analjezik etki). Eki-analjezik dozda verildiğinde etkisi morfininkinden daha çabuk başlar ve daha kısa sürer. Sedasyon ve öfori yapar. Ancak ağız yolundan verildiğinde analjezik etkinliği parenteral verilişine göre daha azdır; bu yoldan parenteral dozunun 3-4 katı verilmesi gerekir.

Morfin gibi solunum merkezini deprese eder, eki-analjezik dozlarının solunum üzerindeki depresan etkisi de aşağı yukarı eşit derecededir. Bu etkinin mekanizması morfin için tanımlananın aynıdır. Morfinden bir farkı eki-analjezik oral ve parenteral dozları arasındaki oranın daha düşük olması ve ağız yolundan rutin olarak kullanılabilmesidir. Morfine göre daha düşük oranda bulantı, kusma ve konstipasyon yapar. Hipnotik etkisi morfinden daha zayıftır. Doğum ağrılarını, uterusun kontraksiyon kuvvetini düşürmeden geçirmesi, doğum süresinde uzama yapmaması,oksitosik ilaçların etkisini azaltmaması, doğumdan sonra uterus involüsyonunu geciktirmemesi ve hipnotik etkisinin az olması nedeniyle obstetrikte tercih edilen bir analjeziktir. Miyotik etki yapar; ancak bu etkisinin, eşit-analjezik dozdaki morfine göre daha zayıf olduğu bildirilmiştir; bu durum santral miyotik etkinin meperidinin periferik atropin-benzeri etkisi ile kısmen antagonize edilmesine bağlı olabilir. Ortostatik hipotansiyon meydana getirebilir. Baş dönmesi ve terleme sık olarak ortaya çıkan yan tesirleridir. Ağız kuruluğu yapabilir. Antitusif etkisi yoktur.

Morfin kadar fazla olmamakla beraber safra yollarında ve Oddi sfinkterinde spazm ve safra basıncında yükselme yapar. İnce ve kalın barsağın gerek itici ve gerekse itici olmayan peristaltik kasılmalarını inhibe eder; morfininki kadar belirgin değilse bile spazmojenik etkisi vardır. Konstipan etkisi fazla değildir; bunda etki süresinin kısa olmasının da rolü vardır.

ADH salgılanmasını artırır, adrenal medullada santral etkisi ile katekolamin salgılanmasına neden olur ve hiperglisemi yapar.

Etki süresinin kısa olması vücutta çabuk metabolize edilmesinin sonucudur; hidroliz ve N-demetilasyon suretiyle karaciğerde parçalanır. N-demetilasyon sonucu **normeperidin**'e dönüşür. Bu metabolit SSS'ni meperidine göre daha fazla stimüle eder ve analjezik etkinliği düşüktür; konvülsiyon yapma potansiyeli vardır. Meperidin'in eliminasyon yarılanma ömrü 3-4 saat, normeperidin'inki ise 14-21 saattir. Meperidin uygulaması tekrarlanırsa doz intervali normeperidin'in yarılanma ömrüne göre kısa olduğu için bu metabolit birikir. Böbrek yetmezliği varsa bu birikme daha hızlı olur ve SSS stimülasyonuna ait belirtiler daha kısa bir zamanda ortaya çıkar. Etki süresinin kısalığı nedeniyle devamlı kullanılması halinde meperidin'e tolerans gelişmesi, morfine karşı olduğundan daha yavaştır. Santral stimülan etkilerine karşı tolerans gelişmez; aşırı dozda verilmesi sonucu normeperidin'e bağlı olarak meydana getirdiği sinirlilik, tremor, iskelet kaslarında çekilmeler, halüsinasyon, tutarıklar ve inkoordinasyon gibi belirtiler, meperidin'e tolerans kazanan kimselerde de oluşur. Tolerans ile birlikte fiziksel ilaç bağımlılığı da gelişir. Uzun süre devamlı meperidin kullanan toleran kimselerin günde 3-4 g ilaç alabildiği bildirilmiştir.

Meperidin 50-100 mg dozunda oral, intramüsküler ve intravenöz olarak kullanılır. Tahriş edici etkisi nedeniyle ciltaltına injekte edilmez ve i.m. injeksiyonu derine yapılmalıdır. Belirtilen doz aralığında i.m. injeksiyonunu takiben etkisi 3-5 saat devam eder. Günlük ortalama erişkin dozu 300 mg'dır. Kırmızı reçeteye yazılır; reçetesi ile ilgili kısıtlamalar s. 168'de gösterilmiştir. Monoaminoksidaz inhibitörü ilaçlar meperidin'in demetilasyonla eliminasyonunu inhibe ettikleri için bu ilaçları alanlarda ilaç kesildikten 2 hafta sonrasına kadar meperidin kullanılmamalıdır. Aksi takdirde meperidinin santral etkileri potansiyalize edilir, serebral eksitasyon, konvülsiyonlar, kolaps ve belirgin solunum depresyonu meydana getirir. Fenotiazinler de solunum depresanı etkisini artırırlar.

Ağır karaciğer yetmezliği hastalarında, kolesistektomiden sonra ve bilyer kolik olgularında kontrindikedir. Böbrek yetmezliği olgularında, normeperidin metabolitinin vücutta birikebilmesi nedeniyle tutarık (konvülsiyon) ve halüsinasyon yapma olasılığı artar.

Fentanil, sufentanil, remifentanil ve alfentanil: Gravimetrik etki güçleri en yüksek olan opioid analjeziklerdir; fentanilin ve remifen fanilin eşit-etkin (eki-analjezik) dozu meperidininkinin 1/800-1/1000'i kadardır, bu anlamda fentanil meperidinden 800-1000 kez ve morfinden yaklaşık 80 kez daha güçlüdür. Dengeli anestezi, nörolept analjezi ve nörolept anestezi gibi kombinasyon anestezisi çeşitlerinde kullanılışlarına 55. Konuda değinilmiştir. Bu amaçla i.v. yoldan kullanılırlar. Remifentanil eliminasyon yarılanma ömrü (8-20 dakika) ve analjezik etkisinin süresi en kısa olanıdır. İntravenöz injeksiyondan sonra remifentanil ve alfentanilin etkisi diğer iki ilacınkine göre daha kısa sürede (1-1.5 dakikada) başlar. Rutin analjezik ilaç olarak fentanil dışında kullanılmazlar.

Fentanil, **transdermal terapötik sistem (flaster)** şeklinde terminal kanser ağrısının tedavisinde de kullanılır. Her bir flaster 72 saat kadar etkilidir; saatte 25, 50, 75 ve 100 μg ilaç salıveren 4 farklı yitilikte hazırlanmıştır; kısa süre önce Türkiye'de de pazarlanmıştır. Flaster kılsız ve herhangi bir lezyonu olmayan kuru bir cilt bölgesine (humerus, göğüs ve karın bölgeleri gibi) yapıştırılır. Kuvvetli bir analjezik ilaç ile tedavi edilmeyen hastalarda başlangıçta saatte 25 μg salan flaster kullanılır. Yetmiş iki saatte bir değiştirilir. Kuvvetli bir opioid alanlarda o ilaç kesilir ve eşdeğeri dozdaki flaster kullanılır. Yirmidört saatte alınan oral 90 mg morfin, 1 tane saatte 25 μg salan flastere eşdeğerdir. Başlangıçta uygulanan 25 μg/saat'lik flaster yeterli analjezik etki yapmadı ise 72 saat sonra 50 μg/saat'lik flaster uygulanır. Böylece 72 saat ara ile doz ayarlanır. En yüksek yitilikli flaster olan 100 μg/saat'lik flaster yeterli etki yapmadıysa aynı anda başka yere uygun dozda ikinci bir flaster uygulanabilir. Fentanil flasteri uygulaması kesilip başka bir ilaca geçilecekse, bu ilacın dozu başlangıçta düşük tutulmalı ve giderek artırılmalıdır. Çünkü flaster halinde uygulanmış olan fentanilin etkisi hemen geçmez ve plazma fentanil konsantrasyonunun yarılanması en az 17 saat alır. Benzer şekilde, başka bir ilaçtan fentanil flasterine geçerken de o ilacın birden kesilmesi değil, dozunun ilk flasteri yapıştırdıktan sonra birkaç gün içinde sıfırlanacak şekilde azaltılması tavsiye edilir. Fentanil flasterinin ilk dozunun ağrı kesici etkisi genellikle 24 saatte başlar.

Difenoksilat, analjezik etkisi bulunmakla birlikte sadece antidiyareik olarak ağız yolundan kullanılır (bak. 97. Konu). **Loperamid**, yapıca meperidine benzeyen ve SSS üzerindeki etkileri difenoksilatınkinden de hafif olan diğer bir antidiyareik ilaçtır; kontrol altında değildir.

Tilidin (tilidat) hidroklorür: Yapıca meperidin'e benzer. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; eliminasyon yarılanma ömrü 8 saattir. Ağız yolundan günde 3-4 kez 50-100 mg dozunda kullanılır.

Diğer fenilpiperidin türevleri: Anileridin ve piminodin, meperidinden daha güçlü analjezik etkiye sahip bulunan ve daha ufak dozlarda kullanılan analjeziklerdir. Meperidin'e göre belirgin bir üstünlükleri yoktur. Meperidin'in aksine, anileridin'in antitusif etkisi de vardır. **Fenoperidin**, tek başına analjezik olarak veya droperidolla kombinasyon halinde nörolept analjezi yapmak için kullanılır.

METADON

Farmakolojik tesirleri kalitatif olarak morfininkilere benzeyen **difenilpropilamin türevi** sentetik bir ilaçtır. Morfinden en önemli farkı tesirinin daha geç başlaması, uzun sürmesi, oral ve parenteral dozlarının biribirine daha yakın olmasıdır. 15-20 mg oral metadon, 10 mg parenteral morfin ile eki-analjeziktir. Eki-analjezik dozlarda verildiklerinde solunum merkezini deprese etme bakımından iki ilaç arasında belirgin bir fark yoktur. Morfine oranla daha az öfori, sedasyon ve bulantı yapar. Metadon heroin'in yaptığı öforiyi ve bağımlı kişinin heroin özlemini, belirgin derecede bloke eder. Metadon'un öfori yapıcı ve sedatif etkisinin zayıf olması nedeniyle kişinin, bu ilacın etkisi altında hareketliliği, çevreye karşı reaksiyonu ve zihinsel etkinlikleri azalmadan sosyal görevlerini yapması ve rehabilitasyonu mümkün olur. Bu nedenle morfin ve heroin bağımlılarına bazı ülkelerde uygulanan **metadonla idame programında** kullanılır.

Metadonun ve onun türevi olan normetadon'ün güçlü antitusif etkisi vardır ve narkotik-olmayan antitusif ilaçlarla teskin edilemeyen öksürüklü hastalarda kullanılabilir. Morfin'e oranla daha hafif derecede miyozis yapar ve bu etkisine karşı kısmi bir tolerans gelişir. Hiperglisemi, antidiüretik hormon salgılanmasında artma ve hipotermiye neden olur.

İnsanda ince ve kalın barsakta tonusu artırır yani spazmojenik etki yapar ve barsak motilitesini azaltır. Bu etkiler ve bunlara bağlı konstipasyon, morfin ile olduğundan daha hafiftir. Bilyer kanallarda da spazm ve safra basıncında yükselme yapar. Kan basıncı üzerine etkisi belirgin değildir, seyrek olarak ortostatik hipotansiyon yapabilir.

Metadonun eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 25 saat kadardır; ancak bireyler arasında değişkenlik gösterir. Eliminasyonun yavaş olması plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması ile ilgili olabilir. Ancak tek bir dozunun i.m. injeksiyonu ile oluşan analjezinin süresi morfin ile oluşanın süresinden pek farklı değildir (4–5 saat). Ağız yolundan verildiğinde etki süresi biraz daha uzundur. Metadon ağızdan 15–20 mg ve parenteral 10 mg dozunda verilir. Dozlar 4–5 saatte bir tekrarlanırsa vücutta birikmeye başlar ve etki süresi uzadığından doz invervalini 6–8 saate uzatmak gerekir. Metadonun etkisine karşı tolerans yavaş gelişir. Bağımlılardan metadonun kesilmesi geç başlayan ve nisbeten hafif seyreden bir yoksunluk sendromuna neden olur. Geç başlama, vücuttan eliminasyonun yavaş olmasından dolayıdır. Belirtiler 2–3 gün sonra ortaya çıkarlar ve aşağı yukarı bir haftada maksimuma erişirler; ortadan kalkmaları birkaç haftayı bulur. Yoksunluk esnasında güçsüzlük, hafif karın ağrısı, anksiyete, ateş basması ve üşüme nöbetleri, solunum ve nabız sayısında artma ve kan basıncında artma gibi dramatik olmayan belirtiler ortaya çıkar.

Metadon, özellikle terminal kanser gibi kronik ağrısı olanlarda oral analjezik olarak kullanılır. Heroin ve diğer opioid bağımlılarında bu ilaçların kesilmesine (detoksifikasyona) hazırlama amacıyla uygulanan **"ikame"** (yerine koyma) için ve **"metadonla idame programı"**nda kullanılır (bak. s. 934).

Narkotik analjezik bağımlılarında, tedavi için ilacın kesilmesinden (detoksifikasyondan) sonra ilaca yeniden başlama oranının yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem bazı bağımlıların rehabilitasyonu için, detoksifikasyonla ilaçtan kurtulmanın uzun vadede tutarlı bir yöntem olmadığını göstermiş ve **metadonla idame yöntemi** bunun üzerine geliştirilmiştir. Bu nedenle ilaç kesildikten sonra residivizm göstermiş olan veya yeniden başlayacağına inanılan kimseler metadon idame programına alınabilirler.

Diğer Difenilpropilamin Türevleri

Dekstromoramid: Ağızdan, parenteral ve rektal yoldan verilmeye elverişli bir narkotik analjeziktir. 5–10 mg dozunda kullanılır.Etki süresi metadonunkinden kısa olup 4 saat kadar sürer.

Levasetilmetadol (levometadil asetat): Kimyaca levo–alfa asetilmetadol (LAAM)'dır. Metadonun etkisi daha geç başlayan ve daha uzun süren türevidir. Bir tek dozunun etkisi ortalama 72 saat sürer. Opioid ilaç bağımlılarının tedavi ve rehabilitasyonu için uygulanan **idame programında** metadon yerine kullanılmıştır. Özelliklerine 9. Baskı 2. Cilt s.995'te değinilmiştir. EKG'de QT_c segmentini uzatmasına bağlı ciddi ventriküler aritmi yapma riski nedeniyle 2001'de kullanımdan kaldırılmıştır.

Dekstropropoksifen (Propoksifen)

Analjezik etki gücü bakımından kodeine göre en az yarı yarıya daha zayıftır. Napsilat ve hidroklorür tuzu halinde bulunur. Dekstropropoksifen hidroklorürün 65 mg'ı napsilatın 100 mg'ına eşdeğerdir. Bu dozda verilen dekstropropoksifen hidroklorür'ün analjezik etkisinin yaklaşık olarak 650 mg aspirin'inki kadar olduğu bildirilmişse de bazı araştırıcılara göre ilacın 65 mg'lık dozunun analjezik etkisi plasebo'dan fazla bir fark göstermez. Bundan dolayı bir kezde 100–130 mg verilmesi tavsiye edilir. Bu dozun yarısı, terapötik dozda aspirin, asetaminofen veya benzeri bir analjezik ilaçla kombine edilirse aditif etkileşme sonucu yeterli analjezi yapabilir.

Hafif ve orta deredeki ağrılara karşı günde 3–4 kez ağızdan 100–130 mg dozunda alınır. Mide–barsak kanalından çabuk ve tam absorbe edilir. Karaciğerde morfin ve kodeine göre daha yavaş maktive edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 12 saat kadardır; norpopropoksifen metabolitinin yarılanma ömrü çok daha uzundur (30–40 saat) ve SSS üzerinde stimulan etkisi olan bu toksik metabolit ilaç verilmesi tekrarlanırsa giderek vücutta birikebilir.

Dekstropropoksifenin narkotik etkinliği alkol ve hipnotik ilaçlar tarafından artırılır. Dekstropropoksifenin bu maddelerle birlikte alındığında ciddi ve bazen ölümle sonuçlanan akut intoksikasyonlara neden olduğu bildirilmiştir.

Gebelerde güvenilirliği saptanmamıştır. Ayrıca, gebeler tarafından doğuma yakın,bir süre kullanılması halinde yenidoğanda yoksunluk sendromu gelişebilir.

3. AGONİST–ANTAGONİST OPİOİDLER (KARMA ETKİLİ OPİOİDLER)

Bu gruptaki ilaçlar opioid reseptörleri üzerinde parsiyel agonist ve/ veya bazılarında agonist, diğerlerinde antagonist etkinlik gösteren ilaçlardır. Örneğin bu gruptan analjezik olarak ilk kullanılan ilaç pentazosin mü ve özellikle kappa reseptörler üzerinde belirgin derecede parsiyel agonist etki yapar. Geliştirilmelerinin altında yatan temel neden, tolerans ve bağımlılık yapma potansiyeli ile istenmiyen etkileri (solunum ve dolaşım üzerinde depresyon yapıcı etki ve belirgin narkoz hali yani behevyoral depresyon yapıcı etki gibi) olmayan veya minimum derecede olan ilaç bulunmasının sağlayacağı yarardır. Şimdiye kadar bulunan ilaçlar öngörülen bu amaçları kısmen karşılarlar. Bazılarının çeşitli opioid reseptörleri üzerindeki temel etkileri Tablo 64.1'de gösterilmiştir. Halen tıpta kullanılanları pentazosin, butorfanol, nalbufin, tramadol ve buprenorfin'dir. Morfin, meperidin, metadon ve benzeri **agonist tipteki ilaçlarla aralarında aşağıdaki farklar** bulunur: (i) Agonist–antagonist ilaçlar, agonist ilaçlarınki kadar güçlü analjezik etki yapmazlar;

dozları artırıldığında analjezik etkileri belirli bir **"tavan"** değere kadar artar ve bu tavan morfin ve benzeri ilaçlarla elde edilenin altında kalır. (ii) Solunum üzerindeki depresyon yapıcı etkilerine ilişkin doz–cevap eğrileri agonistlerinkine göre daha yatıktır ve **"tavan"** değer gösterir. Ancak terapötik dozlarda yaptıkları solunum depresyonu, agonist ilaçların yaptığı kadardır, aralarındaki fark yüksek dozda belirginleşir. Yüksek doz düzeyinde, aynı doz düzeyindeki agonist ilaçlardan daha az solunum depresyonu yaparlar. (iii) Analjezik etkileri genellikle spinal düzeyde oluşur, morfin gibi supraspinal düzeyde belirgin analjezik etkinlik göstermezler. (iv) Tek başlarına verildiklerinde analjezik etki ve morfininkine benzeyen diğer santral etkileri oluştururlar. Morfin uygulanmış kimselerde ise onun etkilerini ortadan kaldırırlar; bu antagonist etkileri küçük dozda verildiklerinde, daha büyük dozdakine göre paradoksik olarak daha fazla olur. (v) Sık olarak öfori yapmazlar; oldukça sık disfori ve psikotomimetik yan tesirler yaparlar. (vi) Psişik ve fiziksel bağımlılık yapma potansiyelleri agonist tip ilaçlara göre daha zayıftır. Bazılarının bu bakımdan kodein ve dekstropropoksifene göre bile daha düşük potansiyel gösterdikleri bulunmuştur. Fiziksel bağımlılıklarının ve dolayısıyla yoksunluk sendromlarının şiddeti, agonist ilaçlarınkinden azdır. Pentazosin, propiram ve buprenorfin hariç diğerleri uluslararası kontrola tabi değildir. (vii) Agonist tipteki opioidlere fiziksel bağımlılık kazanmış kimselere uygulandıklarında, tıpkı **nalokson gibi yoksunluk sendromu** oluştururlar; böyle bir uygulamadan kaçınılmalıdır. İlginç olarak agonist ilacın kesilmesi sonucu yoksunluk sendromuna girmiş olan bağımlılarda bazı agonist– antagonistler, tıpkı agonist ilaçlar gibi, fakat kısmen, yoksunluk belirtilerini hafifletebilirler. Paradoksik imiş gibi görünen bu gözlemler söz konusu ilaçların vücutta agonist ilaç varken antagonist etkinliklerini göstermelerine ve böyle bir ilaç yokken (kesilme durumunda) ise agonist etkinliklerini göstermelerine bağlıdır. (viii) Bazılarında daha belirgin olan sigma reseptörler üzerindeki agonist etkinlikleri nedeniyle, özellikle yüksek dozda psikotomimetik yan tesirler oluşturabilirler.

Buprenorfin

Tebain'den türeyen yarı–sentetik bir ilaçtır; kimyasal yapısı bakımından oripavin türevidir. Morfininkinlere benzeyen, fakat geç başlayan ve çok daha uzun süren etkiler yapar. Eliminasyon yarılanma ömrü 3–5 saattir. Morfin gibi, karaciğerde ilk geçiş eliminasyonunun fazlalığı nedeniyle ağız yolundan düşük etkilidir; fakat sublingual uygulanabilir ve bu yoldan sistemik biyoyararlanımı %25–55 kadardır. Kitlesine göre analjezik etkinlik bakımından morfinden 25–40 kez daha güçlüdür. 0.4 mg'lık i.m. dozu aynı yoldan verilen 10 mg morfin kadar analjezi yapar. Yan tesirleri bakımından morfine benzer; ancak buprenofin'e bağlı solunum depresyonu eşit analjezik dozdaki morfininkinden daha zayıftır ve nalokson tarafından yüksek dozda bile antagonize edilemez.

Buprenofin 0.3–0.6 mg dozunda parenteral (i.m. veya yavaş i.v.) uygulanır. Gerektiğinde 6–8 saatte bir yinelenir. Analjezi için sublingual olarak 8 saatte bir 0.2 mg verilir. Sublingual buprenorfin preanestezik medikasyon ve postoperatif analjezi için kullanılabilir.

Mü parsiyel agonisti olduğu için morfinin etkilerini antagonize eder; bu bakımdan naloksona yakın derecede güçlüdür. Sürekli morfin veya benzeri agonistik ilaçla tedavi edilmekte olanlara buprenorfin verilmesi yoksunluk sendromu belirtileri oluşturabilir. Morfin ve heroin'in pozitif pekiştirici (keyif verici) etkisini azaltır. Heroin bağımlılarına her gün parenteral verildiğinde onların heroin arama davranışını ve tüketimini azaltır. Uzun süre buprenofin uygulananlarda ilaç kesildiğinde yoksunluk belirtileri hafif (kodein veya propoksifen kesilmesindekine yakın) derecede olur ve bu belirtiler 14–15 günde doruğa erişir. Buprenorfin, bu özellikleri nedeniyle, opioid bağımlılarının bakımına yönelik metadon idame uygulamasında metadon yerine alternatif ilaç olarak sublingual yoldan kullanılmaktadır. Başlangıçta günde bir kez 0.8–4 mg verilir; alınan cevaba göre günde 32 mg'a kadar çıkabilir. Kokain suistimal edenlerde i.v. kokain'in de pozitif pekiştirici etkini azaltır.

Tramadol

Yapıca kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi bir sentetik analjeziktir. Analjezik olarak gravimetrik etki gücü morfininkinden yaklaşık 10 kez daha düşüktür. Post–adiktlerce (daha önce ilaç bağımlısı olup vazgeçmiş bulunanlarca) yüksek dozlar hariç, opioid benzeri ilaç olarak idantifiye edilmediği bulunmuştur. Deneysel incelemelerde mü, kappa ve delta reseptörlere eşit derecede ve morfine oranla daha düşük afinite gösterdiği saptanmıştır. Morfin bağımlısı maymunlara injekte edildiğinde hafif bir yoksunluk sendromuna neden olur; bu parsiyel agonist olması ile ilişkili olabilir. Bağımlı deney hayvanlarında morfin kesilmesine bağlı yoksunluk belirtilerini suprese edemez. İnsanda öforijenik etkinliği ve bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür. Belirgin bir miyozis yapmaz. Narkotiklerle ilgili uluslararası kontrola tabi değildir; ancak Türkiyede 2002'de kırmızı reçete kapsamına alınmıştır. Hafif ve orta derecedeki ağrıda morfin kadar etkilidir; şiddetli ağrıda morfine göre zayıf kalır. Antitusif etkinlik de gösterir ve bu etkinliği analjezik dozunun altındaki dozlarda meydana gelir.

Tramadol'un santral etkisinin opioid reseptörleri etkilemesinden ziyade ağrının noradrenerjik ve serotonerjik modülasyonunu güçlendirmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Akson uçlarına serotonine ve noradrenalin

re-uptake'ini azaltır. Analjezik etkisinin opioid mü reseptör antagonisti nalokson tarafından zayıf şekilde inhibe edilmesine karşılık, α_2- adrenerjik reseptör blokörü yohimbin tarafından tama yakın derecede bloke edilmesi bu görüşü destekler.

Karaciğerde kısmen desmetiltramadola dönüşür; bu metabolitin analjezik etkinliği hayvan deneylerinde ana bileşiğinkinden daha fazla bulunmuştur.

Analjezik olarak ağızdan veya i.m. injeksiyonla 50-100 mg 4-6 saatte bir verilir. İntravenöz injeksiyonla veya süpozituvar şeklinde rektal olarak verilebilir. En sık görülen yan tesiri sedasyondur (%5-6) ve bu, naloksonla antagonize edilmez. SSS irritasyonuna ait belirtiler, bulantı ve otonomik bozukluklar (ağız kuruluğu ve terleme gibi) yapabilir. Solunumu deprese etmez. Hipotansiyon ve nadiren hipertansiyon yapabilir. Uluslararası kontrola tabi ilaç listelerinde değildir; ancak Türkiye'de yeşil reçete kapsamındadır.

Pentazosin, butorfanol, nalbufin, nalorfin ve propiram fumarat: Bu ilaçların farmakolojik özelliklerine Kitabın 5. Baskı 2. Cildinde (bak.s. 1953), 6. Baskı 2. Cildinde (bak. s. 2024-25), 7. Baskı 2. Cildinde (bak. s. 1943) ve 9. Baskı 2. Cildinde (bak. s.997) değinilmiştir.

OPİOİD ANTAGONİSTLERİ

Nalokson

Kimyaca N-alilnoroksimorfon hidroklorürdür. Tebainden başlayarak sentez edilir. Nalorfinden daha güçlü ve tam bir antagonisttir. Bundan dolayı, önceden narkotik analjezik ilaç almış kişiler hariç, insana mutad dozlarda verildiğinde ruhsal durumla ilgili veya başka türlü belirgin bir farmakolojik etki oluşturmaz. Nalorfin'in aksine, psikotomimetik etki veya solunum depresyonu yapmaz; bağımlılık yapma potansiyeli yoktur. Deney hayvanlarında, kullanılan doza göre, analjezik veya aksine antianaljezik etki yapabildiği bildirilmiştir; bunun terapötik bir değeri yoktur. İnsanda akupunktur tekniği ile ve deney hayvanlarında beynin periakvaduktal bölgesinin ve beyin sapında ağrı yolakları ile ilgili diğer nukleusların elektriksel stimülasyonu ile oluşturulan analjeziyi antagonize edebildiği gösterilmiştir. Mü, kappa ve delta reseptörlerin hepsini bloke eder; ancak mü reseptörlerin bu ilaca diğer reseptörlere oranla çok daha duyarlı oldukları saptanmıştır. "Sigma reseptörler" üzerinde zayıf parsiyel agonistik etki gösterir; bu etki mutad dozlarda belirgin değildir.

Nalokson; morfin ve benzeri analjeziklerin yaptığı etkilerden sadece solunum depresyonunu değil, fakat aynı zamanda analjeziyi, komayı, miyozisi, konvülsiyonu, gastrointestinal etkileri, bilyer spazmı, hipotansiyonu, hiperglisemiyi ve vazopresin salgısındaki artmayı da antagonize eder. Azot protoksidin yaptığı analjeziyi ve klonidinin yaptığı hipotansiyonu da antagonize ettiği gösterilmiştir. Hipnotiklerin ve alkolün yaptığı depresif etkileri düzeltmez.

Nalokson i.v. yoldan injekte edildiğinde etkisi 2 dakika içinde başlar; ciltaltına veya i.m. injekte edildiğinde etkisi biraz daha geç başlar. Vücutta çabuk metabolize edilir; eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 50 dakika kadardır, karaciğer mikrozomal enzimleri indüklenmiş kimselerde (alkolikler gibi) bu süre 30 dakikaya iner. Etki süresi kısa olduğundan narkotik analjeziklerin yaptığı solunum depresyonunun tedavisi için yinelenerek verilmelidir.

Nalokson akut narkotik analjezik zehirlenmelerinde erişkinlerde ve çocuklarda 2 mg dozunda i.v. injeksiyonla verilir. Aşırı dozda narkotik analjezik alınmışsa dozu artırmak gerekir. Dekstropropoksifen ve pentazosin zehirlenmesinde de doz artırılır. İlk doz yetersiz kalmışsa 2-4 mg daha verilir. Etki süresi kısa olduğu için **bu dozlar 20-60 dakikada bir tekrarlanır.** Ven bulunamadı ise, doz i.m., ciltaltı veya sublingual da verilebilir; bu yollardan verildiğinde de etkisi çabuk başlar. Doğumda anneye verilen narkotik analjezik nedeniyle solunum depresyonu içinde doğan yenidoğana umbilikal ven içine, ciltaltına veya i.m. 0.01 mg/kg dozunda verilir; ilk doz yetersizse 3-5 dakika sonra tekrarlanır. Gerekirse, 30-90 dakika sonra tekrar uygulanabilir. Erişkinlerde ameliyat sırasında kullanılan narkotik analjeziğin yaptığı postoperatif solunum depresyonunun tedavisi için ufak dozda (1.5 μ g/kg) i.v. uygulanır; bu doz 2-3 dakikada bir, yeterli cevap alınana kadar tekrarlanır.

Dengeli anestezide ameliyat bittikten sonra, ameliyat sırasında kullanılan narkotik analjeziğin rezidüel etkisini antagonize etmek için kullanılabilir. Ancak postoperatif analjeziyi de ortadan kaldırması ve sempatik stimülasyon yaparak aritmi oluşturması riski vardır. Nalokson, pentazosin ve benzeri agonist-antagonist ilaçların yaptığı disforik tesirleri ortadan kaldırabilir.

Nalokson mutad dozda kullanıldığında belirgin bir yan tesir yapmaz. Bağımlılık ve tolerans oluşturmaz. Uluslararası kontrola tabi değildir.

Naloksonun diğer kullanılış yerleri: Tedavi veya kontrol programına alınacak narkotik analjezik bağımlılarının taranması için naloksonla teşhis testi yapılabilir. Bu testin esası, nalokson injeksiyonu ile hafif ve kısa süreli yoksunluk sendromu oluşup oluşmadığına bakılmasıdır. Bunun için, nabzı ve ağızdan temperatürü izlenmekte olan hastaya önce cilt içine 0.02 mg ilaç verilerek alerjik olup olmadığı 10 dakika izlenir; değilse 0.18 mg ilaç deltoid içine i.m. uygulanır. Ön kolda veya göğüste kaz derisi görünümü oluşması ve diğer yoksunluk belirtilerinin meydana gelmesi bağımlılığı gösterir; eğer karar verilemiyorsa ilaç son olarak 0.18 mg i.v. injekte edilerek hastanın durumu izlenir.

Opioid bağımlısında göze damlatılan % 0.16'lık nalokson oftalmik solüsyonunun midriyazis yaptığı gösterilmiş ve bunun bağımlıların saptanmasında tarama testi olarak kullanılabiceği ileri sürülmüştür.

Naltrekson

Etki süresi naloksona göre çok daha uzun (24-48 saat) olan diğer bir tam antagonisttir. Detoksifikasyon yapılmış opioid bağımlılarında, naltrekson idame programı için kullanılır. Bu programın esası eski bağımlıya günde bir kez 10 mg'dan başlayıp 50 mg'a kadar artırılan dozda ağızdan naltrekson vermektir. Naltrekson alındığı sürece kişi heroin veya benzeri ilacı uygulasa bile istediği keyif artırıcı etki oluşmaz. Naltrekson böylece kişide opioid ilaç özlemini kaldırır ve onun, kendini kontrol altında tutmasına yardım eder ve detoksifikasyondan sonra rehabilitasyonunu kolaylaştırır. Program belli bir süre uygulandıktan sonra duruma göre kesilir. Naltrekson'un bu tür uygulanması halen deneme dönemindedir. Naltrekson, intermitent bir şekilde 2 günde bir 100 mg veya 3 günde bir 150 mg olarak da verilebilir. Naltrekson hepatoselüler zedelenme yapabilir.

Günde ağızdan 50 mg naltrekson verilmesi ile alkol bağımlılarında alkol özleminin ve günlük içki tüketiminin azaldığı ve nüks insidensinin düşürüldüğü bulunmuştur. Naltreksonun sözkonusu etkisi, alkol alma isteğine ve almayı sürdürmeye beyindeki opioid peptid sistemindeki etkinlik artmasının eşlik ettiği hipotezine uygun düşer.

Opioid Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi ile İlgili Açıklamalar

OPİOİD ANALJEZİKLERİN KULLANILIŞ YERLERİ

Narkotik analjezikler, genel bir kural olarak, inflamatuvar niteliği bulunmayan ve antiinflamatuvar analjeziklere yeterli yanıt vermeyen **orta veya fazla şiddetli ağrıların tedavisi**nde kullanılırlar. Orta şiddetteki ağrılarda görece **zayıf opioidler** olan kodein veya dekstropropoksifen ya da onların aspirin, asetaminofen, dipiron ve benzerleri ile kombinasyonu yeterli olabilir. Şiddetli ağrılarda ağızdan veya parenteral olarak, **kuvvetli opioidler** olan morfin, meperidin, metadon ve benzerlerini kullanmak gerekir. Akut kullanılış halinde hastada ilaçların tolerans ve bağımlılık geliştirme potansiyelleri esas olarak bir sorun oluşturmaz.

Bu ilaçların başlıca kullanılış yerleri aşağıda belirtilmiştir.

(i) Doku zedelenmesine veya koliklere bağlı akut ağrı: Narkotik analjezikler postoperatif ağrı, kırık, yaralanma ve diğer tür travmalardan sonra oluşan ağrı ve kolik-lerde hastanın hem ağrısını ve hem de ağrıya karşı reaksiyonunu azaltmak veya geçirmek için yararlı olan ilaçlardır. Bu durumlarda ağrı şiddetli değilse, antiinflamatuvar bir analjezik ağızdan (aspirin gibi) veya intramüsküler (dipiron, diklofenak,naproksen veya ketorolak gibi) verilerek tedavi yapılabilir. Postoperatif ağrının bazı şekillerinde (fakat hepsinde değil), antiinflamatuvar bir analjezik, narkotik analjezikten daha fazla analjezi yapabilir.

Kolik ve benzeri, iç organ hastalıklarına bağlı ağrılara karşı, mümkün olan durumlarda ağrının nedeni teşhis edildikten sonra ilaç uygulanmalıdır. Analjezik uygulandıktan sonra kolik nedeninin teşhisi ve akut proçesin izlenmesi zorlaşır.

(ii) Kronik Ağrı: Kronik ağrıya karşı uzun süren narkotik analjezik ilaç kullanılması, ilaca karşı bağımlılık ve tolerans oluşması sorununu ön plana geçirir. Kronik ağrıya karşı narkotik analjezik ilaçlar kullanılırken **iki klinik durumun ayırt edilmesi gerekir :** a) Terminal kanser olguları ve b) diğer olgular. Birinci durumda ağrı aspirin ve benzerleri ile veya zayıf opioid analjeziklerde (kodein ve dekstropropoksifen gibi) ya da bu iki grup ilacın kombinasyonu ile giderilemiyorsa, kuvvetli narkotik analjeziklerin yeterli dozda ve belirli doz intervalleri ile devamlı kullanılması esastır; bu durumda bazı ülkelerde kuvvetli analjezik olarak morfin ağızdan uygulanır. İkinci durumda da ağrının önce narkotik olmayan analjeziklerle ve gerekiyorsa "kodein (veya dekstropropoksifen) + aspirin (veya benzeri bir ilaç)" kombinasyonu ile tedavisi denenmelidir. Ayrıca şiddetli ağrılı kronik durumlarda sinir yolu üzerine alkol injeksiyonu ile kalıcı sinir bloku yapılması veya cerrahi girişimle SSS içinde ağrı yolaklarının kesilmesi gibi yöntemler de denenebilir. Bu yaklaşımlar yeterli veya mümkün değilse, tek başına kuvvetli narkotik analjezik ile tedavi yoluna gidilir. Kanser olgularındaki ağrılar (kanser ağrısı) narkotik analjeziklerin kronik olarak en yaygın şekilde kullanıldıkları indikasyon olduğu için bu konuya aşağıda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

(iii) Obstetrik analjezi: Doğum eylemi esnasında gebenin doğum ağrılarını hafifletmek için narkotik analjezik kullanılabilir. Bu uygulama, bu konuda deneyimi olan hekimler tarafından yapılmalıdır. Gözönünde bulundurulması gereken iki önemli sakınca: a) gebenin uterus kontraksiyonlarının zayıflatılması ve b) bebeğin solunum depresyonu içinde doğmasıdır. İkinci sakınca, bebeğe doğumdan sonra narkotik antagonisti nalokson injekte edilerek ortadan kaldırılabilir. Obstetrik analjezik olarak en tercih edilen ve üstünde en fazla deneyim kazanılmış olan ilaç meperidin'dir.

(iv) Akut miyokard infarktüsü: Hastada mevcut şiddetli ağrı, korku, anksiyete ve panik halinin geçirilmesi için narkotik analjeziklerden yararlanılır. Tercih edilen ilaç morfin ve meperidindir. Morfin periferde belirgin vazodilatasyon yaparak kalbin önündeki yükü azaltır. Kan basıncının belirgin derecede düşük olduğu olgular hariç, pentazosin kullanılmamalıdır; bu ilaç kan basıncını yükselterek kalbin yükünü artırır.

(v) Preanestezik medikasyon: Narkotik analjeziklerin bu amaçla kullanılışına daha önce değinilmiştir (bak. 55. Konu).

(vi) Dengeli anestezi, nörolept anestezi ve nörolept analjezi: Morfin, meperidin ve gravimetrik etki gücü çok yüksek opioidler olan fentanil, sufentanil, remifentalnil ve alfentanilin, diğer ilaçlarla kombine edilerek genel anestezi yapmak için kullanılışlarına 55. Konuda değinilmiştir.

(vii) Akut sol kalp yetmezliği: Bu durumda gelişen akciğer ödeminin yaptığı dispneyi hafifletmek için morfin kullanılır. Morfin vazodilatasyona ve kanın periferde göllenmesine neden olarak kalbin yükünü azaltır ve ayrıca hastadaki anksiyeteyi geçirir. Hipoksiyi gidermek için morfinle birlikte mümkün olan durumlarda ve oksijen apnesi oluşmamasına dikkat ederek oksijen inhalasyonu yaptırılmalıdır. Bronşiyal astma krizine bağlı dispnede (bu hastalığı olanlarda kriz dışında da) morfin kontrindikedir.

(viii) Epidural morfin analjezisi: Halen deneme döneminde bulunan bir analjezi yöntemidir. Lomber bölgede ve ağrılı yerin durumuna göre alt torakal bölgede 2 mg morfin'in 8-10 ml steril fizyolojik salin içindeki solüsyonu epidural mesafeye injekte edilerek yapılan analjezidir. Çabuk başlayan ve 12-24 saat süren analjezi oluşturur. Bu tür uygulamaya daha önce değinilmiştir (bak. 56. Konu).

(ix) Diyare: Narkotik analjezikler anti-peristaltik ve anti-sekretuvar etkileri nedeniyle çeşitli diyare şekillerinde diyareyi düzeltebilirler. Bunlardan anti- diyaretik olarak kullanılanlar suistimal potansiyeli düşük olan kodein,difenoksilat ve loperamiddir.

(x) Şiddetli öksürük: Kodein veya narkotik-olmayan antitusif ilaçlara cevap vermeyen şiddetli öksürük halinde kuvvetli narkotik analjezikler kullanılabilir. Ancak meperidin ve oksomorfon antitusif etkinlikleri yetersiz olduğundan bu durumlarda kullanılmazlar.

Kanser Ağrısının Tedavisi

Kanserin gelişmesi sırasında tümöre direkt veya indirekt olarak bağlı bir şekilde gelişen ağrı her dönemde ortaya çıkabilir. Terminal dönem ağrının en sık görüldüğü dönemdir; şöyle ki bu dönemdeki hastaların üçte ikisinden fazlasında tümöre bağlı ağrı görülür. Ağrı tümörün veya metastazının yumuşak dokuya yayılmasına, organları ve kemikleri tutmasına, sinir pleksuslarında veya gövdelerinde baskı (kompresyon) veya harabiyet yapmasına ve kafa kemiklerini, meninksi veya beyini tutması sonucu intrakranyal basıncı yükseltmesine bağlı olabilir; Kanser ağrısı deyimi esas olarak bu tür ağrıları içine alır. Ayrıca tümör tedavisi için yapılan cerrahi girişimin kronik bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (post- mastektomi, post-torakotomi ve boyun diseksiyonları sonrası sendromları ve "phantom" ekstremite sendromu gibi). Ayrıca hastaya uygulanan kemoterapinin akut yan tesirleri (oral mukozit, ekstravazasyon veya mesane spazmı gibi) ya da kronik yan tesirleri (periferik nöropati, femur başında aseptik nekroz veya postherpetik nöralji gibi) sonucu kısa veya uzun süren ağrı gelişebilir.

Çoğu zaman kronik nitelikte olan kanser ağrısının tedavisi için kural olarak **üç basamaklı tedavi** yaklaşımı uygulanır. Buna göre: (i) Hafif ve orta şiddetteki ağrıda önce **narkotik-olmayan analjezikler** uygulanır (4-6 saatte bir 250-750 mg aspirin veya 500-750 mg asetaminofen gibi); sayılan ilaçların alternatifleri arasında naproksen, dipiron ve ibuprofen bulunur. (ii) Bundan önceki ilaçlarla kontrol altına alınamayan hafif ve orta şiddetteki kanser ağrısında, narkotik-olmayan analjezikelere, "zayıf" narkotik analjezikler katılarak **kombine tedavi** uygulanır (4-6 saatte bir "250-500 mg aspirin + 30-60 mg kodein" veya " 500 mg asetaminofen + 30-60 mg kodein" ya da belirtilen dozlarda aspirin veya asetaminofen ile birlikte 50-100 mg dekstropropoksifen hidroklorür gibi) (iii) Adı geçen ilaç veya kombinasyonlara cevap vermeyen şiddetli ağrılara karşı **kuvvetli analjezikler** olan morfin, metadon, hidromorfon, levorfanol ve buprenorfin gibi narkotik analjezikler kullanılır. Meperidin, morfine göre daha kısa etki süreli (ortalama 3 saat) olduğu için kanser ağrısı gibi kronik ağrıların tedavisinde tercih edilmez. Diğer basamakta olduğu gibi üçüncü basamakta da ilave olarak narkotik-olmayan analjezikler kullanılabilir. Analjezik ilaçlarla yeteri derecede kontrol altına alınamayan (**analjezik ilaca resistan**) ağrılarda analjezik ilaçlarla birlikte **yardımcı (adjuvant)** ilaçlar kulanılır. Bunlar **antidepresanlar** (beyinde serotonerjik etkinliği artıran imipramin, klomipramin, fluoksetin ve amitriptilin gibi), **glukokortikoidler** (deksametazon ve prednizolon gibi), **antikonvülsan** ilaçlar (karbamazepin, fenitoin ve sodyum valproat gibi) ve ağızdan alınabilen lokal anestezikler (aslında antiaritmik olarak kullanılan flekainid gibi) dir. Sinir gövdelerinin veya pleksuslarının kompresyonuna veya intrakranyal basınç artmasına bağlı ağrılarda adjuvant olarak glukokortikoidler ve deaferantasyon (sinir tahribine bağlı) ağrılarında ya da sempatik sistemin tutulmasına bağlı ağrılarda antikonvülsanlar veya antidepresanlar kullanılır. Tümör veya metastazlarının kemiği tutmasına bağlı ağrılarda lokal prostaglandin oluşumundaki artmanın ağrıya katkısı nedeniyle aspirin ve diğer antiinflamatuvar analjezikler (fakat asetaminofen değil) narkotik analjeziklere mutlaka eklenmesi gereken adjuvantlardır. Yukarıda adı geçen trisiklik ve diğer antidepresanlar ve antikonvülsanlar kanser ağrısı dışında kalan bazı kronik ağrı türlerinde de yararlı olabilirler. Dekstroamfetamin, metilfenidat ve diğer amfetaminler narkotik analjeziklerin analjezik etkisini artırırlar ve ayrıca onların yaptığı sedasyonu azaltırlar. Antihistaminik ilaçlardan hidroksizin de narkotik analjeziklerin ağrı kesici etkisini artırabilir. Nöroleptik ilaçlar veya hipnosedatifler, analjezik etkiyi artırmazlar.

Kanser ağrısı tedavisinde **basamaklı tedavi, Dünya Sağlık Örgütü**nün bu konuda uygulanmasını tavsiye ettiği **3 ilkeden birini** teşkil eder. **Diğer iki ilke** şuniardır: **(i) İlacın ağrıdan verilmesi:** Günde birkaç iğne batırılması, injeksiyon yapacak bir kişinin gerekmesi ve injeksiyon işlemine bağlı komplikasyonlar gibi sorunları ortadan kaldırır. Tedavinin maliyetini düşürür. Gelişmiş ülkelerde şiddetli terminal kanser ağrısının 4-6 saatte bir ağızdan verilen uygun dozdaki morfin ile tedavisi (bak.s. 924) en tercih edilen terapötik uygulama haline gelmiştir. **(ii) İlacın düzenli ve sürekli olarak verilmesi:** Terminal kanser ağrısı kronik seyri sırasında şiddet bakımından fluktuasyon (dalgalanma) gösterse bile hastanın ilacı, sadece ağrının şiddetlendiği anlarda değil, fakat belirli aralarla (4 saatte bir oral morfin solüsyonu veya tableti ya da 8-12 saatte bir, yavaş-salıveren morfin tableti gibi) sürekli olarak alması tavsiye edilir.

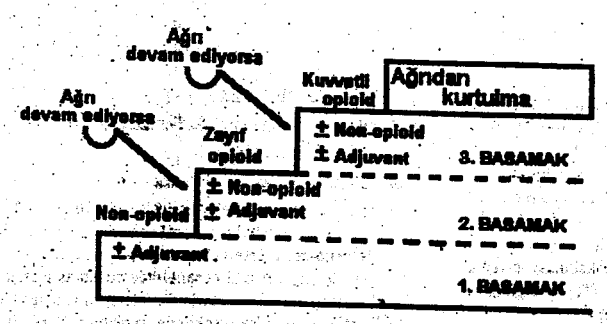
Kanser ağrısının tedavisinde narkotik analjeziklerin sürekli olarak verilmesi ile ortaya çıkan yan tesirlerden pratikte en fazla sorun yaratanı konstipasyondur. Bunu önlemek için Senna glikozidi içeren tabletler günde iki kezden 4 saatte bire kadar değişen sıklıkta verilebilir. Yumuşatıcı laksatiflerden dokuzat sodyum veya potasyum günde 2-3 kez 100-200 mg verilebilir. Ayrıca hastanın bitkisel liflerden zengin diyete geçmesi tavsiye edilebilir.

Opioidlerin **bağımlılık yapma potansiyelleri** nedeniyle, bunların kullanılmasına karşı hekimler ve hastalar çekingenlik ve korku gösterirler. Bu davranış yersizdir, cahilliktir ve hekimliğin en önemli varlık nedeni olan ağrı ve ızdırabı dindirme ilkesine aykırıdır. Çeşitli epidemiyolojik incelemelerde; bu ilaçların kanserli hastalarda ağrıya karşı uzun süre kullanılması halinde bile psişik bağımlılık oluşması, bu arada ilaç özlemi ve ilaç arama davranışı gelişmesi ve hastanın tıbben gerekmeyen zamanlarda bile ilaç alma kompülsiyonu göstermesi, nadir olarak (hastanede yatanlar üzerindeki incelemelerde % 0.01 den az) gözlenmiştir. Bu açık gerçeğe rağmen, sözü edilen yersiz çekingenlik ve korku nedeniyle **ağrılı kanser hastaları, çoğu zaman yetersiz tedavi edilirler;** bu tıbbi etiğe aykırı olan ve düzeltilmesi gereken bir tutumdur. Psişik bağımlılıktan farklı olarak, sürekli narkotik analjezik tedavisi uygulananlarda **fiziksel bağımlılık**, uygulama süresi ve kullanılan günlük dozla orantılı bir şiddette daima meydana gelir ve kendini ilaç birden kesildiğinde ortaya çıkan yoksunluk sendromu ile belli eder. Fiziksel bağımlılıkla birlikte tolerans gelişir. Bir haftalık hatta birkaç haftalık sürekli uygulama sırasında **fiziksel bağımlılık ve tolerans** gelişmesi genellikle fazla belirgin olmaz. Tolerans gelişmesi, verilen dozun etki süresinin giderek kısalması ile kendini belli eder; gerçekte etki şiddeti de azalır. Halen açıklanamayan nedenlerle toleransın gelişme hızı bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Bazı hastalarda bir haftada, bazılarında ise aylarca süren uygulamadan sonra kendini gösterir ve dozu artırmak gerekir.

Uzun süre uygulamadan sonra **opioid ilaçlar kesilecekse** (örneğin ağrı nedeninin cerrahi girişimle ortadan kaldırılması durumunda olduğu gibi) günlük doz giderek azaltılmak suretiyle ilaç yavaş olarak kesilir (yamuklama, "tapering"). Ancak ilk kademede günlük dozu birden 1/4'üne indirilir ve bu doz iki üç gün verilir; morfin için günde 10-15 mg düzeyine (diğerleri için bu kadarlık morfine eşdeğer doza) inene kadar 2-3 günde bir doz yarı yarıya azaltılır. Bu son dozda iki gün daha ilaç verilerek kesilir. Şurası bir kez daha vurgulanmalıdır ki morfin ve benzeri narkotik analjeziklere karşı yukarıda sözü edilen yersiz çekingenlik ve korku bazı hekimlerde o kadar fazladır ki, değil kronik kanser ağrısına karşı, postoperatif ağrı gibi birkaç günlük uygulama gerektiren durumlara karşı bile bu ilaçları kullanmaktan gereksiz yere kaçınırlar.

Opioid Analjezik İlaç Tüketiminin Kontrolu

Bağımlılık yapma potansiyellerinin yüksekliği, nisbeten fazla suistimal edilmeleri ve opioid ilaç suistimalinin birçok ülkede eskiden beri önemli sosyal ve halk sağlığı sorunu yaratması nedeniyle narkotik analjezik ilaç tüketimi uluslararası kontrol altına alınmıştır. Kontrol sistemi ile ilgili çalışmalar, bu yüzyılın başından itibaren başlamış ve sistem giderek geliştirilmiştir. Halen uluslararası kontrol ve taraf ülkelerde ulusal kontrol, 1961 Narkotik İlaçlar Tek Sözleşmesine göre yapılır. Bu kontrolün Türkiye'de tıp mensupları ile ilgili pratik önemi olan yönü, bu ilaçların hastane-dışı eczanelerden özel kırmızı reçete ile alınabilmesi ve bir reçeteye yazılabilecek maksimum ilaç miktarının kısıtlanmış olmasıdır; bu konuda ayrıntılı bilgi 15. Konuda verilmiştir. Ülkemizde genelde iyi tasarlanmış olan kontrol yöntemlerinin, uygulamada pratik nedenlerle akılcı bir şekilde yürüyememesi, reçete yazan hekimler ve diğer ilgililer tarafından bu ilaçların zararına göre yararının iyi değerlendirilememesi ve bağımlılık yapması ile ilgili yanlış inanışlar ve



Şekil 64.3. Kanser ağrısının tedavisinde **üç basamaklı yaklaşım.** Bir basamaktan diğerine geçmeden önce o basamaktaki ilaçların yeterli dozda ve uygun aralarla verilmesi gerekir.

abartmalar nedeniyle; tıbbi gereksinimi olan şiddetli ağrılı (bu arada terminal kanserli) hastaların, bu güçlü analjezik ilaçlardan yeteri kadar yararlanamadıkları görülmektedir.

Opioid Analjeziklere Tolerans, Bağımlılık ve Tıbbi Bakım

Opioid analjeziklerin önemli bir sakıncası, devamlı olarak kullanıldıkları taktirde hastada ilaç bağımlılığı meydana getirmeleridir; bu durum ilaca karşı tolerans ile birlikte gelişir. Bu konuda ayrıntılı bilgi 65. Konuda verilmiştir.

Opioid analjezik ilaç bağımlılarının tıbbi bakımı: Bu ilaçlara bağımlı kimselerin tıbbi bakımları konusunda farmakoloji bakımından önemli iki ana yaklaşım vardır:

(i) Detoksifikasyon: Uygun yöntemlerle ilacın kesilmesini ve böylece bağımlının ilaçtan "temizlenmesini" amaçlayan yaklaşımdır. Birçok ülkede hızlı **detoksifikasyon** şeklinde yapılır. Bu uygulamada ilaç birden kesilir ve ortaya çıkan yoksunluk sendromu belirtileri palyatif yöntemlerle hafifletilmeye çalışılır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan bir ilaç **klonidin**dir; günde 17 µg/kg dozunda ağızdan (bölünerek 3 kezde) verilir. Klonidin tedavisi 7-21 gün süre ile uygulanır. Kısa etki süreli opioidleri kullanan bağımlılarda süre, belirtilen aralık içinde kısa tutulur. Klonidinin terapötik etkisi, beyinde locus coeruleus'u, oradaki nöronların α_2-adrenerjik reseptörlerini aktive ederek, inhibe etmesine dayanır. Opioid ilacın kesilmesi, onun bu nöronlarda opioid reseptörler üzerinden yapmakta olduğu inhibisyonun ortadan kalkmasına neden olur. Yoksunluk belirtilerinin hepsi değil, sadece bir bölümü locus coeruleus'un inhibisyondan kurtulmasına bağlıdır. Klonidin'ni en sık görülen yan tesiri hipotansiyon ve bazı akut psikiyatrik reaksiyonlardır. Sözkonusu indikasyonda klonidin yerine kullanılabilecek olan ve aynı mekanizma ile etki yapan bir ilaç **lofeksidin**'dir; klonidine göre daha az hipotansiyon yapar. Başlangıçta ağızdan günde 2 kez 200 µg verilir; doz giderek artırılarak günde 2.5 mg'a çıkartılır. En az 7 gün kullanılır. Bir süre kullanıldıktan sonra her iki ilacın da günlük dozunun en az 2-4 gün içinde giderek azaltmak suretiyle kesilmesi gerekir; birden kesilmeleri rebound hipertansiyon yapabilir. Detoksifikasyon sırasında yoksunluk belirtilerinin hafifletilmesi ve hastanın sakinleştirilmesi için benzodiazepinler ve onlarla birlikte fenotiazin türevi nöroleptik ilaçlar da kullanılabilir. Ayrıca detoksifikasyonu hızlandırmak için bazen, birkaç gün narkotik antagonistleri de verilebilir. İlacın birden kesilmesi suretiyle yapılan detoksifikasyona yabancı literatürde "cold turkey" (soğuk hindi) yaklaşımı adı verilir.

Detoksifikasyonla ilgili diğer bir yaklaşım, bağımlının kullanmakta olduğu ilaç kesilip onun yerine hemen eşdeğer dozda ağızdan metadon ikamesi (sübstitüsyonu) yapılması ve metadon dozunun 5-21 gün içinde her gün azaltılarak kesilmesidir. Bu yaklaşıma **ikameli detoksifikasyon** adı verilir. Bu şekilde ilacın birden kesilmemiş olması ve metadon kesildiğinde bu ilacın etki süresinin uzunluğu nedeniyle etkisinin bir süre daha devam etmesi, hastada şiddetli yoksunluk belirtileri oluşturmaksızın detoksifikasyonun tamamlanmasına olanak verir. İkame için metadon yerine buprenorfin, kodein veya dekstropropoksifen kullanmayı öngören ikameli detoksifikasyon rejimleri de vardır. Bazı Doğu Asya ülkelerinde (Tayland gibi), afyon tabletleri ile ikameli detoksifikasyon yapılır.

(ii) Metadonla idame: Detoksifikasyondan sonra tekrar ilaca başlama olasılığı fazla olan bağımlılarda uygulanır. İlaç kesilmesine değil, esas olarak, kişinin metadon etkisi altında rehabilitasyonuna, işini sürdürebilmesine, kriminel davranışının önlenmesine ve i.v. ilaç kullananlarda AİDS ile bulaşma ve bulaştırma riskinin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. **Metadon poliklinikleri**nde ("methadone outpatient clinics") çok cepheli bir program çerçevesinde uygulanır; maliyeti yüksektir. İlaç bağımlısı olan kişilerin bağımlılığını yasal olarak sürdürülmesinin yarattığı moral ve etik sorunlar ve diğer sorunlar nedeniyle birçok ülkede ve bu programı uzun bir zamandır uygulayan A.B.D.'nin birçok eyaletlerinde uygulanmamaktadır.

Metadon idame programında bağımlıya poliklinikte gözetim altında, günde genellikle 40-60 mg metadon ağızdan verilir. Eve ilaç götürülmesine genellikle müsaade edilmez. Bunların büyük bir kısmının metadon dışında, başka bir bağımlılık yapıcı ilaç almadıkları fakat geri kalanların diğer opioidleri, kokain, amfetamin ve diğer ilaçları suistimal ettikleri idrar analizi yapılan incelemelere dayanarak bildirilmiştir. İngiltere'de metadon ile idame yanında heroin ile idame programı da uygulanır; sonuncu uygulama pek çok ülkenin sakıncalı gördüğü ve uygulamadığı bir yöntemdir. Son zamanlarda **buprenorfin** detoksifikasyon yapılanlarda ikame ve idame tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır. İkame yapılacaksa buprenorfin son opioid dozundan en az 4 saat sonra veya yoksunluk belirtileri görüldüğünde, dilaltından 0.8-4 mg verilmeye başlanır; 24 saatte bir tekrarlanır. Metadonla idame yapılmakta olanlarda, buprenorfine geçilecekse önce, günlük metadon dozu 30 mg'a düşürülmelidir. **Naltrekson** bu indikasyonda başlangıçta günde 25-50 mg verilir. Sonra haftalık doz hesaplanır ve üçe bölünerek haftada üç kez verilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. MORFİN HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI.

- Morphine Hydrochloride Ampul (Sarper): 10 mg/1 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.
- Morfinal SR 10, 30, 60 ve 100 mg (Nobel): 10 mg'lık, 30 mg'lık, 60 mg'lık ve 100 mg'lık yavaş-salıveren kapsüller. 20 Tablet/kutu (10 mg'lık), 14 tablet/kutu (30 mg'lık), 6 tablet/kutu (60 mg'lık) ve 4 tablet/kutu (100 mg'lık) (ithal).
- MST Continus 10 mg, 30 mg ve 60 mg (Mundipharma/Kansuk): 10 mg, 30 mg ve 60 mg morfin sülfat içeren yavaş-salıveren kapsüller. 20 Kapsül/kutu (10 mg'lık), 14 kapsül/kutu (30 mg/lık) ve 6 kapsül/kutu (100 mg'lık).

2. KODEİN MÜSTAHZARLARI.

a) Öksürük kesici olarak kullanılanlar:

- Bak. 51. Konunun sonu.

b) Analjezik olarak kullanılanlar:

- Sadece kodein içeren analjezik müstahzarları Türkiye'de yoktur. Pilül veya oral solüsyon (damla) şeklinde majistral reçete ile eczanelerde yaptırılabilir; ayni şekilde, aspirin gibi eczanelerde substans olarak bulunması muhtemel narkotik-olmayan analjeziklerle kombinasyonu kaşe şeklinde yazılabilir. Narkotik-olmayan analjeziklerle (aspirin ve asetaminofen gibi) kombine müstahzarları 66. Konunun sonunda gösterilmiştir.

3. MEPERİDİN HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI.

- Aldolan Gerot Ampul (Liba): 100 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu (ithal).
- Dolantin Tablet, Damla, Ampul (Hoechst Marion Roussel): Sırasıyla 25 mg'lık tablet, ml'de 50 mg ilaç içeren oral solüsyon (damla) ve 100 mg/2 ml'lik ampul.

4. DİFENOKSİLAT HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI.

- Lomotil Tablet (Searle/A. Raif): 2.5 mg difenoksilat hidroklorür ve 0.025 mg atropin sürat içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Lomotil Liquid (Searle/A. Raif): 5 ml'de yukardaki miktardaki difenoksilat hidroklorür ve atropin sülfat içeren oral solüsyon. 60 ml/şişe.

5. METADON HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI.

- L- Polamidon Injektionlösung (Aventis Almanya): Ml'de 2.5 mg ilaç içeren 1 ml'lik ve 2 ml'lik ampuller. 5 Ampul/kutu.
- L-Polamidon Tropfen (Aventis, Almanya): Ml'de 5 mg ilaç içeren oral solüsyon (damla). 10 ml/şişe.
- Dolophine Hydrochloride (Lilly, A.B.D.). 5 mg'lık ve 10 mg'lık tabletler.

6. DEKSTROMORAMİD MÜSTAHZARLARI.

- Jetrium Tablet (Janssen/Zaman Ecza): 5 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu (ithal edilmiyor).
- Jetrium Ampul (Janssen/Zaman Ecza): 5 mg/1 ml'lik ampul. 3 Ampul/kutu (ithal edilmiyor).

7. FENTANİL SİTRAT MÜSTAHZARLARI.

- Fentanyl Ampul (Sanofi-Doğu): Ml'de 0.05 mg baz fentanil'e eşdeğer 0.0785 mg fentanil sitrat içeren 2 ml'lik ve 10 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu (ikisi de).
- Fentanyl Citrate Ampul ve Viyal (Abbott): Ml'de yukardaki kadar ilaç içeren 2 ml'lik ve 5 ml'lik ampuller ve 10 ml'lik ve 20 ml'lik viyaller. 10 Ampul/kutu ve 1 viyal/kutu.
- Durogesic (Janssen-Cilag): Saatte 25 µg, 50 µg 75 µg ve 100 µg fentanil salıveren 4 farklı yitilikte transdermal terapotik sistemler (flasterler). 5 TTS/kutu (dördü de).

8. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI.

a) Sadece dekstropropoksifen içerenler:

- Doloksen (Biofarma): 65 mg'lık kapsül. 30 Kapsül/kutu (Üretilmiyor).

b) Kombine müstahzarlar:

- Darval (Eczacıbaşı): 35 mg dekstroproksifen-HCl ve 325 mg asetaminofen içeren tablet (bu bileşimde üretilmiyor).

9. TRAMADOL HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI:

- Contramal Kapsül (A. İbrahim): 50 mg'lık kapsül. 50 Kapsül/kutu.
- Contramal Ampul (A. İbrahim): 100 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

10. PENTAZOSİN MÜSTAHZARLARI.

- Sosegon (Winthrop): 30 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu (üretilmiyor).

11. BUPRENORFİN HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI.

- Temgesic 0.3 Injektionlösung, Temgesic Sublingual (Boehringer Mannheim. Almanya): 0.3 mg baz buprenorfin'e eşdeğer 0.324 mg buprenorfin hkl içeren ampul ve 0.2 mg baz buprenorfin'e eşdeğer 0.216 mg buprenorfin hkl içeren sublingual tablet. 5 Ampul/kutu ve 10 veya 20 Tablet/kutu.

12. NALOKSON HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI.

- Naloxon HCl Ampul (Abbott): 0.4 mg/1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.

65. Konu
İLAÇ SUİSTİMALİ VE İLAÇ BAĞIMLILIĞI

Giriş · Bağımlılık-yapıcı İlaçların Çeşitli Kullanılış Biçim ve Dereceleri · Bağımlılığa Yol Açan Etkenler · Bağımlılık oluşmasında pekiştirinin önemi · 3. Kullananın Kişisel Özelliklerinin Süistimaldeki ve Bağımlılıktaki Önemi (Predispozisyon) · Sosyokültürel Etkenler · İlaç Süistimalini Başlatan Özel Yardımcı Etkenler · Suistimal Edilen Maddelerin Kaynağı · Psişik ve Fiziksel Bağımlılık · Psişik (Psikolojik) Bağımlılık · Fiziksel (Fizyolojik) Bağımlılık · Tolerans · Fiziksel Bağımlılık Oluşumunun Temel Mekanizmaları · Çapraz-bağımlılık · İlaç Suistimal ve Bağımlılığında Kişisel ve Sosyal Zarar · Bağımlılık Durumlarının Tiplendirilmesi · Bağımlılık Tipleri ve Başlıca Nitelikleri · 1. Morfin (Opioid) Tipi Bağımlılık · 2. Alkol Tipi Bağımlılık (Alkolizm) · 3. Barbitürat Tipi Bağımlılık · 4. Tütün Tipi Bağımlılık · 5. Amfetamin Tipi Bağımlılık · 6. Kokain Tipi Bağımlılık · 7. Esrar (Marihuana) Tipi Bağımlılık · 8. Halüsinojen (LSD) Tipi Bağımlılık · 9. Khat Tipi Bağımlılık · 10. Uçucu Tipi Bağımlılık · İlaçların Bağımlılık Yapma Potansiyelinin Saptanması ·

Kitabın iki ciltten metin kısaltılmaksızın bir cilde indirgenebilmesi için yardımcı bilgi niteliğindeki bu Konu elektronik ortama aktarılmıştır; <www.turyay.com.tr> veb sitesinden erişilebilir.

66. Konu
NON - STEROİDAL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Mehmet Melli ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş · Temel Etkileri ve Etki Mekanizmaları · Analjezik Etkileri · Antipiretik Etkileri · Antiinflamatuvar Etkileri · Sınıflandırma · 1. Salisilatlar. Aspirin ve Sodyum Salisilat · Salisilatların Özel ve Diğer Antiinflamatuvar İlaçlarla Ortak Yan Tesirleri · Salisilat Zehirlenmesi · Diflunisal · 2. Para-aminofenol Türevleri · Asetaminofen (Parasetamol) · 3. Pirazolon Türevi İlaçlar · Propifenazon ve aminopirin · Metamizol Sodyum (Dipiron) · 4. Propofenler (Fenilspropionik Asid Türevleri) · İbuprofen · Naproksen · Fenbufen · Tiaprofenik asid · Ketoprofen · Fenoprofen Kalsiyum · 5. Fenilasetik Asid Türevleri · Diklofenak Sodyum · Nabumeton · Fenklofenak · 6. İndolasetik Asid Türevleri · İndometasin · Tolmetin · Ketorolak trometamol · Sulindak · 7. Fenamik Asid Türevleri · Mefenamik asid · Flufenamik asid · Etofenamat · 8. Oksikamlar, ve Diğer İlaçlar · Piroksikam · Tenoksikam · Diğerleri · COX-2 İnhibitörleri · Meloksikam · Nimesulid · Etodolak · Selekoksib · Rofekoksib · 10. Nitrik oksid salıveren Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NO-NSAİİ'ler) · Romatoid Artrite Karşı Kullanılan Özel Antiinflamatuvar İlaçlar · Klorokin ve Hidroksiklorokin · Altın Bileşikleri · Penisilamin · Leflunomid · Anti-TNFα antikor · Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar · Kolşisin · Allopurinol · Probenesid · Benzobromaron · Antiinflamatuvar Analjezikler · Antiinflamatuvar Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi · Ateşin Klinik Yönü ve Düşürülmesi · Antiinflamatuvar Analjeziklerle İlgili İlaç Etkileşmeleri · Müstahzar Örnekleri ·

Narkotik-olmayan analjeziklere bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşen bir adla **non-steroidal (steroid-olmayan) antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler)*** **veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler** denilir; Bu grup analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü **antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukortikoidler**inkine göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan, fakat antiinflamatuvar etkisi bulunmayan **narkotik analjezikler**inkine göre genellikle zayıftır. Ancak, ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıklarından ağrılı hastalıkların çoğunda tercihen kullanılırlar. Özellikle artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren durumlarda yararlıdırlar; bağımlılık yapmamaları, antiinflamatuvar etkilerinin bulunması ve terapötik etkilerine karşı tolerans oluşmaması bu grup ilaçların terapötik değerini artırır.

NSAİİ'ler yüzeyel yapıların ağrılarında, özellikle ağrı hafif veya orta derecede ve künt nitelikte ise, yeterli bir analjezi yaparlar. Başağrısı, myalji, artralji, dişağrısı gibi genellikle lokal iltihabi reaksiyona bağlı olan ağrı çeşitlerinde kullanılırlar. Düz kaslı organlardan kaynak alan kolik biçimindeki veya infarktus ağrısı şeklindeki şiddetli ağrılarla kemik kırığı, yaralanma ve yanık gibi travmalara bağlı şiddetli ağrılarda ise genellikle narkotik analjezikleri tercih etmek gerekir.

Bu gruptaki ilaçların büyük bir kısmında analjezik etkiye ilave olarak **antipiretik etki** de bulunur. **(Bu ilaçların hepsinin antipiretik etkisi var)** Bunlara **antipiretik-analjezik ilaçlar** adı da verilmiştir. Antiinflamatuvar (antiromatizmal) etkileri nedeniyle iltihabın 4 ana belirtisi olan ağrı, şişlik (ödem), kızarıklık ve sıcaklık artması gibi lokal olayları giderebilirler. NSAİİ'lerin pek çoğu, **sayılan üç tip etkinin tümünü yaparlar** yani hem analjezik, hem antipiretik ve hem de antiinflamatuvardırlar. Bazılarında sadece analjezik ve antipiretik etkiler vardır (asetaminofen gibi). Konunun sonunda **romatoid artrite karşı kullanılan** yavaş etkili **antiinflamatuvar ilaçlara** ve **gut ilaçlarına** değinilmiştir.

TEMEL ETKİLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

ANALJEZİK ETKİLERİ

Antiinflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici etkileri büyük ölçüde, belki de bazı ilaçlar için tamamiyle, periferik etkilerine bağlıdır. Bunun en göze çarpıcı kanıtı hafif anestezi edilmiş köpeğin, diğer bir köpeğin (donörün) dolaşımından gelen kanla çapraz-perfüze edilen dalağında dalak arteri içine injekte edilen bradikinin gibi ağrı-yapıcı (aljezik) maddelerin başlattığı "ağrı reaksiyonu"nun gene dalak arterine verilen (köpeğin SSS'ne gitmeyen) aspirin ve benzeri ilaçlarla ortadan kaldırılmasıdır. Ağrı-yapıcı kimyasal veya mekanik etkenlerin periferde prostaglandinlerin sentezini artırdığı ve periferik aferent sinir uçlarının ağrı uyarılarına karşı duyarlığını artırdıkları bilinmektedir; NSAİİ'lerin pek çoğunda bulunan ortak bir özellik, dokularda araşidonik asidden **prostaglandinlerin (PG'ler) ve diğer bazı eikosanoidlerin** oluşmasını katalize eden **siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini** inhibe etmeleridir (bak. 89. Konu).

Deney hayvanlarında ağrı meydana getirmek ve ilaçların analjezik etkilerini incelemek için çeşitli **testler** geliştirilmiştir; bunlar arasında en sık kullanılanlar sıçanın kuyruğuna radiant ısı ya da basınç şeklinde standardize edilmiş "ağrılı" (nosiseptif) stimulus uygulanması, farelerin sabit bir sıcaklığa kadar ısıtılmış metal yüzey üzerinde bırakılması ("hot plate" testi), kobayların kesici dişlerinin **pulpasına yerleştirilen** elektrodla elektriksel stimü-

* İngilizce "non-steroidal antiinflammatory drugs" (NSAIDs) in karşılığıdır.

lasyon yapılması ve sıçanın ayak tabanına (pençesine) karagenin injekte edilmesidir. Son test (pençe testi), inflamatuvar reaksiyonun incelenmesine de olanak verir.

Yukarıda sayılan deneysel yöntemlerle sıçanlarda yapılan incelemeler, inflamatuvar reaksiyona bağlı ağrının, dokularda iki ayrı tipte ağrı mediyatörleri tarafından **duyusal sinir uçlarının (nosiseptörlerin)** sinerjistik bir şekilde stimüle edilmesine bağlı olduğunu göstermiştir. Dokuda oluşan **ağrı mediyatörlerinin** (daha iyi bir deyimle nosiseptif inflamatuvar mediyatörlerin) bir grubu sinir ucunu doğrudan doğruya stimüle eder. Bunlara **aljezik mediyatörler** denilir; örnekleri histamin ve serotonin gibi otakoid aminlerle bradikinin, P maddesi ve anjiotensin gibi otakoid peptidlerdir. Ağrı mediyatörlerinin ikinci grubu tek başlarına ağrı oluşturmazlar, fakat duyusal ve sinir uçlarının aljezik etkenlere karşı duyarlığını artırırlar ve onların ağrı yapıcı etkilerini güçlendirirler; bu ikinci grup mediyatörlere **hiperaljezik ağrı mediyatörleri** denilir. Hiperaljezi yapıcı mediyatörlerin en başta gelenleri, yukarıda belirtilen reaksiyonla araşidonik asidden oluşan **prostasiklin ve prostaglandinler** (özellikle PGE_2) dir. Narkotik-olmayan analjezikler bu maddelerin sentezini inhibe ederek yani hiperaljezik komponenti baskı altına alarak ağrı kesici etki yaparlar. Antiinflamatuvar analjeziklerin çeşitli üyelerinin, analjezik plazma konsantrasyonları ile antiinflamatuvar etki gösteren konsantrasyonları arasında lineer bir korrelasyon bulunmuştur. Bu, analjezik etkinin antiinflamatuvar etkinin sonucu olduğu görüşünü doğrular. Prostasiklin ve PGE_2'nin beyin ventrikülleri içine veya omurilik etrafında subaraknoid mesafeye injeksiyonu da hiperaljezik etki yapar. Araşidonik asidden lipoksijenaz enzimlerinin aracılığı ile oluşan hidroperoksi ve hidroksi yağ asidlerinin ve lökotrienlerin, siklooksijenaz ürünlerininki kadar olmasa da hiperaljezik etkileri vardır; ancak narkotik-olmayan analjeziklerin çoğu onların sentezine dokunmazlar.

Hiperaljezik etkenlerin duyusal sinir uçlarında adenilat siklazı aktive ederek sAMP düzeyini yükselttikleri ve sinir ucuna Ca^{2+} girişini artırdıkları saptanmış ve hiperaljezik etkinin hücresel düzeyde bu temele dayandığı ileri sürülmüştür.

Aljezik ve hiperaljezik etkenlerin etkileşmesinin ağrı ile ilişkisi, bu maddelerin belirli konsantrasyonlardaki solüsyonlarını insan cildinde üstü açılmış veziküllerin tabanına sürmek suretiyle etraflı olarak incelenmiştir. Bu vesile ile şurası da vurgulanmalıdır ki hiperaljezi hali tek başına ağrılı bir durum değildir; bunun somut örneği güneş yanıklarıdır. Güneş yanığına uğramış cilt bölgesinde genellikle ağrı yoktur, fakat ağrı-yapıcı etkenlere duyarlık çok artmıştır. Aljezik bir etken olan bradikinin'in dokuda prostaglandin sentezini stimüle edip indirekt olarak hiperaljezi de yaptığı saptanmıştır (bak. 88. Konu).

Santral sinir sisteminde prostaglandin sentezinin inhibisyonu: Siklooksijenaz enzimi periferik dokularda bulunduğu gibi, beyin ve omurilikte de bulunur. **Nöronların eksitasyonu** sonucu sinir uçlarına veya nöron gövdelerine Ca^{2+} girişinin artması bu yerlerde **prostaglandinlerin sentezini ve salıverilmesini artırır.** Prostaglandinler glia hücreleri tarafından da sentez edilip salıverilirler. Aferent sinirlerin periferde elektriksel veya tahriş edici etkenlerle veya periferik iltihap odaklarında endojen mediyatörlerle stimülasyonunun omurilik arka boynuzundaki nöronlarda COX-2 enzimini indüklediği ve omurilikte prostaglandin salıverilmesini artırdığı gösterilmiştir. Omurilikte prostaglandin düzeyinin artması, periferden gelen duyusal sinir uçlarındaki sinapslarda nöromediyatörlerin (nöropeptidlerin) salıverilmesini artırır ve aşırımı fasilite eder. Ayrıca prostaglandinler, desandan (inici) inhibitör noradrenerjik yolakların ucundan noradrenalin salıverilmesini inhibe etmek suretiyle de aşırımda fasilitasyon yaparlar.

Aspirinin, hipotalamusun preoptik bölgesine ve indometasin veya diklofenakın 3. ventriküllere, sistemik veriliş halinde analjezik etki yapmayan çok küçük dozlarının uygulanması antinosiseptif etki yapar. Deney hayvanlarında intratekal olarak verilen ve sistemik etki yapmayacak kadar ufak miktardaki NSAİİ'lerin, pençeye formalin injeksiyonuna bağlı lokal iltihaba bağlı geç gelişen ağrı davranışını inhibe ettiği bulunmuştur (Malmberg ve Yaksh, 1992). İlaçların bu deneylerde etki gücü büyüklüğü sırası, in vitro testlerde siklooksijenaz inhibitörü etki gücü büyüklüğü sırasına paralellik gösterir. Analjezik etkinlik sıçanda intraperitoneal asetik asid injeksiyonu ile oluşturulan ağrı modelinde de meydana gelir, fakat standard ağrı modeli olarak kullanılan sıcak plaka (hot plate) testi sırasında gelişen ağrıya karşı olmaz.

Bütün bu gözlemlere dayanılarak antiinflamatuvar analjeziklerin analjezik etkilerini, kısmen, **SSS'de ağrı ile ilgili sinapslarda prostaglandin etkinliğini azaltmak** suretiyle yaptıkları ileri sürülmüştür.

ANTİPİRETİK ETKİLERİ

Vücut temperatürünün immünolojik sataşmaya bağlı olarak yükseltilmesi diye kısaca tanımlanan ateş (pirezis) infeksiyon hastalıklarının kardinal bir belirtisidir. Ancak, ateşe neden olan immünolojik faktörler sadece infeksiyon etkenlerinden salıverilenler değildir. İnfeksiyöz-olmayan iltihap olayları, kanser, graft reaksiyonu ve benzeri durumlar da, salıverilen pirojen maddeler nedeniyle ateşe yol açarlar.

Antipiretik ilaçlar ateş şeklindeki hipertermide yükselmiş olan vücut temperatürünü düşürürler ve normale döndürürler. Normal vücut temperatürünü düşürmezler.

Diğer nedenlere bağlı hipertermilerde (bak. s. 989) etkisizdirler.

Vücut temperatürünün düzenlenmesi hipotalamusta preoptik bölgede bulunan **termoregülatör merkez** (operasyonel adıyla termostat) tarafından yapılır. Etken infeksiyöz olsun veya non-infeksiyöz olsun, ateş olayının gelişmesi ve özellikleri aynıdır. Bu durum, infeksiyon olgularında merkezi etkileyen asıl uyaranın, mikroorganizmaların salgıladıkları **"endojen pirojen"** olduğunu gösterir. Endojen pirojen kapsamına giren maddelerden biri interlökin-1 b'dir; endotoksin ve diğer etkenlerin stimüle ettiği makrofajlar tarafından salıverilir. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), interlökin-6, interferon-beta ve interferon-gama gibi sitokinler de endojen pirojen işlevi yapar.

Sözkonusu sitokinler yaklaşık 15.000-30.000 dalton molekül ağırlıklı proteinlerdir. Termoregülatör merkezi etkilemek üzere kan-beyin engelini geçemezler. Ancak sirkumventriküler organ adı verilen kısıtlı beyin bölgelerinde (bak. 4. Konu), kan-beyin engeli bulunmaz. Bu bölgelerden biri, 3. ventrikülün ön kısmında suprakiazmatik yerleşim gösteren **lamina terminalis'in organum vaskulosum**'udur. Bu bölgedeki ve onun çevresindeki preoptik alandaki nöronlar kanda dolaşan pirojenik sitokinlerin etkisine açıktır ve onlara duyarlıdır. Sitokinler bu bölgede nöronları ve ayrıca astrositleri ve mikroglia hücrelerini uyararak onların prostaglandin (özellikle PGE_2) salıvermelerini artırırlar. Prostaglandinler, parakrin iletişimle ve ara nöronlar üzerinden, aynı bölgede bulunan termoregülatör merkezi, ateş reaksiyonuna katılan hipotalamik otonomik merkezleri ve vazopresin salgılayan nöronları etkiler. Ayrıca organum vaskulozumdaki nöronların hipotalamustaki ve beyin sapındaki uçlarında İL-1β ve TNF-α nın nöromediyatör olarak bulunduğu, immünohistokimyasal yöntemlerle mRNA incelemeleri yapılarak gösterilmiştir.

Endojen pirojenler ateş oluşturduğunda, termoregülatör merkezin temel fonksiyonu olan vücutta ısı üretimi ile ısı kaybı arasındaki denge sağlama fonksiyonu gerçekte bozulmamıştır; fakat "termostat yüksek düzeye ayarlanmıştır". Bu ayarlama, sitokinlerin yukarıda belirtilen yolaklar üzerinden preoptik alandaki soğuğa-duyarlı termoregülatör nöronları aktive ve sıcağa duyarlı nöronların deşarjını deprese etmeleri suretiyle olur. Endojen pirojenlerin veya PGE_2'nin preoptik alanda intraserebral uygulanması da ateşe neden olabilmekte ve antipiretik ilaçların bu bölgeye ufak miktarda lokal uygulanması endjen pirojenlerin yaptığı ateşin düşmesine neden olmaktadır. Organum vaskulozum çevresindeki preoptik alan, beyinde PGE_2 reseptörlerinin en yoğun olduğu ve ateş oluşturmak için mikroinjeksiyonla verilen PGE_2 'ye en fazla duyarlı olan yerdir.

Endojen pirojenlerin hipotalamustaki primer etkisi, termoreseptörlerin duyarlığının düşürülmesi şeklinde nitelendirilebilir; antipiretik ilaçlar ise aracı prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek, düşmüş olan duyarlığı normal düzeye yükseltirler. Bu ilaçların yükselmiş temperatürü düşürmeleri, **ısı kaybını artırmalarına bağlıdır;** ısı kaybı citte vazodilatasyon ve terleme oluşturmak suretiyle artırılır. Vazodilatasyon cilt damarları üzerindeki sempatik tonusun azaltılmasına bağlıdır. Ateşi yükseltilmiş bir deney hayvanında medulla spinalis'in boyun düzeyinde kesilmesi suretiyle «total sempatektomi» yapılması, antipiretik ilaçların etkisini önler. İnsan veya maymunlarda atropin verilerek terleme engellenmişse antipiretik etki gene de meydana gelir; bu takdirde ısı kaybı ciltteki vazodilatasyon sayesinde olur.

ANTİİNFLAMATUVAR ETKİLERİ

Aspirin ve bu gruptaki diğer ilaçların antiinflamatuvar etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Durumun karanlık kalmasının başlıca nedeni inflamasyonun, erken (vasküler dönem) ve geç (hücresel dönem) olarak oluşan ve düzenli bir sıraya göre gelişen çok çeşitli olaylardan meydana gelmesi ve bunlar sırasında çok sayıda mediyatör veya modülatör endojen maddelerin salıverilmesidir.

Sözkonusu ilaçların antiinflamatuvar etkileri ile ilgili olarak öne sürülen başlıca mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir:

İltihap oluşumunda prostaglandin hipotezi ve buna göre antiinflamatuvar etkinin açıklanması

Yukarıda analjezik etki mekanizması vesilesi ile belirtildiği gibi ağrı-yapıcı etkenler, dokudaki tahriş ve zedelenme ve ayrıca immünolojik reaksiyonlar; lokal araşidonik asidden (eikozatetraenoik asidden), prostasiklin ve prostaglandinlerin sentezini artırırlar (bak. 89. Konu). Bu sırada siklik endoperoksidler denilen PGG_2 ve PGH_2 maddelerinin, tromboksan A_2 (TxA_2)'nin ve trombosit aktive edici faktör (PAF, asetil-gliseril eter fosforilkolin) maddesinin oluşumu da artar, bu maddelerin kendilerinin veya prostasiklin (PGI_2) ve TxA_2 gibi labil prostanoidlerin stabil metabolitlerinin akut ve kronik iltihap dokusunda ve eksüdalarda, bu arada romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvıda, varlığı gösterilmiştir. Ayrıca iltihaplı dokuda, araşidonik asidden lipoksijenaz enzimleri tarafından oluşturulan hidroperoksi yağ asidlerinin (HPETE yani hidroperoksieikozatetraenoik asid gibi), monohidroksi yağ asidlerinin (HETE yani hidroksieikozatetraenoik asid gibi), ve lökotrienlerin (LTB_4, LTC_4, LTD_4 ve LTE_4 gibi) miktarı da artar; psöriyazis'teki iltihap durumunda bunların rol oynadıkları gösterilmiştir.

Antiinflamatuvar analjeziklerin romatoid artritli hastalarda, plazmanın romatoid faktör ve immunoglobulin

düzeyini değiştirmemelerine bakarak, bunların immün cevap üzerinde pek etkili olmadıkları sanılmıştır. Daha sonra, iltihaplı sinovyal dokuda PGE_2 sentezinin arttığı ve PGE_2'nin orada **supresor T lenfositleri** üzerinde tonik bir inhibisyon yaptığı bulunmuştur. PGE_2 ayrıca doğal öldürücü hücreleri de baskılar. Antiinflamatuvar ilaçlar tarafından PGE sentezinin inhibe edilmesinin, supresor T lenfositlerini inhibisyondan kurtararak stimüle ettiği saptanmıştır. Bunun sonucu olarak, yardım-edici T benfositleri ve onların etkiledikleri B lenfositleri sözkonusu ilaçlar tarafından suprese edilir; sonuçta, lokal iltihapta rol oynayan ve bir otoantikor olan romatoid faktör (RF) üretimi azalır ve iltihap belirtileri hafifler. Romatoid artritli hastalardan alınan periferik kan lenfositlerinde yapılan in vitro deneyler, PGE_2'nin RF üretimini artırdığını ve bunun indometasinle kompetitif bir şekilde antagonize edildiğini göstermiştir.

Yukarıda belirtilen doğal maddelerin kaynağını teşkil eden araşidonik asid, hücre membranındaki fosfolipidlerden esas olarak **fosfolipaz A_2 enzimi** aracılığı ile koparılır. Fosfolipaz A_2, siklooksijenazlardan farklı olarak Ca^{2+} - ve kalmoduline- bağımlı bir enzimdir. Antiinflamatuvar analjezikler **siklooksijenaz** enzimlerini inhibe ederler, fosfolipaz A_2'ye dokunmazlar. Daha güçlü antiinflamatuvar etki yapan glukokortikoid ilaçlar ise daha çok **fosfolipaz A_2** enzimini inhibe ederler (bak. 78. Konu); böylece sadece siklooksijenaz ürünlerinin değil, fakat aynı zamanda lipoksijenaz ürünlerinin sentezini da azaltırlar. Prostaglandinlerin ve diğer siklooksijenaz ürünlerinin sentezinde **hız kısıtlayan basamak** fosfolipaz A_2'dir. Bu iki nedenle glukokortikoidler NSAİİ'lerin yaptığından daha kapsamlı inhibisyon yaparlar. Ayrıca glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkisine katkıda bulunan daha başka temel etkileri de vardır (bak. 78. Konu).

Antiinflamatuvar olan analjeziklerın hepsinin, siklooksijenazı inhibe ederek prostaglandinlerin, TxA2 ve prostasiklin'in sentezini azaltmalarına rağmen, çoğunun lipoksijenazlar tarafından araşidonik asidden lökotrienlerin ve lipoksinlerin oluşturulması üzerinde belirgin bir inhibitör etkileri yoktur. **Lipoksijenaz enzimleri,** araşidonik asid molekülü üzerinde etkiledikleri karbonun numarasına göre 5-, 8-, 11-, 12- veya 15-lipoksijenazlar (LOaz'lar) olmak üzere 5 türlüdür. Nötrofil lökositlerde (PMNL'lerde) bulunan 5-LOaz daha önce belirtilen güçlü bir kemotaktik madde olan LTB_4'ü oluşturur; bazofil ve eozinofil lökositlerle bazı mast hücresi türlerinde ise aynı enzim vazokonstriktör, bronkokonstriktör ve kapiller permeabilite artırıcı maddeler olan LTC_4, LTD_4 ve LTE_4'ü oluşturur. Monosit/makrofaj'lar ise bu üç madde ile birlikte LTB_4 de sentez ederler. Sıçanlarda bazı nötrofillerde sadece 11-LOaz ve 15-LOaz'la oluşturulan iki hidroksieikozatetraenoik asid türünün (sırasıyla 11-HETE ve 15-HETE'nin) sentez edildiği gösterilmiştir. Lipoksijenazların sözkonusu ilaçlar tarafından inhibisyonu hayvan türüne, hücre türüne ve enzimi stimüle eden faktörün türüne göre değişkenlik gösterir. (Maviyle işaretli kısım, kanımca, çıkarılabilir). Antiinflamatuvar analjeziklerin çoğunun 5-LOaz'ı inhibe etmedikleri gösterilmiştir; ancak indometasin, bazı profenler, azapropazon ve diflunisal 5-LOaz'ı hafif inhibe ederler.

İnsan ve deney hayvanlarından çıkarılan **kıkırdak dokusu** üzerinde yapılan in vitro incelemeler antiinflamatuvar analjeziklerden bazılarının kıkırdak ve diğer bağ dokusu türlerinin metabolizması üzerinde zararlı etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Bu durum, makrofajları, sinoviositleri, kondrositleri ve fibroblastları stimüle eden faktörler üzerinde prostaglandinlerin yaptığı negatif feedback baskının kaldırılmasına bağlı olabilir. Osteoartritli hastalarda sözkonusu ilaçların kıkırdak ve kemik dokusunu olumsuz yönde etkileyebildikleri ileri sürülmüştür. Buna karşılık antiinflamatuvar analjezikler, prostaglandinlerin bazı doku-yıkıcı etkilerini (inflamasyon sırasında osteoklast hücrelerin aktivasyonuna bağlı kemik rezorpsiyonu artması gibi) önleyebilirler.

NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkisine siklooksijenaz inhibisyonu dışındaki olayların katkısı: NSAİİ'lerin antinflamatuvar etkilerinde siklooksijenazların inhibisyonu dışında başka mekanizmaların rolü olabileceğini düşündüren görüşler ileri sürülmeye başlanmıştır. Bu görüşleri destekleyen bulgular şunlardır:

(i) Antiinflamatuvar etkili NSAİİ'ların hepsi PG sentezini inhibe etmemektedirler. Buna en iyi örnek sodyum salisilattır. Sodyum salisilat gerek deneysel inflamasyon modellerinde ve gerekse klinikte aspirinle eşit etkinlik göstermesine rağmen, in vitro siklooksijenazı inhibe etme potansiyeli çok düşüktür.

(ii) Salisilatların antiinflamatuvar etkinliğini açıklamaya yönelik bir başka çalışmada insan umblikal ven endotel hücreleri kültüründe aspirin ve sodyum salisilatın, **siklooksijenazın "de novo" sentezi**ni inhibe ettiği ve buna aracılık eden ulakRNA (mRNA) düzeyini azalttığı ve bu açıdan aspirinle sodyum salisilat arasında bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. İlginç olarak aspirin bu etkiyi, siklooksijenazı inhibe ettiği konsantrasyondan çok daha düşük konsantrasyonlarda yapmaktadır.Bu son bulgular, sodyum salisilatın her ne kadar in vitro siklooksijenazı inhibe etme potansiyeli çok düşük ise de in vivo çeşitli mekanizmalarla siklooksijenaz etkinliğini azaltabildiğini göstermektedir.

(iii) İyi bilindiği gibi, prostaglandinler esansiyel yağ asidlerinden oluşmaktadırlar. Sıçanları esansiyel yağ asidi içermeyen diyetle besliyerek, bir anlamda bu hayvanlarda **prostaglandin yetersizliği oluşturmak;** prostaglandinlerin fizyolojik ve patolojik olaylardaki katkısını değerlendirmek için sık başvurulan bir yöntem olmuştur. Bu bağlamda, esansiyel yağ asidi yetersizliğine sokulmuş hayvanlarda çeşitli deneysel inflamasyon modelleri oluşturularak, prostaglandinlerin inflamasyona katkıları değerlendirilmiştir. Bu tür hayvanlarda oluşturulan inflamasyonun erken gelişen **eksüdatif komponenti**, kontrollere

göre anlamlı olarak azalmış, buna karşılık inflamasyonun geç gelişen **proliferatif komponenti** anlamlı olarak artmış bulunmuştur.Bu bulgu da prostaglandinlerin inflamasyonun çeşitli komponentlerinde pro- ve anti-inflamatuvar etki yapabildiklerini, dolayısıyla inflamasyonun **mediyatörü** değil, fakat **modülatörü** olarak değerlendirilmelerinin daha uygun olacağını düşündürmektedir. İlginç olarak aspirinin esansiyel yağ asidi yetersizliğine sokulmuş ve dolayısıyla prostaglandin içermiyen sıçanlarda karragenin injeksiyonuyla oluşturulan **pençe ödeminde,** kontrol grubuyla neredeyse eşdeğer oranda antiinflamatuvar etki göstermesi de bu grup ilaçların etkisinde prostaglandin sentez inhibisyonu dışında başka mekanizmaların katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

(iv) John Vane'in NSAİİ'lerin prostaglandin sentezini inhibe ettiğini gösterdiği klasik deneyinden 2 yıl önce, 1969 yılında, PGE_2'nin romatoid artritin deneysel modeli olarak kabul edilen adjuvan artritte yararlı etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu, **prostaglandinlerin antiinflamatuvar etkilerini** gösteren ilk çalışmadır; daha sonra, çeşitli çalışma grupları tarafından akut, kronik ve immunolojik kaynaklı çeşitli deneysel inflamasyon modellerinde prostaglandinlerin yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Prostaglandinlerin, özellikle kronik ve immunolojik kaynaklı inflamasyonda yararlı etkilerini açıklayabilecek çeşitli immünolojik etkileri bulunmaktadır. Fizyolojik konsantrasyonlarda PGE_1 veya PGE_2, konkanavalin A veya fitohemaglutinin ile uyarılmış periferik kan mononükleer hücre kültürüne ilave edildiği zaman hücre bölünmesini inhibe etmektedir. Bunun ötesinde fizyolojik konsantrasyonlarda PGE_2'nin in vitro olarak mitojene cevap verme, klonal çoğalma, E-roset oluşumu ve lenfosit migrasyonu gibi çeşitli T lenfosit fonksiyonlarını da inhibe ettiği gösterilmiştir. Son zamanlarda inflamasyonun geç döneminde oluşan ve **siklopentenon prostaglandinler** olarak bilinen prostaglandin J_2 prekürsörü prostaglandin D_2 ve 15-deoksi-Δ^{12-14} prostaglandin J_2'nin antiinflamatuvar etki oluşturduğu gösterilmiştir. İlginç olarak NSAİİ'lerin inflamasyonun başlangıç döneminde proinflamatuvar etkileri olan prostaglandin E_2'nin oluşumunu önleyerek **antiinflamatuvar etki** yaptıkları, inflamasyonun geç döneminde ise antiinflamatuvar etkili siklopentenon prostaglandinlerin oluşumunu önleyerek **proinflamatuvar etki** oluşturdukları gösterilmiştir. Araşidonik asidden siklooksijenaz enzimi aracılığıyla çok çeşitli ürünler oluştuğu gözönüne alınırsa, aynı metabolik yolağın uyarılmasıyla birbirine zıt etkilerin oluşması ve bu arada, NSAİİ'lerin hem antiinflamatuvar ve hem de proinflamatuvar etkiler oluşturması çelişkili sayılmaz. Araşidonik asidden sadece siklooksijenaz ürünleri değil, yukarıda değinildiği gibi çeşitli lipoksijenazlar aracılığıyla inflamasyonda önemli etkileri olan lipoksijenaz ürünleri ve lipoksinler, ayrıca sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla çeşitli diğer ürünler oluşmaktadır.

NSAİİ'lerin inflamasyonda rol oynayan diğer olaylara etkileri

İltihap mediyatörü sitokinlerle etkileşme: Aktive edilmiş mononükleer fagositler (monositler) ve makrofajlar; interlökin-1 (İL-1) adı verilen bir grup polipeptid yapılı sitokin salgılarlar. İL-1, T lenfositlerinin poliferasyonunu artırır; ayrıca ateş, fibroblast proliferasyonu, karaciğer hücrelerinden akut faz proteini salgılanması, kondrositler ve fibroblastlar tarafından prostaglandin ve kollajenaz salgılanması ve kıkırdak ve kemik rezorpsiyonunun artması gibi etkiler de oluşturur. Bu maddenin **önemli bir iltihap mediyatörü** olduğu ve romatoid artrit ile diğer inflamatuvar eklem hastalıklarındaki kemik ve kıkırdak yıkılmasından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. İL-1'in İL-1α ve İL-1β diye adlandırılan **iki alt-tipinin olduğu** ve hedef hücrelerin yüzeyinde bu iki farklı alt-tipteki peptidlerin aynı İL-1 reseptörünü etkiledikleri bulunmuştur. Romatoid artritte antiinflamatuvar analjezikler supresor T lenfositlerini stimüle ederek yardım-edici T lenfositlerinin İL-1 salgılamasını suprese ederler.

Aktive edilmiş monositler/makrofajlar ve fibroblastlar İL-1'den başka, **İL-6, koloni stimüle-edici faktör-1 (CSF-1), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve interferon-gama (İFN-γ)** gibi diğer **proinflamatuvar sitokinleri de salgılarlar.** Eklemlerdeki monositler ve kondrositler de İL-1, TNF-α ve İFN-γ tarafından stimüle edilerek interlökin-6 (İL-6) salgılarlar. Romatoid artritli hastalarda sistemik dolaşımda ve hasta eklemlerin sinovyal membranında ve yıkılan eklem dokusunda yüksek konsantrasyonda İL-6 bulunur. Romatoid artritte sinovyal dokuda, **T lenfositlerinin salgıladığı sitokinler olan İL-2, İL-3, İL-4 ve İFN-γ** da bulunur. Bu sitokinler selüler ve hümoral immün reaksiyonları aktive ve amplifiye ederler. Antiinflamatuvar analjeziklerin monositler/makrofajlarda İL-1 ve İL-6 üretimini ve salgılanmasını inhibe etmelerine ilave olarak, İL-1, TNF-α ve İFN-γ tarafından, eklemlerde İL-6 üretiminin artırılması olayı da bu ilaçlar tarafından inhibe edilir. TNF-α kemik ve kıkırdakta ekstraselüler matriksteki metaloproteinazları indükler ve matriksin yıkımına yol açar. Osteoklastlar aracılığı ile yapılan kemik rezorpsiyonunu da artırır. Ayrıca kapiler permeabilitesini bozar ve adezyon molekülleri aracılığı ile gerçekleştirilen lökosit migrasyonunu artırır. Romatoid artritli ve diğer bazı artritli hastalarda yorgunluk duyumsanmasında rol oynadığı sanılmaktadır. TNF-α ekspresyonunun artırıldığı transgenik farelerde insandaki ankilozan spondilartrite benzeyen bir durum oluştuğu gözlemlenmiştir.

PMNL'lerin (polimorfonükleer lökositlerin) çeşitli uyaranlar tarafından aktivasyonunun inhibisyonu: Prostaglandinler, HPETE'ler, HETE'ler, LTB_4 ve tromboksan A_2, polimorfonükleer lökositleri (PMNL'leri) ve monosit/makrofajları aktive ederler ve iltihap odağına çekerler yani **kemotaktik etki** yaparlar. LTB_4, PMNL'ler için en güçlü kemotaktik uyarıcı maddedir. PMNL'ler akut inflamatuvar reaksiyonun oluşmasında rol oynayan en önemli hücrelerdir. Bu hücreler sadece LTB_4 tarafından etkilenmezler; ayrıca, immün komplekslerdeki immünoglobulin G'nin Fc bölgesi, bakteriyel kemoatraktanla-

rın analoğu olan N-formil-metionil-lösil-fenilalanin (fMLP) adlı peptid, kompleman komponenti olan C5a ve lektinler (konkonavalin A gibi) **PMNL aktivasyonunun tetikleyicileri**dir.

Aktive edilen nötrofil lökositler, kan dolaşımından dokuya geçmek için önce postkapiler venüllerin endotel hücrelerine yapışırlar (**heterotipik adezyon**). Aktive edilen lökositler birbirlerine de yapışabilirler (**homotipik adezyon**). Yapışmaya nötrofil lökositlerin ve endotel hücrelerinin yüzeyindeki aşağıdaki değişikler eşlik eder: (i) Lökositlerin yüzeyine sitoplazma içindeki granüllerin translokasyonu sonucu integrin molekülleri konuşlandırılır; daha doğrusu hücre yüzeyinde bulunan ve yapışmayı sağlayan, Ca^{2+}'a bağımlı proteinler olan **"integrinler"**in moleküllerinin sayısı artırılır. Örneğin istirahat halinde lökosit yüzeyinde ortalama 10.000-20.000 integrin bulunurken, aktivasyon sırasında bu sayının 10 kez kadar arttığı bulunmuştur (**integrin "upregulation"u**). (ii) Damar endotel hücrelerinde, lökosit yapışmasına aracılık eden **selektin moleküllerinin** (ELAM-1 yani endoteliyal-lökosit adezyon molekülü-1 ve İCAM-1 yani interselüler adezyon molekülü-1 gibi) sayısı artırılır (**selektin "upregulation"u**). Bu son olay glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. Selektinler fonksiyon bakımından romatoid artritli hastalarda lenfositlerin sinovyal dokuya geçmesini sağlayan ve damar endoteli tarafından yapılan **adresinler**'e benzerler.

Aktive edilen PMNL'ler in vitro ortamda agregasyona uğrarlar. Aynı uyaranlar PMNL'leri in vivo durumda aktive ettikleri zaman bu hücreler önce, yukarıda belirtildiği şekilde, **mikrovaskülatürün çeperine yapışırlar (marjinasyon)**, sonra kısmen agregasyona uğrarlar ve kısmen de iltihaplı alana geçmek üzere damar dışına kaçarlar (**emigrasyon**); bu sırada proteinli eksüda da damar dışına sızar.

PNML'lerin iltihap tetikleyicileri tarafından aktive edilmeleri yapışma yanında, onların fagositoz fonksiyonunu da stimüle eder ve 3 çeşit sitotoksik madde salgılamalarına yol açar. Bu **sitotoksik maddeler** şunlardır: (i) Serbest oksijen radikalleri (bak. 53. Konu), (ii) Lizozomal enzimler ve (iii) Lipoksijenaz ürünleri (bak. s. 963). PMNL'lerde prostaglandin oluşumu, lipoksijenaz ürünleri üretimine göre düşük derecededir.

PMNL'eri aktive eden etkenler, hücre yüzeyinde kendilerine özgü reseptörleri (**Fc reseptörleri** gibi) aktive ederler. Bu reseptörlerin önemli bir bölümünün **fosfolipaz C (fosfoinositidaz) sinyal transdükleme mekanizması ile ilişkili oldukları bulunmuştur. Reseptör ya klasik bir G proteini** (G_q) aracılığı ile veya **düşük molekül ağırlıklı G proteinlerinden biri (rap-1)** aracılığı ile fosfoinozitidazı aktive eder, ve membran fosfolipidlerinden fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat'ın (PIP_2'nin) hidrolizine yol açar. Bunun sonucu sitoplazma içinde inozitol trifosfat (IP_3) ve diasilgliserol (DAG) oluşur. İlk ikinci ulak (IP_3) hücre içi serbest Ca^{2+} düzeyini yükselterek ve ikincisi protein kinaz C üzerinden fosforilasyon reaksiyonlarına neden olarak PMNL'lerin aktivasyonuna eşlik eden ve daha önce belirtilen olayları tetikler. G_q'nin aktiviteden sorumlu alt-birimi olan α alt-biriminin ve rap-1'in, istirahat halindeki PMNL'lerde hücre içindeki özgül granüllerde bulunduğu ve aktivasyon sırasında sitoplazma membranına geçtikleri (translokasyon olayı) saptanmıştır.

Antiinflamatuvar analjeziklerin hepsi, iltihaba yol açan etkenler tarafından nötrofil lökositlerin aktive edilmesini ve ona eşlik eden olayları doza bağımlı bir şekilde önlerler, oluşmuşsa inhibe ederler. Bu ilaçlar **planar nitelikte anyonik maddeler**dir. Bu nedenle; hücrenin iki lipid tabakasından oluşan sitoplazma membranı içine girerler. Orada, proinflamatuvar uyaranların PMNL'leri aktive etmelerinde sinyal transkdükleme görevi yapan G_q proteini'nin ve rap-1'in, (Yukarıdaki paragraf çıkarılırsa, „rap_1" ifadesinin de çıkarılması gerekir). normal aktivatörleri olan GTP ile uyarılmasını engelledikleri bulunmuştur. PMNL aktivasyonunun ve onun yol açtığı iltihap belirtilerinin aspirin ve benzeri ilaçlarla antagonize edilmesinin moleküler temeli bir hipoteze göre bu şekilde açıklanmaktadır (Weissman, 1991). Sözkonusu ilaçlar lökositlerde integrinlerin upregulation'unu da önlerler ve PMNL'lerin yapışkanlığını azaltırlar.

Aktif oksijen radikalleri ile etkileşme: İltihap belirtilerinin oluşmasında prostaglandin varsayımını tamamlayan bu yeni görüşü destekleyen deneysel bulgular son zamanlarda yayınlanmıştır. Buna göre araşidonik asidin siklik endoperoksidler olan PGG_2'nin PGH_2'ye dönüşümü sırasında ve ayrıca araşidonik asidden lipoksijenaz aracılığı ile lipid peroksidler oluşurken, **aktif oksijen radikalleri** olan superoksid ($O_2^{-}\cdot$) anyonu ve serbest hidroksil ('OH) radikali oluşur. Fazla sitotoksik olan bu bileşikler iltihap olayının meydana gelmesine katkıda bulunurlar. Gerçekte aktif oksijen radikalleri hücrelerde normal durumda da oluşurlar; fakat süperoksid dismutaz ve benzeri enzimlerle hemen inaktive edilirler. Bunların oksijen toksisitesi sırasındaki aşırı oluşumlarına 53. Konuda değinilmiştir. (bak. Şekil 53.2). İltihaplı dokuda, özellikle PMNL'ler ve makrofajlar tarafından aşırı derecede ve kontrolsuz bir şekilde aktif oksijen radikali üretilir. Bunun bir nedeni, iltihabı oluşturan stimulusun, anılan hücrelerde heksoz monofosfat şantını aktive ederek non-mitokondriyel enerji üretimini artırmasıdır.

Sodyum salisilat, indometasin, fenilbutazon, sulindak, diklofenak, meklofenamat ve azapropazon'un antiinflamatuvar etkilerinin kısmen, iltihaplı dokuda aktif oksijen radikallerinin oluşmasını inhibe etmeleri ile ve/veya oluşanları bağlayıp inaktive etmeleri ile ilişki gösterdiği saptanmıştır. Aktif oksijen radikallerini inaktive eden superoksid dismutaz enzimi preparatları (Orgetein gibi), romatoid artritli hastalarda intraartiküler veya

parenteral verilerek tedavi edici ilaç olarak halen denenmektedir; alınan sonuçlar olumlu gözükmektedir.

Lizozom membranının stabilizasyonu: Romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvıda ve kıkırdakların yüzeyinde bol miktarda PMNL'ler toplanırlar; bunlar PG'ler, LT'ler ve aktif oksijen radikallerinden başka, çeşitli **proteolitik lizozomal enzimleri** (lizozim, myloperoksidaz, kollajenaz, elestaz, proteoglikanaz ve kathepsinler gibi) salıverirler, Bu enzimler pro-inflamatuvar etkinlik gösterdikten başka kollajenin ve muhtemelen periartiküler kemiğin yıkımına neden olurlar. Antiinflamatuvar ilaçların çoğu lizozomların membranlarını yüksek konsantrasyonlarda stabilize edebilirler ve böylece pro-inflamatuvar etkinlik gösteren lizozomal enzimlerin salıverilmesini inhibe edebilirler. Öte yandan bu ilaçların sentezini inhibe ettikleri PGE'lerin, PMNL'lerde siklik AMP düzeyini artırmak suretiyle, bu hücrelerin lizozomal enzim salıvermelerini inhibe edebilecekleri de ileri sürülmüştür; henüz tartışmalı olmakla beraber PGF'ler anılan hücrelerde siklik GMP düzeyini artırarak aksi yönde etki yaparlar.

Belirtilen duruma göre, sözkonusu ilaçların lizozomal membran üzerindeki etkileri konusunda çelişkili gözlemler vardır. Ancak antiinflamatuvar altın bileşikleri gibi makrofajların lizozomlarında biriken ilaçların, hiç olmazsa kısmen lizozomal enzimlerin salıverilmesini inhibe etmek suretiyle etki yapmaları mümkündür. Kanda dolaşan antiproteazlar olan α_1-antitripsin ve α_2-makroglobulin sinovyal sıvıya geçebilmeleri nedeniyle sözkonusu yıkıcı enzimleri nötralize edebilirler; ancak bunların kıkırdak dokusu içine geçmeleri mümkün değildir.

Antiinflamatuvar ilaçların, α_1-antitripsin, α_2-makroglobulin, serum β_1-protein inhibitörleri ve benzerleri gibi antiinflamatuvar plazma proteinlerini bağlanma yerlerinden sökerek serbest (aktif) duruma getirdikleri ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak şurası bir kez daha vurgulanmalıdır ki akut veya kronik olsun iltihap olayı kompleks bir olaydır. Prostaglandin, prostasiklin ve diğer eikozanoidler bu olayda önemli ve kısmen çelişkili gibi gözüken roller oynarlar. Ancak iltihap oluşumunda onlardan başka, bilinen ve belki de henüz bilinmiyen **diğer endojen maddeler**in de önemli katkısı vardır. Antiinflamatuvar ilaçların etkisini kapsamlı bir şekilde bir tek varsayımla açıklamak mümkün değildir.

Ayrıca asetaminofen veya metamizol (dipiron) gibi siklooksijenaz inhibitörü etkinliği çok düşük olan ilaçların santral etkileriyle analjezik etki yaptıklarının kanıtlanması, siklooksijenazla ilişkili olmayan bir santral mekanizma ile de sözkonusu ilaçların bir kısmının analjezik etki yapabileceğini gösterir. Asetaminofen'in antinoseseptif etkisinin ve ona eşlik eden beyin serotonin düzeyindeki artmanın opioid antagonisti nalokson ile önlendiği bulunmuştur. Bu durum sözkonusu antinosiseptif etkide beyin serotonin ve opioid peptid sistemlerinin rol oynadığını düşündürmektedir (Pini ve diğ., 1997).

Antiinflamatuvar etkinliği artıran fizikokimyasal özellikleri: Bazı ilaçların in vitro olarak prostaglandin sentezini zayıf inhibe etmelerine rağmen in vivo olarak güçlü antiinflamatuvar etki yapmaları onların iltihaplı dokunun asidik ortamında fazla toplanmaları ile farmakokinetik yönden açıklanabilir. Antiinflamatuvar analjeziklerin hemen hemen hepsi ve ön-ilaç olan bazılarının aktif metabolitleri, pK_a değeri 3 ile 5 arasında olan zayıf asidik maddelerdir. Bu tür ilaçlar daha az iyonize oldukları asidik ortamdan kolayca hücre içine girerler ve nisbeten bazik olan hücre içinde, iyon tuzağı mekanizması (bak. 4. Konu) ile konsantre olurlar. Bu nedenle bu ilaçların iltihap dokusundaki hücrelerde, mide pariyetal hücrelerinde ve böbreğin medullasındaki hücrelerde konsantre oldukları, otoradyografik yöntemle gösterilmiştir. İlk yerde konsantre olmaları terapötik etkileri ile, son iki yerde toplanmaları ise gastrik ve renal yan tesirleri ile ilişki gösterir.

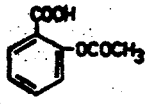
SINIFLANDIRMA

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar kimyasal yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar: 1. Salisilatlar, 2- Para-aminofenol türevleri, 3. Pirazolon türevleri, 4. Profenler (fenilpropionik asid türevleri), 5. Fenilasetik asid türevleri, 6. İndolasetik asid türevleri, 7. Fenamik asid türevleri, 8. Oksikamlar, 9. COX-2 inhibitörleri. İkinci gruptaki ilaçların diğerlerinden farklı olarak, antiinflamatuvar etkileri yoktur; bu etkiye eşlik eden bir yan tesir olan mide mukozasını bozucu etki de göstermezler. Diğer, sekiz gruptaki ilaçların her birinde antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiler üçlü takım halinde bulunur. İleride ilaç gruplarından sonra non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların **klinik farmakolojisine** değinilmiştir. Sadece **romatoid artrite karşı kullanılan** ve diğer inflamatuvar hastalıklarda genellikle etkili olmayan bir dizi ilaç ile **gut tedavisinde kullanılan** ilaçlar bu konunun sonuna konulmuşlardır.

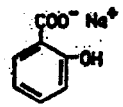
1. SALİSİLATLAR

Aspirin ve Sodyum Salisilat

Aspirin, NSAİİ'ler içinde en fazla kullanılanı, ve en ucuz olanıdır. Sadece ("Genellikle" demek, daha doğru olur) ağız yolundan alınır; parenteral pek kullanılmaz. Bir yüzyıldan beri kullanılmakta ve analjezik antiinflamatuvar ilaç olarak değerini korumaktadır. Toksisitesi görece düşük bir ilaçtır. Antipiretik etkisi de vardır. bu etkilerin hepsini, ana bileşik olan sodyum salisilat in vivo yaklaşık aspirin kadar güçlü bir şekilde gösterir. COX-1 ve COX-2 molekülünde, substrat araşidonik asidin içine girerek bağlandığı kanal çeperindeki bir amino asid rezidüsünü asetilleyerek bu enzimleri irreversibl inhibe eder; diğer NSAİİ'ler reversibl inhibisyon yapar.



Aspirin



Sodyum salisilat

Deneysel olarak oluşturulan iltihap modellerinde aspirin ve sodyum salisilat, prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan sentezini inhibe ederler. Aspirinle tedavi edilen romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvıda prostaglandin düzeyi düşer. İn vitro deneylerde aspirinin COX-1'i inhibe etme gücü salisilatınkinden yaklaşık 10 kez fazla olduğu halde, iltihap olaylarında rol oynayan COX-2'yi inhibe etme gücü ancak 3 kez daha fazladır. Bu durum, salisilatın aspirine göre oldukça düşük antitrombositik etki yaptığı halde ona yakın derecede analjezik ve antiinflamatuvar etkinlik göstermesini açıklayabilir. Her iki madde de COX-1'i, COX-2'ye göre daha güçlü inhibe eder. İn vivo koşullarda sodyum salisilatın vücutta kısmen asetillenmesi, onun siklooksijenazı asetillenmeyerek daha güçlü bir biçimde inhibe edebilmesine olanak verebilir.

İnsanda doğum-sonu ağrılarına karşı 600 mg aspirin'in ağızdan verilen 30 mg kodein ile eşit-analjezik (eki-analjezik) etki gösterdiği saptanmıştır. Aspirin ve sodyum salisilat romatik ateş olgularında artrite karşı güçlü etkinlik gösterirler; kardit oluşmasını önleyemezler, fakat oluşmuşsa gelişmesini kontrol altına alabilirler.

Aspirin trombositlerin siklooksijenaz sistemini, bu enzimi asetillemek suretiyle irreversibl olarak selektif ve güçlü bir şekilde bloke eder. Bu **antitrombositik (antiagregant) etkisi** düşük dozlarda oluşur; bu etki trombositlerin siklooksijenazının kovalent asetillenmesi nedeniyle trombositin yaşam süresi kadar (ortalama 9 gün) devam eder (bak. 45. Konu). Çeşitli incelemeler sodyum salisilatın antiagregant etki göstermediğini ve ayrıca aspirin'in antiagregant etkisini azaltabileceğini ortaya koymuştur. Diğer antiinflamatuvar analjezikler trombosit siklooksijenaz'ını (COX-1'i) reversibl olarak inhibe ederler ve geçici bir süre, zayıf ve klinik bakımdan yetersiz antiagregant etki yaparlar. Bu nedenle, bu ilaçları almakta olan hastalarda antitrombositik tedavi de gerekiyorsa düşük doz aspirin veya başka bir antitrombositik verilmelidir. Bu NSAİİ'ler aspirinden önceki 2 saat içinde verilirlerse onun COX-1'i irreversibl bloke etmesini önleyebilirler. Bunlar aspirinden önce değil en az 2 saat sonra verilmelidirler.

Aspirin'in yukarıda belirtilen **üç spesifik etkisi dışında kalan etkileri**ne yan tesirleri arasında değinilmiştir (bak. s. 968).

Farmakokinetiği

Aspirin'in farmakokinetiği etraflı bir şekilde incelenmiştir. Mide suyunun asid ortamında daha ziyade nonionize durumda olduğundan mideden absorbe olabilir. Bundan dolayı ilaç alındıktan 20 dakika gibi kısa bir süre sonra kandaki düzeyi, minimum etkin düzeyin üstüne çıkar ve analjezik etki başlar. Absorpsiyon ince barsakta devam eder. Sodyum salisilat aspirinden daha hızlı bir şekilde absorbe edilir ve eşit dozdaki aspirine göre kanda daha yüksek bir düzey oluşturur. **Tamponlu aspirin tabletleri** antasid kalsiyum, magnezyum veya aluminyum bileşiği ve/veya sodyum bikarbonat içerirler. Bu maddeler, mide ve barsakta tabletin disintegrasyonu sonucu meydana gelen partiküller çevresindeki sıvı tabakasının (difüzyon tabakasının) pH'sini yükselttiklerinden aspirin'in dissolüsyonunu hızlandırırlar, mide suyu pH'sinde belirgin bir global değişiklik yapmadıklarından absorpsiyon hızını azaltamazlar. Bu şekilde kombine tabletler halinde verildiğinde aspirin'in absorpsiyon hızı aşağı yukarı iki kez artar ve etkisi daha çabuk başlar; diğer bir avantajı, aspirin'in mide mukozası üzerindeki irritan etkisinin ve buna bağlı gastrik yan tesir insidensinin biraz azaltılmış olmasıdır. Aspirin karaciğer ve kanda, salisilata hidroliz edilir. İlacın alınışından 1-2 saat sonra plazmada ancak % 25 oranında hidroliz edilmeden kalır. Salisilat, aspirin'e göre daha yüksek bir oranda (% 80) plazma proteinlerine bağlanır. Ağız yolundan 0.6 g dozunda alınan aspirin'in kanda maksimum 4 mg/dl'lik bir konsantrasyon sağlayabildiği saptanmıştır. Aspirinin letal dozunu teşkil eden 20 g'lık bir doz ağızdan alındığında plazma düzeyi 50 mg/dl olur. Bu ilaç ekstraselüler sıvı kompartmanında oldukça homojen bir şekilde dağılır; kas, eklemler veya kalpte normal durumda birikme göstermez.

Aspirinden'den vücutta oluşan veya sodyum salisilat şeklinde dışardan verilen salisilatın eliminasyonu **doza-bağımlı kinetik** gösterir. Ufak dozlarda verildiğinde karaciğerde % 80 oranında, glisin ile birleşmek suretiyle salisilürik aside dönüşür ve böbreklerden bu şekilde itrah edilir. Az bir kısmı glüküronat konjügatına ve daha az bir kısmı da gentizik asid'e (dihidroksibenzoik aside) dönüştürülür. Çok az bir kısmı serbest salisilat şeklinde itrah edilir. Yüksek dozda aspirin veya salisilat verildiğinde enzimatik mekanizmalar doyurulmuş olduğu için sıfır derece kinetiğine göre sabit hızda metabolize edilir; bu nedenle salisilatın büyük kısmı idrarda değişmemiş salisilat şeklinde çıkar. Ağızdan 300 mg dozunda verildiğinde eliminasyon yarılanma ömrü 3 saat kadar olduğu halde 10 g dozunda alındığında bu süre 19 saate çıkar. Birlikte fazla miktarda sodyum bikarbonat alınması veya fazla miktarda bikarbonat içeren efervesan tabletlerin kullanılması sonucu idrar kalevileşeceğinden salisilat klerensi artar ve plazmadaki düzeyi düşer.

Kullanış

Aspirin: Aspirin ağız yolundan genellikle tablet şeklinde verilir. **Ağrı kesmek için** mutad olarak 0.5-0.75 g

dozunda alınır; daha yüksek miktarda alınmasının daha fazla bir analjezi yapmadığını belirten kaynaklar varsa da DSÖ'nün bir yayınında migren ağrısına karşı başlangıçta 1200 mg'a kadar verilebileceği yazılıdır (Anonim, 1994a). Belirtilen dozlar, gerektiğinde 4-6 saatte bir tekrarlanır. Analjezik olarak kullanılışta günlük maksimal dozu, 4 g sınırı geçilmemelidir. Antitrombositik etkisi nedeniyle çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavi ve profilaksisinde kullanılmasına 45. Konuda değinilmiştir; bu indikasyonda günde veya gün aşırı genellikle 80-325 mg gibi küçük dozda kullanılır; bu dozda antiinflamatuvar etki gösteremez. Bu dozda bile hemorajik inme dahil hemorajik olay insidensini, az da olsa, artırır.

Erişkin tipi **romatoid artrit** olgularında en çabuk etkili ve en ucuz ilaç aspirindir. Olguların % 90'ında ağrıyı ve eklemlerdeki hareket kısıtlanmasını düzeltebilir. Günde 3.5-5.5 g dozunda verilir; bu doz 4 veya 5'e bölünerek uygulanır. Juvenil romatoid artritin bütün tiplerinde, 25 kg veya daha ufak olan çocuklarda günlük doz 100 mg/kg'dır; 25 kg'dan yukarı olan çocuklarda günde 2.5-3.5 g dozunda verilir. Kanser ağrısına karşı kullanılmasına 64. Konuda değinilmiştir.

Romatik ateşli olgularda, konjestif kalp yetmezliği yapacak derecede ağır bir kardit durumu yoksa, sadece salisilat kullanılır ve salisilemi 25-35 mg/dl arasında tutulacak şekilde ilacın dozu ayarlanır. Genellikle günde 5-8 gram aspirin verilmesi yeterli olmaktadır; bu doz 4-6'ya bölünerek uygun intervallerle verilir. Çocuklarda tedaviye günde 100-125 mg/kg dozu ile başlanır; bu dozda bir haftayı aşmamak üzere verilir. Dozun yeterli olması koşuluyla 48 saat içinde hastalığın eklem ve genel belirtilerinde düzelme başlar. Doz daha sonra, giderek günde 60 mg/kg'a düşürülür ve bu düzeyde yeterli bir süre verilir. Plazma salisilat düzeyini izleme olanağı yoksa, aspirin ototoksisite (iç kulakla ilgili toksisite) gibi intoksikasyonun erken işaretlerini oluşturacak kadar yüksek dozda verilir. Ancak bazen intoksikasyonun, bu ön belirtiler oluşmaksızın ortaya çıkabileceği hatırda tutulmalıdır.

Romatik ateş olgularında kardit varsa ve belirtileri 4 günlük salisilat tedavisi ile kontrol altına alınamamışsa glukokortikoid tedavisine geçilir. Konjestif kalp yetmezliği gelişen olgularda da bu son ilaçla tedavi yapılır.

Aspirin **radyasyona bağlı diyare**nin tedavisinde de kullanılabilir. Bu indikasyondaki terapötik etkinliğinin barsakta prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. Besin alerjisine bağlı diyarede de yararlı olabilir. Aspirin son zamanlarda katarakt gelişmesini önlemek amacıyla kullanılmaya başlanılmıştır; bu indikasyonda vücut sıvılarında triptofan düzeyini düşürerek etkili olduğu ileri sürülmüştür. Aspirinin diğer kullanılış yerleri NSAİİ'lerin klinik farmakolojisi bağlamında ileride sunulmuştur. (bak. s. 987)

1995'te yayımlanan bir retrospektif incelemede düşük dozda uzun süre aspirin kullananlarda **kolonda poliposis ve kolorektal kanser** meydana gelmesi riskinin önemli ölçüde azaldığı ve bu bakımdan maksimum etkinin haftada toplam 4-6 tablet alanlarda görüldüğü saptanmıştır.(Giovannuchi ve diğ.,1995) Bu etkinin nedeni tam olarak bilinmez. Ancak, insanda adenokarsinom dokusunda COX-2 ekspresyonunun belirgin derecede arttığı görülmüştür. COX-2 üretiminin özofagus, mide ve pankreas kanserinde de arttığı bulunmuştur. Ayrıca COX-2 ürünü eikozanoidlerin kanser hücresinin apoptozis hızını azalttığı deneysel çalışmalarda gözlemlenmiştir. COX-2 inhibitörlerinin apoptozisi hızlandırarak kanser gelişmesini önledikleri ileri sürülmüştür.NSAİİ'lerin antianjiojenik etkisinin de sözkonusu etkiye katkısı olabilir.

NSAİİ'leri uzun süre olan alan hastalarda **Alzheimer hastalığı** gelişmesi riskinin azaldığı ve NSAİİ alımı ile Alzheimer başlaması ve ağırlığı arasında ters orantı bulunduğu saptanmıştır. Bu etkinin mekanizması da tam olarak bilinmemektedir.

Sodyum salisilat: Barsak-kaplamalı tabletler şeklinde kullanılır. Bu şekilde, mide-barsak kanalından absorpsiyonu geç olduğu için çabuk tesir istenilen **akut ağrılı durumlarda tercih edilmez.** Romatik ateşte sodyum salisilat, aspirin için belirtilen dozlarda kullanılır. Bazı kliniklerde doz günde 10-12 g'a kadar çıkarılmaktadır. Sodyum salisilatın i.v. verilmeye özgü injeksiyonluk solüsyonları da vardır. Barsak kaplamalı tablet şeklide verilen salisilatın ve aspirinin gastrik yan tesirleri, tamponlanmış aspirin tabletlerininkinden bile hafif olur.

Salisilik asid: Solüsyon veya pomad şeklinde lokal kullanılır. Cilt üzerindeki uygulama yerinden absorbe edilebilir. Bu şekilde, zehirlenmeye neden olabilir. **Metilsalisilat** kontrirritan olarak cilde sürülmek suretiyle kullanılabilir. O da citten absorbe edilir ve salisilik asidden daha toksiktir. **Fenilsalisilat** güneş yanığını önlemek için pomad şeklinde kullanılır.

Mesalazin (5-Aminosalisilat) ve benzerleri: İdiyopatik inflamatuvar kalın barsak hastalıklarında ağızdan ve rektal kullanılır (bak. 37. Konu).

SALİSİLATLARIN ÖZEL VE DİĞER ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLARLA ORTAK YAN TESİRLERİ

Salisilatların **bazı yan tesirleri kendilerine özgüdür;** fakat gastrointestinal ve renal yan tesirler ve hemostaz ve yara nedbeleşmesi ile ilgili yan tesirler kural olarak **bütün non-steroidal antiinflamatuvar analjeziklerde vardır.** Bu nedenle aşağıdaki yan tesirlerden bazıları **bütün bu ilaçları kapsayacak şekilde sunulmuştur.**

1. Gastrointestinal kanal irritasyonu, kanaması ve ülserojenik etki:

Salisilatlar ve diğer antiinflamatuvar analjezikler, başta mideninki olmak üzere, gastrointestinal mukozayı tahriş ederler ve çeşitli lezyonlara neden olurlar. Mide mukozasında epitel dökülmesi ve yüzeyel peteşiler yaparlar ve mideden gizli kan kaybını artırırlar. Bu akut mukoza zedelenmesi belirtileri, tedavinin 1. veya 2. haftası içinde ortaya çıkabilir. Tedavi uzarsa ülser ve ona bağlı kanamalar meydana gelir; bunlar genellikle tedavi-

nin ilk 3 ayından sonra ortaya çıkarlar. A.B.D.'de 15 milyon kadar kişinin kronik olarak NSAİİ kullandığı ve kronik kullananların % 20 kadarında ülser oluşacağı kestirilmiştir (Fries ve diğ., 1990). Sözkonusu ilaçların yaptığı mukoza lezyonlarının tümüne, **"analjezik (veya NSAİİ) gastroenteropatisi"** adı verilir. Özellikle enterohepatik siklusa giren indometasin gibi NSAİİ'ler ince barsağın yukarı kısmında da mukoza lezyonu ve uzun süre kullanılıyorlarsa ülser ve kanama yapabilirler. Antiinflamatuvar analjezikler, daha seyrek olarak ince barsağın yukarı kısmında da mukoza lezyonu ve uzun süre kullanılıyorlarsa ülser ve kanama yapabilirler. (Son cümlenin yerine bir önceki cümle gelmeli). Eritrositleri radyoaktif krom ile işaretlemek suretiyle yapılan incelemelerde ufak dozda alınan aspirin'in bile mideden gizli kanamalara neden olduğu ve günde 1-3 gram aspirin alan normal deneklerin % 50-70'inde günde 2-6 ml miktarında gizli kanama meydana geldiği saptanmıştır. Aktif ülseri olan hastalarda aspirin'in kısa süre kullanılışı bile ülseri depreştirir (kötüleştirir) ve masif kanamaya neden olabilir.

Aspirin ve benzeri antiinflamatuvar ilaçların yaptığı **ülser**, peptik ülser hastalığından farklı olarak, **sıklıkla midede olur** ve olguların sadece % 10-25'inde duodenumda meydana gelir. Yaşlılarda ve özellikle kadınlarda daha sık görülür. Daha önce geçirilmiş peptik ülser veya gastrointestinal kanama öyküsü, dozun artması ve kullanma süresinin uzaması, birden fazla NSAİİ kullanılması, diğer ülserojenik ilaçların (glukokortikoidler, mukozit yapan kanser ilaçları ve kolşisin gibi) veya oral antikoagülanların birlikte alınması, fazla alkol alımı, sigara tiryakiliği, genel durumun bozuk olması **ilaca-bağlı ülser riskini artırır**. İlginç olarak bu tür ülser olgularının yarıdan fazlası semptom vermez ve olguların büyük bir bölümünde, ülser bulunduğunu gösteren ilk belirti kanama veya perforasyon olur. 3-6 ay düzenli NSAİİ alanlarda, semptomatik ülser, büyük kanama ve perforasyon insidensi % 1 olarak kestirilmiştir. Bir yıl düzenli alanlarda insidens % 2-4'e çıkar.

Aspirinin ve diğer NSAİİ'lerin mide mukozasını bozması ve bu arada PGI_2 ve PGE_2 sentezini inhibe ederek bu koruyucu faktörlerin düzeyini ve mide mukozasında kan akımını azaltmaları mukoza ile direkt temasları halinde daha fazla olmaktadır. Deneysel olarak insana i.v. verilen veya barsak kaplamalı tablet şeklinde verilen aspirin mide mukozası üzerinde minimum derecede bozukluk yapar. Yemeklerle birlikte alınması ve bol su (en az bir bardak dolusu su) ile alınması, mide tahrişini azaltır. Tamponlanmış aspirin tabletinin mide mukozası üzerindeki toksik etkisi aspirininkinden çok farklı değildir. Yukarıda mide için belirtilen lezyonlar ve olaylar daha seyrek olarak ince barsağın üst kısmında da ortaya çıkabilir.

Gastrointestinal yan tesir oluşturma potansiyeli bakımından halen etraflı incelenmiş olan NSAİİ'ler **üç kategoriye ayrılırlar** : (i) Ketorolak, indometasin, azapropazon, piroksikam ve tolmetin en riskli olanlardır, (ii) aspirin, naproksen, fenoprofen ve sulindak ortada yer alırlar ve (iii) ibuprofen, diklofenak, etodolak ve diflunisal daha az ve genellikle hafif gastrointestinal yan tesir yapar.

Aspirin ve benzeri ilaçlar aktif ülseri olan hastalarda kontrindikedir. Alkollü içkilerle birlikte alınmaları halinde bu ilaçların sözkonusu yan tesirleri yapma olasılıkları ve lezyonnun derecesi artar.

Aspirin ve sodyum salisilat yaptıkları tahriş nedeniyle, bulantı, kusma, epigastriyumda şişkinlik duyumsama ve dispepsiye de neden olurlar. Yüksek dozda salisilat alındığında bulantı ve kusma kısmen „chemoreceptor trigger zone"'un stimülasyonuna bağlıdır.

Antiinflamatuvar ilaçların sindirim kanalı üzerindeki zararlı etkisi mide ve duodenuma kısıtlı kalmaz; bu ilaçlar ince ve kalın barsağı da bozabilirler. Ancak bu kısımlarda yaptıkları ülser, kanama ve kolit insidensi, gastroduodenal lezyonlarınkine göre çok daha düşüktür. Kolon divertükülü olan veya inflamatuvar kolitli hastalar bu ilaçların ülser yapıcı etkisine özellikle duyarlıdırlar; bu ilaçlar divertikül perforasyonu yapabilirler. Uzun süren antiinflamatuvar analjezik tedavisinin ince barsakta diyafram benzeri, iltihaba- bağlı ve ülserli mültipl daralmalar yaptığı son zamanlarda saptanmıştır.

NSAİİ'lerin gastrointestinal yan tesirlerini önlemek ve tedavi için yaklaşımlar: NSAİİ'lerin çeşitli yan etkileri arasında gastroenteropatik olumsuz etkileri, tedavide en fazla sorun yaratan ve zaman zaman tedavi protokollerinin değiştirilmesine neden olabilen yan tesirlerdir. Bunları önlemek ve oluşmuşsa tedavi etmek için çeşitli yaklaşımlar gündeme gelmiştir.Bu amaçla; NSAİİ'lerin barsak kaplamalı şekilleri ve nabumeton gibi absorpsiyondan sonra karaciğerde aktif metabolitine dönüşerek etkili olan NSAİİ'ler kullanılmıştır. Ayrıca, NSAİİ'lerle birlikte histamin H_2- reseptör antagonistlerini, sukralfatı, proton pompası inhibitörlerini ve oral etkili metilli bir prostaglandin E_1 analoğu olan misoprostolu kullanmak yaklaşımları bulunmaktadır. Bu ilaçların bazılarının profilaktik, bazılarının ise terapötik etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca bazıları gastrik ülserasyonlarda etkiliyken, bazıları duedenal ülserasyonda etkili olmakta, bazıları ise her iki endikasyonda da kullanılabilmektedir. Sukralfatın NSAİİ'lere bağlı gastrointestinal semptomları azalttığı gösterilmiştir.Mide lezyonlarına pek etkili değildir; duodenum lezyonlarını düzeltir. H_2-reseptör antagonistleri ve özellikle ranitidin bu bakımdan büyük ölçüde incelenmiştir; bunlar da en fazla duodenum lezyonlarını önlerler, mide mukozası hasarına karşı daha az başarılıdırlar.Mizoprostol, birlikte verilen NSAİİ'lerin yapacağı mide ülserini etkili şekilde önler; bu bakımdan sukralfata ve ranitidin'e üstün bulunmuştur. Pompa inhibitörlerinin etkililiği, H_2 reseptör blokörlerininkine benzer.

Yeni bir gelişme mide-barsak mukozasını koruyan COX-1'e dokunmadan selektif veya spesifik olarak COX-2 izoformunu bloke eden COX-2 inhibitörlerinin kullanıma girmesi olmuştur (bak. s. 982). Son zamanlarda preklinik çalışmaları yapılan ve nitrik oksid (NO) ile çeşitli NSAİİ'lerin kombinasyonundan oluşan NO'lu NSAİİ'lerin geliştirilmesine çalışılmaktadır (bak. s.983).

2. Kan ve hemostaz: Aspirin ufak dozda alındığında daha önce belirtildiği şekilde, trombositlerin agregasyonunu inhibe eder ve kanama zamanını (süresini) uzatır. Heparin'in ve oral antikoagülanların antikoagülan etkisini potansiyalize eder. Yüksek dozda verildiğinde karaciğerde protrombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin (faktör VII, IX ve X ve fibrinojenin) sentezini doza bağımlı bir şekilde azaltır ve bu azalma K vitamini ile tersine çevrilebilir; protrombin zamanını ve koagülasyon zamanını uzatır. K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı veya konjenital pıhtılaşma bozukluğu olanlarda aspirin kullanılmasından sakınmak gerekir. Oral antikoagülanlarla tedavi edilenlerde aspirin dikkatli bir şekilde ve antikoagülanın dozunu yeniden ayarlamak suretiyle kullanılmalıdır. Fibrinojen düzeyini düşürmesi nedeniyle, romatoid artrit, romatik ateş ve benzeri durumlarda yükselmiş olan eritrosit sedimentasyon hızı aspirin tedavisi ile düşürülür. Kronik aspirin alanlarda postoperatif kanamayı önlemek için aspirinin elektif bir ameliyattan bir hafta önce kesilmesi gerekir.

Antiinflamatuvar etkili bütün analjezikler antitrombositik etkileri nedeniyle hemostazı yavaşlatırlar ve kanama süresini uzatırlar. Ancak uzama aşırı derecede olmaz ve genellikle, sağlıklı kontrol bireylerdeki kanama zamanı aralığının ötesine değil, üst kısmına kayma olur ve normal aralığın üst sınırını geçmez. Şurası da belirtilmelidir ki artma fazla olmasa da, perioperatif olarak verilen antiinflamatuvar analjezikler ameliyat yerinden kan sızması olasılığını artırırlar.

Aspirin ve sodyum salisilat günde 900-2400 mg dozunda verildiklerinde **kanın fibrinolitik etkinliğini** doza bağımlı bir şekilde artırırlar; bu trombolitik etkinin kaynağı, trombus içindeki polimorfonükleer lökositlerin fibrinolitik etkinliğinin adıgeçen ilaçlar tarafından aktivasyonudur.

3. Alerjik reaksiyonlar: Aspirin alanlarda seyrek olarak alerjik reaksiyon gelişir. Bunun başlıca iki tipi vardır. Birinci tipi astma nöbeti şeklinde olur ve daha ziyade bronşiyal astma, vazomotor rinit ve burun polipozisi bulunan hastalarda ortaya çıkar. (bak. 52. Konuda) Bu tip astma literatürde „Aspirine Duyarlı Astma" olarak bilinmesine karşın, prostaglandin sentezini inhibe eden diğer NSAİİ'lerle de oluşmaktadır. Bu tip astması olan hastalarda, siklooksijenaz inhibisyonundan sonra, mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, düzeyleri artan sisteinil lökotrienler sorumlu tutulmaktadır. Bu hastaların idrarlarında ve periferik kan lökositlerinde aspirin alınmasından sonra sisteinil lökotrienlerin arttığı gösterilmiştir. Diğer tipi ürtiker veya anjiyoödem şeklinde olur.

4. Solunum: Salisilatlar terapötik dozlarda alındıklarında solunum merkezini hafif stimüle ederler, solunum sayısını ve daha az derecede olmak üzere ventilasyon hacmini artırırlar. Arteriyel kanda $PaCO_2$'de azalma yapmazlar, çünkü bu ilaçların kenetsizleme (uncoupling) yapması nedeniyle vücutta, O_2 tüketimi artar ve böylece karbon dioksid oluşumunun artması $PaCO_2$'nin azalmasını önler. Fakat solunum merkezini deprese eden bir ilaç verilirse (barbitüratlar gibi), sonuncu etki egemen duruma geçer ve respiratuvar asidoz gelişebilir. İnsanda plazma 30-35 mg/dl gibi toksisite sınırındaki salisilat düzeyinde, solunum merkezi stimülasyonu belirgindir (bu düzeye romatik ateş tedavisinde çıkılabilir) ve solunumun dakika hacmi artmıştır; Kussmaul tipi solunuma benzeyen hızlı ve derin bir solunum vardır. Alveoler havada ve arteriyel kanda P_{CO2} düşmüş olup belirgin bir alkaloz gelişmiştir. Bunu kompanse etmek için idrarla HCO_3^- ve onunla birlikte Na^+, K^+ ve su kaybı artar. Salisilat düzeyi daha da yükselirse (50 mg/dl gibi), solunum merkezi ve vazomotor merkez deprese edilir. Asidoz, damarlarda dilatasyon ve dolaşım kolapsı meydana gelir. Asidoz kısmen respiratuvar nitelikte ve kısmen de, salisilatlar ve onların asid metabolitlerinin birikmesi nedeniyle, metabolik niteliktedir. Bu sırada hücre potasyumunun mobilizasyonu sonucu hiperkalemi ortaya çıkabilir.

5. Kardiyovasküler sistem: Salisilatların kalp ve damarlar üzerine klinikte erişilen yüksek konsantrasyonlarda bile direkt bir etkisi yoktur. 20 mg/dl veya daha yukarı konsantrasyonlarda, salisilat doku suyunun mobilizasyonuna neden olarak, dolaşan kan hacmini ve kalbin atış hacmi ile birlikte işini artırır. Bu durum romatik karditli hastada akut konjestif kalp yetmezliği oluşmasına neden olabilir. Daha yüksek konsantrasyonlarda, hiperkalemiye bağlı EKG değişmeleri ortaya çıkabilir. Su mobilizasyonu nedeniyle salisilatlar yüksek dozda verildiklerinde terlemeyi artırabilirler.

Aspirin ve diğer NSAİİ'lerin (COX-2 inhibitörleri dahil) prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlı antinatriüretik etkileri ve vazokonstriksiyona eğilim yaratmaları nedeniyle **hipertansiyonlu hastalarda** kan basıncını yükseltme olasılıkları artar. Olasılık yaşlı hastalarda daha fazladır. Hemen hemen tümü hipertansiyonlu olan 1324 kişiyi kapsayan 54 denemenin meta-analizi, hiper-

tansiyonlu hastalarda NSAİİ'lerin kan basıncını yükseltiğini doğrulamıştır. Ancak normal kimselerde yükselme olmamıştır. Hipertansiyonlu hastada kan basıncında en fazla yükselme yapan ilaçların indometasin ve naproksen olduğu bulunmuştur. 65 veya daha yaşlı olan ve kısa bir süre önce antihipertansif ilaçla tedaviye başlayan 9411 hipertansiyon hastasını ve kontrol grubunu kapsayan bir olgu-kontrol incelemesinde, antihipertansif tedaviye başlayanların çoğunun NSAİİ kullanmakta olan hastalar olduğu bulunmuştur (Gurwitz ve diğ., 1994). NSAİİ kullanmanın söz konusu durumda tedaviye başlama gereğini % 66 artırdığı saptanmıştır.

6. Salisilizm: Romatik ateş veya romatoid artrit olguları gibi yüksek dozda salisilat alan kimselerde ortaya çıkan orta derecede bir salisilat zehirlenmesi tablosudur. Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, görme bulanıklığı, işitme kaybı ve kulak çınlaması, hiperventilasyon, bulantı, kusma ve bazen diyare ile kendini gösterir. Aspirine bağlı işitme kaybı, ilaç kesildikten sonra geçer. İşitme kaybı ve kulak çınlaması aspirin intoksikasyonunun erken işaretleri olarak kabul edilirler. Doz daha da fazlalaşırsa dispne, abuksabuk konuşma, eksitasyon, mani, halüsinasyon ve deliryum ile karakterize ağır zehirlenme tablosu belirir. Hipoalbüminemili hastalarda salisilizm belirtileri daha düşük dozlarda ortaya çıkar.

7. Ürik asid ve glukoz metabolizması: Salisilatlar ufak dozlarda verildiklerinde böbreklerden ürik asid itrahını azaltarak, bu maddenin kandaki düzeyini yükseltirler. Probenesid ve sulfinpirazon'un ürikozürik etkisini antagonize ederler. Günde 5 g veya daha yukarı dozda verildiklerinde ürikozürik etki yaparlar; bunun terapötik değeri yoktur. Normal bir insanda, yüksek dozda alınan salisilat muhtemelen sempatik bir etkiyle adrenal medulladan katekolamin salgılatarak glikojenoliz, hiperglisemi ve glukozüri yapabilir. Diabetes mellitus'lu bir hastada ise aynı dozlarda verilen salisilat, aksine glukoz ütilizasyonunu artırır ve glisemiyi düşürür; insülin gereksinimini azaltır. Çocuklarda salisilat intoksikasyonu sırasında hiperglisemi değil hipoglisemi oluşur.

8. Hepatotoksik etki: Aspirin'in hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Bu etkisi çocuklarda erişkinlerdekinden daha belirgindir. Yüksek dozda salisilat tedavisi sonucunda plazmada oluşan 25-30 mg/dl konsantrasyonlarında karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması nisbeten sık görülen bir bulgudur. Nadir görülen bir hepatoensefalopati türü olan Reye sendromu ile aspirinin ilişkisine s. 1039'da değinilmiştir. Diğer ilaçların hepatotoksik etki potansiyeli de, fenilbutazon ve asetaminofen hariç, düşüktür.

9. Antinatriüretik etki ve böbrek sedelenmesi: Aspirin ve diğer, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (COX-2 inhibitörleri dahil), böbrekte PGE_2 ve prostasiklin sentezini inhibe ederek glomerüler filtrasyon hızını ve böbrek kan akımını azaltabilirler; Böbrek tubuluslarında Na^+ ve su reabsorpsiyonunu artırabilirler ve itrahını azaltabilirler (antinatriüretik etki). Bu etkilere bağlı olarak vücutta **tuz ve su retansiyonu** yapabilirler. Yüksek dozda ve özellikle predispozisyon yapan bir durum varsa (yaşlılık gibi), akut böbrek yetmezliğine neden olabilirler. Ancak normal durumda böbrek kan akımı ile su ve tuz reabsorpsiyonu üzerinde; renal prostaglandin-prostasiklin sisteminin tonik etkisi belirgin olmadığından, aspirin'in ve benzeri ilaçların yukarıda sözü edilen renal etkileri de belirgin değildir. Öte yandan kanama, dolaşım şoku, böbrekte iskemiye yol açan bozukluklar ve konjestif kalp yetmezliği gibi dolaşan kanda anjiotensin ve katekolaminlerin düzeyinin yükseldiği ve böbrek damarlarında vazokonstriksiyon oluştuğu durumlarda veya diyetle fazla miktarda tuz alındığı zaman böbrekte prostaglandin-prostasiklin sisteminin tonik etkinliği adaptif olarak artar ve aspirin ve diğer antiinflamatuvar analjezik ilaçların antinatriüretik etkisi ve diğer renal yan tesirleri belirginleşir. Aynı olay anestezi ve büyük cerrahi girişim gibi stres yaratan durumlarda da ortaya çıkabilir.

Tiazidler, furosemid ve benzeri diüretik ilaçların natriüretik etkilerine onların renal prostaglandin E_2 ve prostasiklin sentezini artırmalarına katkısı vardır; bu nedenle, adı geçen ilaçlar ile aspirin ve diğer antiinflamatuvar ilaçlar (sulindak hariç) birlikte alındıklarında onların natriüretik, diüretik ve antihipertansif etkinlikleri genellikle azalır. Uygulamada, bu şekilde istenmiyen etkileşmelerin önlenmesi gerekir. Antiinflamatuvar ilaçlar su ve tuz retansiyonu yapmaları nedeniyle hipertansiyonlu hastalarda kan basıncında artma yapabilirler ve antihipertansif ilaçlara direnç oluşmasına yol açabilirler. Uzun süre aspirin kullanılması, papilla nekrozu ve analjezik nefropatisinin diğer lezyonları gibi kalıcı böbrek bozuklukları yapabilir (bak. s. 974). Aspirin, spironolakton'un tübül hücresinde reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek onun diüretik etkisini azaltır.

10. Yara nedbeleşmesi: Antiinflamatuvar analjezik ilaçların yara nedbeleşmesi üzerindeki etkileri deney hayvanlarında ve genellikle aspirin dışındaki ilaçlar kullanılarak incelenmiştir. Bazı hayvan modellerinde elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. Kornea nedbeleşmesi ve kemik remodeling'i üzerinde belirgin bir etkileri saptanmamıştır (Mather ve diğ., 1992). Deneysel gastrointestinal anastomozların nedbeleşmesini geciktirdikleri bulunmuştur. İntestinal anastomozlarda kolajen yıkımını artırabilirler. Tavşanlarda günlük diklofenak injeksiyonları ile ileum anastomozlarının kaynaşmasının bozulmasına ve sonuçta peritonit oluşmasına bağlı olarak mortalitenin arttığı bulunmuştur; ilaç uygulanan hayvanlarda

anastomozun tensil kuvvetinin (gerilmeye dayancının) azaldığı bulunmuştur (de Sounsa ve diğ., 1991). Sağlam gönüllülerde, gastroduodenal mukoza biyopsisine bağlı lezyonun 1 hafta antiinflamatuvar analjezik uygulanması sırasında geciktiği saptanmıştır (Stadler ve diğ. 1991).

Nedbeleşmenin sürdürülmesinde nedbe dokusundaki hücrelerdeCOX-2 enziminin indüklenmesi rol oynar. NSAİİ'lerin yukarıda sayılan olumsuz etkilerinin bu enzimi inhibe etmelerine bağlı olduğu sanılmaktadır.

11. Aspirin ve gebelik: Aspirin gebeler tarafından alındığında fötal dolaşıma önemli ölçüde geçer. Gebeliği sırasında sık olarak aspirin kullananlarda fötusta malformasyon yaptığı bildirilmemiştir. Gebe maymunlara yüksek dozda uygulandığında malformasyon oluşturur. Son zamanlarda fazla sayıda denekte yapılan bir olgu-kontrol incelemesinde gebeliğin ilk trimestrinde aspirin kullanılmasının konjenital kalp defekti riskini artırmadığı saptanmıştır. (Werler ve diğ., 1989). Gebeliğin son altı ayı sırasında sürekli aspirin alan kadınlarda, gebeliğin 10 güne kadar uzadığı ve doğum eyleminin uzun sürdüğü bildirilmiştir. Gebeliği sırasında uzun süre aspirin alanlarda anemi, antepartum hemoraji ve pre-eklampsi insidensi artar. Doğumdan birkaç gün önce aspirin alan kadınlarda doğum ve doğum sonu kanamaları artar; yenidoğanda intrakranyal kanama insidensi yükselir ve doğum aletli yapılmışsa yenidoğanın cildinde kolayca lokal ekimoz oluşabilir. İnsanların ve deney hayvanlarının gebelik sırasında uzun süre aspirin ve benzeri ilaçlara maruz kalmaları, bebekte veya hayvan yavrusunda sürekli pulmoner hipertansiyon oluşturabilir. Doğuma yakın kısa süre maruz kalındığında bile ductus arteriosus erken kapanır; bu durum pulmoner hipertansiyona katkıda bulunur. Yukarıda belirtilen çeşitli yan tesirler gebenin uterusunda, bebeğin akciğer dolaşımında ve her ikisinin de trombositlerinde prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlı olduğu için gebelik sırasında sadece aspirini değil, **diğer siklooksijenaz inhibitörü antiinflamatuvar ilaçları** da uzun süre ve **doğuma yakın dönemde kısa süre bile olsa kullanmaktan kaçınmak tavsiye edilir**. Kural olarak gebeliğin son üç ayında bu ilaçlar alınmamalıdır; onların yerine asetaminofen kullanılabilir. NSAİİ alınması gerekli ise **doğumdan önceki hafta kesilmelidir.** Aspirin alınması yenidoğanda plazmanın serbest bilirubin konsantrasyonunu artırabilir.

Günde 60-150 mg gibi çok küçük dozda aspirinin, gebeliğe bağlı hipertansiyonu (pre-eklampsiyi) önlediği bildirilmiştir (bak. 45. Konu).

12. Aspirin ve emzirme: Emziren annelerin, aspirin ve diğer antiinflamatuvar analjeziklerin çoğunu kullanması tavsiye edilmez. Glüküronat konjügatı şeklinde süte geçen salisilat, bebeğin midesinde hidroliz edilerek barsaktan absorbe edilebilir. Bu konuda yayınlanmış fazla bir bilgi yoktur. Ancak günde 2.4 g aspirin alan bir annenin emzirdiği bebekte metabolik asidoz yapacak kadar aspirinin absorbe edildiği ve indometasin alan annenin emzirdiği bebekte grand mal tutarık meydana geldiği bildirilmiştir. Uzun etki süreli analjeziklerin de (naproksen gibi) emzikli kadınlar tarafından kullanılmaması gerekir; buna karşılık ibuprofen, diklofenak veya flurbiprofen gibi eliminasyon yarılanma ömrü kısa, metabolitleri inaktif ve süte az miktarda geçen analjezikler kullanılabilir. Ancak antiinflamatuvar analjeziklerin emziren kadınlarda tümüyle sakınılması gerektiğini kabul eden tıbbi çevreler de vardır.

13. Kondrotoksik etki potansiyeli: Antiinflamatuvar analjeziklerden bazılarının (salisilatlar ve indometasin gibi), normal veya osteoartritli hastaların kıkırdak dokusu üzerinde yapılan in vitro incelemelerde, glikozaminoglikan sentezini bozduğu ve kıkırdak matriksinin temel maddesi olan proteoglikan'ın kaybını artırdığı saptanmıştır. Öte yandan osteoartrit ve romatoid artritte iltihap olayı da proteoglikan üretimini bozduğundan ve ekstraselüler matriksin rezorpsiyonunu artırdığından, antiinflamatuvar ilaçların kıkırdak-koruyucu indirekt etkileri de vardır. Ayrıca oksikamların in vitro kıkırdakta proteoglikan ve kollajen yıkımını azalttığı gösterilmiştir. İn vitro incelemeler sözkonusu ilaçlardan bazılarının kıkırdağı tahrip edebildiğini göstermiştir. Bu nedenle osteoartrit gibi kıkırdak yıkımının belirgin olduğu durumlarda antiinflamatuvar ilaçların, belirgin ağrısı olan durum-

TABLO 66.2
Gebelikte prostaglandin sentezi inhibitörü ilaç kullanmanın neden olduğu durumlar[1]

A. Gebe ile ilgili olaylar	B. Fötus ve yenidoğanla ilgili olaylar
– Gebeliğin uzaması	– Hemostaz anormallikleri
– Doğum eyleminin uzaması	– İntrakranyal kanama insidensinin artması
– Doğumdan önce, doğumda ve sonra kan kaybının artması	– Ductus arteriosus'un erken kapanması
– Anemi	– Sürekli pulmoner hipertansiyon
– Pre-eklamptik toksemi	

1. Byron, 1987'den alınmıştır.

lar dışında, uzun süreli kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Bir prostaglandin olan mizoprostol'un, in vitro deneylerde ve in vivo deneysel artrit modellerinde sözkonusu ilaçların kıkırdak yıkımı üzerindeki etkisini tersine çevirdiği gösterilmiştir.

14. Tiroid üzerine etkisi: Salisilatlar, plazma proteinlerine bağlı tiroksin ve triiyodotironin'i bağlanma yerinden atarlar ve onların dolaşan kandan uzaklaştırılmasını hızlandırırlar. TSH salgılanmasını inhibe ederek tiroidin iyod uptake'ini düşürürler. Bu etkiler hafif olup tiroid fonksiyonunda belirgin bir bozukluğa neden olmaz.

15. Reye sendromu: Bu sendrom yağlı karaciğer dejenerasyonunun eşlik ettiği bir akut ensefalittir. Çocuklarda nadir görülen akut nörolojik hastalıklardan biridir. Viral infeksiyonlar sırasında aspirin kullanılması ile Reye sendromu oluşması arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır; bununla beraber A.B.D.'de aspirin müstahzarlarının üzerine, bu ilacın suçiçeği ve influenza olan çocuklar ve adolesanlarca doktora danışmaksızın kullanılmamasını belirten bir ikazın konulması, Mart 1986'dan itibaren zorunlu tutulmuştur. Bu ülkede daha sonra yayımlanan ve Halk Sağlığı Servisi tarafından düzenlenmiş olan bir epidemiyolojik inceleme, salisilatların (özellikle aspirin'in) alınması ile Reye sendromu oluşması arasında istatistiksel olarak sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir (Hurwitz ve diğ., 1987). Reye sendromu riskinin doza bağımlı olarak arttığı bulunmuştur. Sendromun, aspirinin muhtemelen genetik predispozisyonu olanlarda belirli mitokondriyel enzimleri inhibe etmesine bağlı olduğu varsayım olarak ileri sürülmüştür. Japonya'da yapılan başka bir epidemiyolojik inceleme sözkonusu ilişkiyi doğrulamamıştır (Heubi ve diğ., 1984). Reye sendromu yukarıda belirtildiği gibi nadir görülen bir hastalıktır. A.B.D.'de 18 yaşından küçüklerde yüzbinde 0.58–0.88 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Sözü edilen tartışmalı durum çocuklarda aspirin yerine, asetaminofen kullanılmasını artırmıştır.

Salisilat Zehirlenmesi

Aspirin'in fazla kullanılan ve her evde bulunan bir ilaç olması nedeniyle, özellikle çocuklarda, kazaen fazla miktarda aspirin alınmasına bağlı zehirlenmeler sık görülür. Salisilat zehirlenmesine salisilizm belirtileri, (bak. s. 970), hipertermi, asidoz, dehidratasyon, ciltte bromizmde olana benzer döküntüler ve çocuklarda ilave olarak hipoglisemi eşlik eder. Hipertermi salisilatların kenetsizleme yapmasına bağlıdır. Ölüm koma içinde solunum ve dolaşım depresyonu sonucu olur. Tedavisi için: (i) Hipertermi ve dehidratasyon düzeltilir. (ii) Asidoza karşı 2–4 mmol/kg i.v. sodyum bikarbonat infüzyonu yapılır; bu, salisilat itrahının artmasına da neden olabilir. Ancak salisilat zehirlenmesinde idrar pH'sini yeterli derecede yükseltecek kadar sodyum bikarbonat vermenin yararı yanında zararı da vardır; o nedenle itrahı artırma amacıyla bikarbonat verilmesi tartışmalı bir uygulamadır. İdrarı kalevileştirmek için asetazolamid verilebilir. (iii) Gerekirse hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz yapılır.

Hiperventilasyonu azaltmak için morfin, barbitürat veya benzerleri gibi solunumu deprese edici ilaçlar verilmemelidir; asidozu artırırlar.

Diflunisal

Salisilik asidin difluorofenil türevidir; vücutta salisilata metabolize edilmez. Aynı miktardaki aspirin veya asetaminofen ile eşit-etkinlik gösterir. Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerinden başka ürikozürik etkisi de vardır. Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Karaciğerde glüküronik asidle konjüge edilmek suretiyle metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi aspirinin ve salisilatınkinden daha uzundur. Aspirin gibi doza bağlı kinetik gösterir. Ağrı kesici olarak başlangıçta 1 g ve daha sonra 8–12 saatte bir 0.5 g dozunda ağızdan verilir. En sık görülen yan tesirleri bulantı, dispepsi, karın ağrısı ve diyare gibi gastointestinal bozukluklardır. Zayıf da olsa nefrotoksik ve hepatotoksik etki potansiyeli vardır.

2. PARA-AMİNOFENOL TÜREVLERİ

Bu grupta asetaminofen ve fenasetin bulunur. Fenasetin ile aynı zamanda (yaklaşık 100 yıl önce) kullanılmaya başlanan asetanilid, yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle çok önce terkedilmiştir. Analjezik nefropatisinin baş sorumlusu olarak görülen fenasetin de 1960'lardan itibaren birçok ülkede, Türkiye dahil, yasaklanmıştır. Bu ilacın farmakolojik ve toksik etkilerine Kitabın 2. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir. Asetaminofen, kronik kullanılış halinde bu grup ilaçların en az toksik olanıdır.

Asetaminofen (Parasetamol)

Asetaminofen aspirininkine, yaklaşık olarak eşit derecede analjezik etki yapar. Antipiretik etkisi de onunkine yakın güçtedir; fakat aspirinden farklı olarak, antiinflamatuvar etkinliği oldukça düşüktür ve bu tür etkinlik gerektiren indikasyonlarda kullanılmaz. Ancak antiinflamatuvar ilaçların analjezik etkisini artırmak için onlarla birlikte kullanılabilir. Antitrombositik etkinliği zayıftır; kanama süresini değiştirmez. Asetaminofen, benzeri diğer analjezik ilaçlardan farklı olarak, hipotalamus ve omurilik gibi peroksidlerden fakir ortamda, aktif, oksidlenmiş COX'ları azaltarak prostaglandin sentezini inhibe edebilir; antipiretik ve analjezik etkilerinin, sırasıyla, hipotalamus ve omurilik arka boynuzunda prostaglandin sentez ve salıverilmesini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Prostaglandin sistemi dışındaki beyin sistemleri de santral analjezik etkisinde rol oynar (bak. s. 965). Periferdeki iltihabi dokular gibi peroksidden zengin ortamda siklooksijenazı inhibe edememesi antiinflamatuvar etkisinin olmamasını açıklayabilir.



Asetaminofen **Fenasetin**

Ağız yolundan alındığında asetaminofen, çabuk absorbe edilir ve etkisi erken başlar; plazma düzeyi 1/2–1 saat içinde maksimuma erişir. Absorpsiyonu besinler tarafından azaltılır. Bir dozdan sonra analjezik etkisi 3–4 saat kadar devam eder. Asetaminofen'in büyük kısmı karaciğerde glüküronik asidle ve sülfatla konjüge edilir ve böbreklerden bu şekilde itrah edilir. Mutad dozda eliminasyon yarılanma ömrü 2.4 saattir; non-lineer eliminasyon kinetiği göstermesi nedeniyle aşırı dozda 7.3 saate kadar çıkabilir.

Asetaminofen'in, solunum, kardiyovasküler sistem ve asid-baz dengesi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Midede iritasyon ve kanama yapmaz. Protrombin sentezini pek etkilemez. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Aspirinin aksine oral antikoagülanlarla belirgin bir etkileşme göstermez. Aspirinden farklı olarak ürik asid itrahını etkilemez ve ürikozürik ilaçların etkinliğini azaltmaz.

Asetaminofen suda fazla çözünen ve stabil kalan bir madde olduğu için, onu sıvı farmasötik şekiller içinde vermek mümkündür. Bundan dolayı, asetaminofen özellikle bebek ve çocuklar için hazırlanan eliksir, süspansiyon vb. şekillerdeki sıvı analjezik müstahzarların yapımında kullanılır.

Asetaminofen erişkinlere ve adolesanlara ağızdan 500–1000 mg dozunda verilir. Gerekirse bu doz 4–6 saatte bir tekrarlanır. Günlük maksimal dozu genellikle 4 g olarak kabul edilir, bazı kaynaklarda 3 g ve hatta 2.6 g olarak belirtilmiştir. Böbrek yetmezliği olanlarda ve alkoliklerde doz azaltılmalıdır. Yukarıda belirtilen dozda self-medikasyon için 5–10 günden fazla kullanılması tavsiye edilmez. Çocuklarda, hepatotoksisite potansiyeli daha düşük olduğu için kg başına verilen doz daha yüksektir; bir kezde 10 mg/kg dozunda verilir. 6–12 yaşlar arasında bir kezlik dozun 20–30 mg/kg'a çıkartılabileceği DSÖ'nün bir yayınında bildirilmiştir (Anonim, 1994b). Küçük çocuklara doktor tavsiye ettiği takdirde aşağıdaki dozlarda verilebilir: bir yaşından küçüklerde bir kezlik doz 60–120 mg ve 1–5 yaşlar arasında 120–250 mg'dır. Asetaminofen yemek sırasında veya yemekten sonra alınırsa, biyoyararlanımı belirgin şekilde azalır; onun için aç karna alınması tercih edilir. Asetaminofen oral dozuna eşit dozlarda rektal yoldan da verilebilir.

Asetaminofen kronik kullanılış halinde fenasetine oranla daha az toksik gibi gözükmekte ise de akut toksisitesi fenasetininkinden daha ciddidir. Bu ilaç aşırı dozda alındığında, **öldürücü akut karaciğer nekrozu** yaptığı bilinen az sayıdaki ilaçlardan biridir. İlaca bağlı fatal akut karaciğer nekrozu olgularının en başta gelen nedenidir. Hepatotoksik etken, asetaminofenden karaciğerde oluşan bir oksidasyon ürünü olan N-asetil-p-benzokinonimin'dir (bak. 12. Konu). Akut intoksikasyon sırasında ilk 24 saat zarfında bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi belirtiler oluşur. Sarılık ve diğer karaciğer yetmezliği belirtileri 2–3 gün sonra ortaya çıkmaya başlarlar. Bunlarla birlikte hepatik ensefalopati ve akut böbrek yetmezliği olaşabilir. Bir kezde 10 g veya daha yüksek miktarlarda vücuda girdiğinde belirgin akut karaciğer nekrozu sıklıkla oluşur. Bir kezde 20 g'ın üstünde alınmışsa ölümle sonuçlanma olasılığı artar. Günde 5–8 g dozunda birkaç hafta alınması ile de karaciğer nekrozu ve ona bağlı ölüm yapabilir. 0–6 yaş grubundaki çocuklar asetaminofenin hepatotoksik etkisine dayanıklıdırlar. Tedavisi için destekleyici önlemler yanında karaciğer hücrelerinde glutation (glutatyon) ve sistein düzeyini yükselten sulfidril grubu donörü (glutation (glutatyon) prekürsörü) ilaçlar (N-asetilsistein, L-metionin ve sisteamin gibi) uygulanır. N-asetilsistein, asetaminofen zehirlenmesinin tedavisinde en tercih edilen ilaçtır. İlk 8–10 saat içinde i.v. infüzyonla uygulanırsa yeterli derecede etkilidir. İlacın alınışından itibaren 16 saat geçmişse yararlı olma ihtimali çok azdır. Buna rağmen 24 saate kadar verilmesini tavsiye edenler vardır. N-Asetilsistein antidot olarak oral yoldan da verilir. İntravenöz olarak 20 saat boyunca toplam 300 mg/kg dozunda uygulanır. Oral yoldan başlangıçta 140 mg/kg yükleme dozunda verildikten sonra 4 saatte bir 17 kez 70 mg/kg uygulanır ve böylece tedavi 72 saatte tamamlanır. Oral uygulamanın, i.v. uygulama kadar etkili olduğu bulunmuştur ve tedaviye geç (10 saatten sonra) başlanan olgularda i.v. uygulamadan daha üstün olabilir.

Asetaminofen, fenasetin'in bir metaboliti olmasına rağmen methemoglobinemi ve hemolitik anemi nadiren oluşturur. Uzun süre kullandığında analjezik nefropatisi riskini artırır; yılda 366 tablet (0.5 g'lık) veya daha fazla kullananlarda riskin 2.1 kez arttığı kestirilmiş ve bir incelemede son dönem böbrek hastalığı olgularının % 8–10'unun kronik asetaminofen kullanımı ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Ronco ve Flahaut, 1994). Asetaminofen seyrek olarak ciltte ürtiker ve diğer alerjik döküntülere neden olabilir; nadiren larenks ödemi ve bronkospazm yapabilir.

Propasetamol hidroklorür: Parasetamolun suda iyi çözünen bir esteridir. Parenteral yoldan (i.m. veya i.v.) günde 4 kez 1 g'a kadar kullanılır. Vücutta çok hızlı bir şekilde asetaminofen'e hidroliz edilir. 1 g'ı 500 mg asetaminofen oluşturur. Türkiyede pazarlanmamıştır.

Analjezik nefropatisi: Fenasetin içeren kombine analjezik

müstahzarlarını devamlı olarak bir kaç yıl veya daha uzun süre kullanan kimselerde kronik interstisyel nefrit, pyelonefrit ve papilla nekrozu ile karakterize "analjezik nefropatisi" oluştuğu ve bunun sıklıkla böbrek yetmezliği ve hipertansiyon ile sonuçlandığı, çeşitli ülkelerde 1953 yılından beri saptanmıştır. Bu konuda tam bir fikir birliği yoktur ve başka bir incelemede kronik analjezik kullanımının son-dönem böbrek yetmezliği riskini artırdığı gösterilememiştir. 1989'da yayımlanan ve olgu-kontrol yöntemiyle yapılmış bir epidemiyolojik incelemede (Pommer ve diğ., 1989) tek başına analjezik içeren müstahzarların renal patoloji riskini artırmadığı halde ayda 60 dozdan fazla en az beş yıl analjezik mikstürü kullananlarda son-dönem böbrek yetmezliği riskinin ortalama 4.8 kez arttığı bulunmuştur. Analjezik nefropatisine 9. Baskı 2. Cilt s.1041'de ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Antiinflamatuvar analjezikler, olasılıkla vazodilatör ve natriüretik etkili renal prostaglandinlerin ve prostasiklin'in sentezini inhibe etmek suretiyle, renal kan akımı azalmasına (hipoperfüzyona), akut tübüler nekroza ve interstisyel nefrite bağlı akut ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilirler, önceden mevcutsa yetmezliği alevlendirebilirler. Bu şekilde oluşan akut ve kronik böbrek yetmezliği olgularında ilacın kesilmesi düzelmeye neden olur.

3. PİRAZOLON TÜREVİ İLAÇLAR

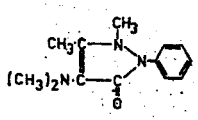
Bu grupta, **aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum (dipiron), fenilbutazon ve oksifenbutazon** bulunmaktadır. İlk üç ilaç güçlü analjezik, antipiretik etkinlik ve düşük antiinflamatuvar etkinlik gösterir; fenilbutazon ve oksifenbutazon ise güçlü antiinflamatuvar ilaçlardır ve artık kullanılmamaktadırlar. Bu grubun ilk bulunan üyesi olan antipirin adlı ilaç toksisitesinin fazlalığı nedeniyle günümüzde analjezik olarak kullanılmaz. Dipiron, hem ağızdan ve hem de parenteral verilebilir; aminopirin ve propifenazon sadece ağızdan verilir. Dipiron güçlü analjezik etki gösterir; fakat siklooksijenazı inhibe edici etkisi ve antiinflamatuvar etkisi zayıftır. Aminopirin ve propifenazon'un etki kalıbı dipironunkine benzer. Bu grup ilaçlardan halen esas olarak **dipiron ve propifenazon** kullanılır.

Pirazolon türevi ilaçları ayrı ayrı incelenmeden önce, derecesi ilaca ve tesirin türüne göre farklı olmak üzere, grubun bütün üyelerinde bulunan üç ciddi yan tesirin belirtilmesi uygun olur. **(i) Kemik iliği depresyonu:** Bu ilaçlar kemik iliğini bozarak alerjik agranülositoz, trombositopeni ve aplastik anemi meydana getirirler. Bu yan tesirler nedeniyle ölüm olduğu dünyanın birçok yerlerinde bildirilmiştir. Ancak çeşitli istatistikler arasında büyük farklar vardır. Bu farkta, ilacın kullanılma süresinin değişik olmasının ve ırksal faktörlerin katkısı bulunabilir. Oranın düşüklüğü kemik iliği depresyonunun ilaca karşı alerjiye bağlı olduğu görüşünü doğrular. Çeşitli Avrupa ülkelerini ve İsrail'i kapsayan toplam 22.3 milyon nüfuslu bir bölgede 1980-84 yıllarında yapılan ve belirli analjezik ilaçların agranulositoz ve aplastik anemi riskini değerlendirmeye yönelik olan olgu-kontrollu bir epidemiyolojik inceleme yapılmıştır (IAAAS, 1986). Bu incelemede, dipiron'un, boyutları ülkeden ülkeye geniş ölçüde değişmek üzere agranulositoz insidensini artırdığı bulunmuştur. Bir hafta dipirona maruz kalındığında ortalama risk artması, bazı ülkelerde milyonda ortalama 1.1 olarak kestirilmiştir; diğer ülkelerde ise risk artması bulunmamıştır. Dipironun aplastik anemi riskini artırmadığı bulunmuştur. Bu incelemede indometasin ve fenilbutazon ile türevlerinin her iki hematolojik bozukluğun riskini artırdığı saptanmıştır. Fenilbutazon ile bu yan tesir en erken iki haftalık bir tedaviden sonra ortaya çıkmaktadır. Batı Avrupa ülkelerinde pirazolonlara bağlı agranülositoz riski yaklaşık yüzbinde bir olarak kestirilmiştir; günlük dozun ve uygulama süresinin artması ile riskin fazlalaştığı bildirilmiştir (Mutschler, 1986). **(ii) Su ve tuz retansiyonu:** Özellikle fenilbutazon ve oksifenbutazon alanlarda görülmektedir. Bu ilaçların söz konusu yan tesir nedeniyle plazma hacmini % 50'ye kadar varabilen bir oranda artırdıkları, ödem yaptıkları, kalp yetmezliğine eğilimi olan kimselerde yetmezliği belirgin hale getirdikleri ve akut akciğer ödemi yaptıkları bildirilmiştir. Bu yan tesir böbrek tübüllerinde prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlıdır. Fenilbutazon ve oksifenbutazonun yan tesirlerinin diğer pirazolonlardan daha fazla ve daha ciddi oluşu, bu ilaçların, diğer pirazolon türevlerine göre prostaglandin sentezini daha fazla inhibe etmelerine ve daha kuvvetli antiinflamatuvar etki göstermelerine bağlıdır. Bu iki ilaç, yukarıda belirtildiği gibi, artık pek kullanılmaz. **(iii) Gastroenteropati:** Fenilbutazon ve oksifenbutazon ile oluşur. Dipiron ve benzerleri bu bakımdan pek risk oluşturmazlar.

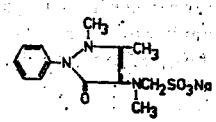
Propifenazon ve Aminopirin

Bu iki pirazolon türevi ile diğer bir türev olan dipiron, analjezik ve antipiretik etkinlikleri kuvvetli, fakat antiinflamatuvar etkinlikleri nisbeten zayıf olan ilaçlardır. Ülkemizde 1982 yılına kadar aspirinden sonra ön fazla kullanılan analjezik ve antiinflamatuvar ilaç aminopirin idi. Bu ilacı tek başına içeren müstahzarlardan ziyade aminopirin, kafein ve bir barbitürat içeren kombine müstahzarlar kullanılırdı. İnsan ve deney hayvanlarında midenin asid ortamında, diyet içindeki nitritlerin eşliğinde aminopirin'in kolayca dimetilnitrozamine dönüştüğü gösterilmiştir; bu madde güçlü bir kanserojen olduğundan, aminopirin yasaklanmış ve müstahzarlarına onun yerine aynı miktarda propifenazon (kimyasal adıyla dipropilfenazon) konulmuştur. Bu maddenin aminopirin derecesinde analjezik etki yaptığı ileri sürülmüştür.

Propifenazon mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir, maksimum kan düzeyi ilacın alınışından sonra 1-2 saat içinde oluşur. Karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından asetillenmek suretiyle inaktive edilir. Ağızdan bir kezlik dozu 175-350 mg'dır. Günde 3-4 kez verilebilir. Yukarda sayılan yan tesirlerden başka santral sinir sistemi eksitasyonu, duyarlı kimselerde herpes labialis ve anjiyoödem yapabilir.



Aminopirin



Metamizol sodyum

Propifenazon, karsinojenik etki potansiyeli dışında aminopirinin bütün yan tesirlerini göstermesi beklenen bir ilaçtır; ancak yeni kullanılmaya başlandığından toksisitesi bakımından aminopirin kadar fazla incelenmemiştir.

Metamizol Sodyum (Dipiron)

Aminopirin'in 4-metilaminometansülfonat sodyum türevidir. Suda kolay çözünür; bu nedenle injeksiyonluk preparat yapılmaya elverişlidir (1 kısmı 1.5 kısım suda çözünür). Ağızdan alındığında mide suyu içinde non-enzimatik olarak ve hızlı bir şekilde aktif metaboliti olan **4-metilaminoantipirin (4-MAA)**'ya dönüşür ve o şekilde mide-barsak kanalından absorbe edilir. İntravenöz verildiğinde kanda hemen bu metabolite dönüşür. Mide-barsak kanalından absorpsiyon oranı % 85 dolayındadır. 4-MAA karaciğede 4-formilaminoantipirin ve 4-aminoantipirin'e dönüştürülür; son metaboliti N-asetilasyona uğrar. 4-MAA'nın eliminasyon yarılanma ömrü 2.6-3.5 saat kadardır. Metabolitlerin büyük kısmı böbreklerden itrah edilir. Bazen böbrekte rubazon asidi metabolitlerinin oluşmasından dolayı idrarı kırmızıya boyar. Dipiron, farmakolojik yönden, yan tesirleri dahil, aminopirine benzer. Analjezik etkinliği aspirininkinden yüksektir. Bazı incelemelerde meperidininkine eşit bulunmuştur. Antispazmodik etki potansiyeli vardır.

Dipiron sodyum yarım yüzyıldan fazla bir zamandır kullanılan bir ilaç olmasına rağmen farmakolojik özellikleri, güncel kavramlar bağlamında ancak son zamanlarda incelenmeye başlanılmıştır. Siklooksijenaz inhibitörü etkinliği ve antiinflamatuvar etkinliği zayıf, fakat analjezik etkinliği oldukça güçlüdür. Esas olarak bir ön-ilaç olduğu için adıgeçen enzimi in vitro deneylerde pek etkilemez. Analjezik etkisinin santral bir komponentinin olduğu bulunmuştur. Periakvaduktal gri maddeden omuriliğe inen ağrı inhibitörü yolakları aktive eder (Carlsson ve diğ., 1986 ve Carlsson ve Vurna, 1987). Antinosiseptif etkisi opioid antagonisti nalokson ile inhibe edilebilir.

Ağızdan bir kezde 500-1000 mg verilir. Günde 5 g'a kadar verilebilir. % 50'lik injeksiyonluk solüsyonları 1,2 ve 5 ml'lik ampuller halinde bulunur. 0.5-2.5 gram dozunda intramüsküler injekte edilir. İntravenöz yoldan yavaş olarak injekte edilirse de bu yoldan kullanılması seyrek de olsa anafilaktoid şoka neden olduğu için pek tavsiye edilmez; gerekirse i.v. yoldan 1 g'ı aşmayan dozda yavaş injekte edilerek verilebilir. Uzun süre kullanılacaksa kan hücrelerinin sayısı periyodik olarak izlenmelidir.

4. PROFENLER (FENİLROPİONİK ASİD TÜREVLERİ)

Profenler; aspirin ve asetaminofenden sonra en fazla kullanılan analjezik ilaçlardır. Bu grup içinde en fazla kullanılan ibuprofendir ve bazı batı ülkelerinde oral ibuprofen preparatları tezgah-üstü (reçetesiz) ilaç statüsündedir.

Profenlerin moleküllerinde bir kiral merkez bulunduğu için S ve R enantiyomerleri vardır. Saf S şeklinden oluşan naproksen hariç, profenler rasemat şeklindedirler. S-enantiyomerlerinin siklooksijenazı inhibe edici ve analjezik etki gücü, R-şekline göre çok fazladır. Vücuttaki metabolizmaları stereoselektiftir; bu olay ibuprofen ile etraflı bir biçimde incelenmiştir. Karaciğerde R-profenler tek yönlü olarak daha aktif olan S-profenlere dönüştürülürler (inversiyon). En fazla inversiyona uğrayanlar ibuprofen ve fenoprofendir (% 60). Gerek S- ve gerekse R-şekilleri karaciğerde oksidatif değişikliklere ve glüküronat konjügasyonuna maruz kalırlar. R-şekilleri, S-şekillerinden farklı olarak, endojen yağ asidleri gibi hareket ederek gliserolle birleşirler ve kısmen hibrid trisilgliseroller haline geçerler. Böylece R şekli, kronik kullanılış sırasında giderek artan bir miktarda yağ dokusunda birikir; bu olayın terapötik etkinliğe yansıması halen bilinmemektedir.

İbuprofen

Fenilpropionik asid türevleri içinde ilk bulunanıdır. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliği diğer fenilpropionik asid türevlerine ve indometasin'e oranla zayıftır. Trombosit agregasyonunu aspirin ve indometasine göre daha düşük bir derecede inhibe ettiği bulunmuştur. Günde 1.2 g dozunda, esas olarak analjezik etki yaptığı ve antiinflamatuvar etkisinin ancak 1.6 g ve özellikle 2.4 g günlük doz düzeyinde belirgin duruma geldiği saptanmıştır.

İn vitro incelemeler, ibuprofenin sadece S(+)-enantiyomerinin prostaglandin sentez inhibitörü olduğunu ve dolayısıyla sadece bu enantiyomer'in in vivo antiinflamatuvar etki yapabildiğini göstermiştir. Sıçan ve farelerde yapılan incelemeler, yukarıda belirtildiği gibi, rasemik ibuprofenin yarısını oluşturan inaktif R(-)-izomerinin vücutta aktif izomere kısmen dönüşebildiğini göstermiştir. Bu nedenle in vivo koşullarda izomerler arasındaki etkinlik farkı azalır. Tıpta rasemik karışım şeklinde kullanılan ibuprofenin antiinflamatuvar dozunun, analjezik dozundan daha yüksek olması yukardaki özelliği ile ilgili olabilir.

İbuprofenin analjezik etkisi ağızdan alınmasının ardından çabuk (1 saat içinde) başlar. Ancak genellikle 4

haftalık bir uygulamadan sonra gecikmeli olarak belirgin hale gelir. Hastalar tarafından iyi dayanç gösterilen bir ilaçtır. Hastalar bu ilaca, aspirin, indometasin veya fenilbutazon'a karşı olduğundan daha iyi dayanırlar. Bazı ülkelerde ibuprofen; aspirin ve asetaminofen gibi, reçetesiz satılan analjezikler kategorisine alınmıştır. Günlük dozun 1.2 g'dan 2.4 g'a çıkarılması yan tesir insidensinde nisbeten az bir artma yapar.

Mide-barsak kanalından yaklaşık % 80 oranında ve çabuk absorbe edilir. Tek dozdan sonra maksimum plazma düzeyine 1-2 saatte erişilir. Besin ile birlikte verilmesi absorpsiyon hızını ve derecesini azaltır. Plasmada yüksek oranda proteinlere bağlanır (% 99). Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.6-2.5 saattir. Metabolizması stereoselektiflik gösterir; aktivitesi düşük olan R- enantiyomeri daha yavaş elimine edilir. Bu enantiyomer kısmen S-enantiyomerine dönüştürülür (inversiyon). İbuprofen, sinovyal dokuda, diğer bazı antiinflamatuvar analjezikler gibi, plazmadakinden daha uzun bir süre kalır.

İbuprofen ağrı kesici olarak başağrısı, dişağrısı, dismenore ve hafif ve orta derecedeki postoperatif ağrıya karşı 4-6 saatte bir 200-400 mg dozunda ağızdan kullanılır. Bu bakımdan aspirin, kodein veya dekstropropoksifeninkine eşit derecede analjezik etkinlik gösterir. Bir kezlik doz 800 mg'a kadar çıkarılabilir. Romatoid artritte günlük dozu 1600-2400 mg'dır; bölünerek 3-4 kezde alınır. Ateş düşürücü olarak da kullanılabilir. Yemeklerde alınması biyoyararlanımını azalttığından, yemeklerden 1-1.5 saat önce alınması tavsiye edilir; ancak mide tahrişinin artma olasılığı nedeniyle yemekle alınmasını tavsiye edenler de vardır. İbuprofen romatoid artrit, osteoartrit, gut artriti ve benzeri artritlerin tedavisinde de kullanılabilir. Bu indikasyonlarda yukarıda belirtilen antiinflamatuvar doz aralığında verilmesi tavsiye edilir. Bu bakından aspirin, indometasin, piroksikam ve tolmetin kadar etkili bulunmuştur,

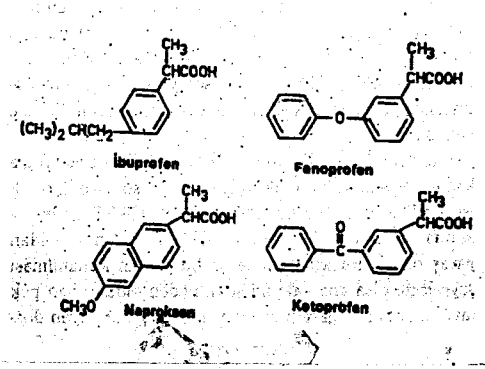
En sık görülen **yan tesirleri** gastrointestinal kanalla ilgili olanlardır (bulantı, kusma, diyare veya kabızlık, bazen karın ağrısı). Bu yan tesirler aspirin, indometasin ve fenilbutazon'a kıyasla daha seyrek görülür. Peptik ülserlilerde kullanılmamalıdır. Seyrek olarak trombositopeni, ciltte döküntü, başağrısı, başdönmesi ve görme bulanıklığı yapabilir. Nadiren su ve tuz retansiyonu, ödem, toksik ambliyopi, reversibl agranulositoz ve kemik iliğinde granulositik aplazi yapabilir; kemik iliği ile ilgili yan tesirlerinin alerjik nitelikte olması muhtemeldir. Hepatotoksik etki potansiyeli çok düşük de olsa vardır; serum transaminaz düzeyini yükseltebilir. Alerjik döküntüler, kaşıntı ve eğilimi olan hastalarda, bronkospazm yapabilir. İndometasin için belirtildiği şekilde böbrek fonksiyonlarını bozabilir; su ve tuz retansiyonu ve azotemide ve serum kreatinin düzeyinde geçici artma yapabilir. Aspirin ibuprofenin kan düzeyini düşürür, bu olay muhtemelen plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerlerinden kovmaya bağlıdır. Varfarin ve benzeri ilaçlarla etkileşme göstermez ve onların antikoagülan etkinliğini artırmaz. Deney hayvanlarında teratojenik etki yapmadığı görülmüştür. Ancak diğer antiinflamatuvar analjezikler gibi gebe kadınlarda ve emzirenlerde kullanılması tavsiye edilmez.

Çocuklarda uzun süre kullanılış halinde güvenilirliği saptanmadığı için 14 yaşından küçüklerde kısa süreli uygulama dışında kullanılmamalıdır.

Naproksen

Fenilpropiyonik asid türevleri içinde en uzun etkili olanıdır. Bu gruptaki diğer ilaçlar gibi analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterir. İltihap dokusunda lökosit aktivasyonu ve migrasyonu üzerinde belirgin inhibitör etki yaptığı bulunmuştur. Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ve travmaya bağlı eklem ve periartiküler doku lezyonlarında kullanılır. Ankilozan spondilit'e karşı fenilbutazon ve indometasin'den daha etkin olduğu bildirilmiştir. Romatoid artrit, osteoartrit ve diğer durumlarda aspirin ve indometasin kadar etkili olduğu ve bu ilaçlara göre hastalarca daha iyi dayanç gösterildiği bulunmuştur. Diğer propiyonik asid türevlerine göre de, yan tesirlerine daha iyi dayanç gösterilen bir ilaçtır. Etki süresinin uzunluğu nedeniyle günde 2 kez verilmesi bu ilacın diğer bir iyi yönüdür. Aspirin gibi, fakat farklı bir mekanizmayla, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve kanama zamanını uzatır.

Mide-barsak kanalından çabuk ve tam olarak absorbe edilir. Absorpsiyonu besin tarafından yavaşlatılır, fakat azaltılmaz. Magnezyum ve aluminyum türevi antasidler bu ilacın absorpsiyonunu azaltırlar, bikarbonat ise artırır. Büyük kısmı karaciğerde glükuronik asidle konjüge edilmek suretiyle inaktive edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır; oral antikoagülanlar, fenitoin ve sülfonilüre grubu ilaçları bağlanma yerinden ayırabilir. Plasentaya kolay geçer. Büyük kısmı böbreklerden



ve az bir kısmı safra içinde itrah edilir. Emziren annelerde süt içinde de itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 13 saat kadardır. Aspirin ile birlikte verildiğinde plazma düzeyi azalır; bu, aspirin'in naprokseni plazma proteinlerinden kısmen ayırıp onun metabolizma ve itrahını artırmasına bağlıdır.

Naproksen erişkinlerde mutad olarak günde iki kez (sabah ve akşam) 250-375 mg dozunda kullanılır. Bu dozda alınması ile elde edilen antiinflamatuvar etki, olguların çoğunda günde 150 mg indometasin ve 4-5 g aspirin ile elde edilene aşağı yukarı eşittir. Bir kezlik dozu 500 mg'a çıkarılabilir. Çocuklarda günde 10 mg/kg dozunda kullanılır; naproksen haleh çocuklarda uzun süreli kullanılış halinde güvenilirliği saptanmış tek propiyonik asid türevi ilaçtır. Naproksen'in akut gut artritindeki dozlamı s. 1054'de belirtilmiştir.

En sık görülen yan tesirleri gastrointestinal kanal ile ilgili bozukluklardır. Mide tahrişi ve kanama, aspirin ile olduğundan daha hafif ve seyrek meydana gelir. Daha hafif de olsa ülserojenik etkisi vardır. SSS ile ilgili yan tesirleri, indometasin'inkilere göre yaklaşık aynı sıklıkta görülür; fakat genellikle daha hafiftir. Başağrısı, başdönmesi, uyuşukluk, terleme ve bazen depresyon ve kesiklik yapabilir.

Doğum öncesi gebeye verildiğinde, fötusa geçmesinden dolayı neonatal sarılığı artırır. Bunun nedeni plazma proteinlerine bağlı bilirubini kısmen serbest hale getirmesidir.

Naproksen'in lokal antiinflamatuvar tedavi için kullanılmak üzere jel şekli yapılmıştır. Sözkonusu ilaçların bu şekilde uygulanması halinde yarar/zarar oranının durumu tartışmalıdır ve sistemik ilaç verilmesine göre üstünlüğü olup olmadığı belli değildir.

Fenbufen

Kimyaca 3- (4-bifenililkarbonil) propionik asiddir. Bir ön-ilaçtır. Karaciğerde 4-bifenilasetik asid'e dönüşerek etkinlik kazanır. Mideden etkisiz ön-ilaç şeklinde geçtiğinden, orada lezyon yapma olasılığı diğer antiinflamatuvar ilaçlara göre düşüktür. Mide-barsak kanalından hızlı ve tam absorbe edilir. Karaciğerde ileri derecede metabolize edilir. İlaç ağızdan alındıktan 6-8 saat sonra aktif metaboliti doruk plazma düzeyine ulaşır. Kendisinin ve aktif metabolitinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 10 saat kadardır. Günde 600-1000 mg'lık dozunun romatoid artritteki terapötik etkinliği günde 3-4 g aspirininkine ve 75 mg indometasininkine eşdeğer bulunmuştur.

Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ve eklem-dışı romatizmalarda ve akut gut nöbetinde ağızdan günde ortalama 900 mg dozunda kullanılır. Bu doz günde 3 kez 300 mg veya sabah 300 mg ve gece 600 mg şeklinde alınır. En sık görülen yan tesirleri karında rahatsızlık duyumsama, epigastrik ağrı, ekşime, bulantı ve kusmadır. Endoskopik incelemelerde mide mukozasını bozucu etkinliği naproksen ve indometasininkine göre düşük bulunmuştur. Ülser insidensinin plasebo düzeyinde olduğu bildirilmiştir.

Tiaprofenik asid

Antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilidir. Aspirin, indometasin ve diğer bazı antiinflamatuvar ilaçlardan farklı olarak, kıkırdak dokusunun proteoglikan sentez etmesini inhibe etmediği bulunmuştur.

Mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir. Analjezik etkisi ağızdan alınışından yaklaşık 1 saat sonra başlar.

Osteoartrit, romatoid artrit ve yumuşak dokunun inflamatuvar hastalıklarında ve travmalarında günde 2 kez 600 mg dozunda ağızdan verilir. Postoperatif ağrıya karşı analjezik etkinliği aspirininkine yaklaşık olarak eşittir. En sık görülen yan tesirleri dispepsi, epigastrik ağrı ve diğer gastrointestinal bozukluklardır. Bulantı, kusma ve ciltte döküntü yapabilir. Uyuşukluk, başdönmesi ve uyuklama gibi SSS belirtilerine neden olabilir. Feçesle kan kaybı, ibuprofenin yaptığına yaklaşık olarak eşit derecede bulunmuştur. SSS ile ilgili yan tesirleri indometasin'inkinden azdır.

Ketoprofen: Antiinflamatuvar,analjezik ve antipiretik etkili, fenilpropionik asid türevi diğer bir ilaçtır. İndometasin için belirtilen indikasyonlarda ağız yolundan günde 3-4 kez 25-50 mg dozunda kullanılır. Yan tesir sıklığı indometasininkinden daha düşüktür. Antiinflamatuvar etki gücü indometasininkine yakındır. Bu gruptaki diğer ilaçlar gibi gastrointestinal sistemde bozukluk, ülserojenik etki ve su ve tuz tutulması gibi yan tesirleri oluşturur. İndometasinin aksine başağrısı yapmaz; SSS'ni deprese eder, letarji ve unutkanlık yapabilir.

Fenoprofen kalsiyum: Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri ve kullanılış yeri bakımından ibuprofen'e benzeyen bir fenilpropionik asid türevidir. Mide-barsak kanalından absorpsiyonu besin tarafından biraz azaltılır; antasidler tarafından etkilenmez. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Eliminasyon yarılanma ömrü 160 dakika kadardır. Günde 4 kez 300-600 mg dozunda uygulanır. En sık görülen yan tesirleri gastrointestinal bozukluklardır.

Diğer ilaçlar: Fenilpropiyonik asid türevi olan diğer ilaçlar **flurbiprofen, indoprofen ve zomepiraktır.**

5. FENİLASETİK ASİD TÜREVLERİ

Diklofenak sodyum

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkili bir fenilasetik asid türevidir. Romatoid artrite karşı aspirin ve indometasin kadar ve osteoartrite karşı da indometasin derecesinde etkili bulunmuştur. İbuprofen, naproksen

ve sulindak gibi hastalar tarafından nisbeten iyi dayanç gösterilen bir ilaçtır. Bu gruptaki diğer ilaçlar gibi, mide ve duodenum mukozasını bozucu etkisi diğer NSAİİ'lerin çoğuna göre daha zayıftır. Mide-barsak kanalından tam olarak ve çabuk absorbe edilir. Maksimum plazma düzeyine 1.5-2 saatte erişir. Plazma proteinlerine fazla bağlanır. Birlikte aspirin verilirse diklofenak'ın plazma düzeyini belirgin şekilde azaltır. Karaciğerde esas olarak hidroksillenmek ve konjügasyon suretiyle inaktive edilir. Böbreklerden ve kısmen karaciğerden itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.2-1.8 saat kadardır.

Erişkinlere başlangıçta günde 3 kez 25-50 mg dozunda ağızdan verilir; sonra azaltılır. Yemeklerde verilebilir. Diklofenak sodyum i.m. olarak 75 mg dozunda günde 1-2 kez injekte edilebilir. Çocuklarda günlük dozu 1-3 mg/kg'dır. Rektal yoldan süpozituvar şeklinde de uygulanabilir. Yan tesirleri aspirin ve indometasininkilere benzer, fakat daha seyrek görülür ve genellikle daha hafif olur. Tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda yan tesir oluşturur. Yan tesirlerinin çoğu gastrointestinal sistemle ilgilidir. Nadir de olsa aplastik anemi yapabilir.

Diklofenak'ın lokal antiinflamatuvar tedavi için cilt üzerine uygulanan **jel şekli** de pazarlanmıştır; bu preparatı lokal olarak dokuda nisbeten yüksek konsantrasyon oluşturursa da terapötik yararı aynı indikasyonlarda sistemik uygulanan ilacınki kadar belirlenmemiştir.

Nabumeton

Asidik olmayan, naftilbutanon türevi antiinflamatuvar bir ilaçtır. Ayrıca analjezik ve antipiretik etkisi de vardır. Gerçekte ön-ilaçtır. Vücutta karaciğerden geçerken hızlı bir şekilde, ana aktif metaboliti olan **6-metoksi-2-naftil asetik aside (6-MNA'ya)** dönüşür. Bu metabolitin asetik asid türevi olması nedeniyle nabumeton, bu gruba konulmuştur. 6-MNA yapıca naproksen'e yakından benzer, Non-asidik ve suda çok az çözünen ön-ilaç şeklinde ağızdan alınması, mide epitelinde iyon tuzağı mekanizması ile toplanmasını önler ve mide mukozasında koruyucu prostaglandin sentezi üzerindeki bozucu etkisini minimuma indirir. Ayrıca, aktif metabolitinin safra ile barsağa atılmaması, duodenogastrik reflüks ile mide mukozası zedelenmesi olasılığını ortadan kaldırır. 6-MNA trombosit fonksiyonunu hafif inhibe eder ve kanama süresini mutad dozlarda uzatmaz.

Osteoartrit, romatoid artrit ve akut yumuşak doku zedelenmelerine karşı gece yatarken 1000 mg'lık tek dozda ağızdan verilir. Günde 2 kez (sabah ve gece) 500 mg dozunda da verilebilir. Bazı durumlarda günlük dozun, ikiye bölünerek verilmek koşuluyla 1500 ve 2000 mg'a çıkarılması gerekebilir. Çocuklarda halen güvenliği belli değildir ve kullanılamaz.

Yan tesir insidensi, aynı indikasyonda kullanılan aspirininkine göre daha düşüktür. En sık görülen yan tesirleri diyare (yaklaşık %2), karın ağrısı, dispepsi, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal tesirlerdir. Gastrointestinal kanama, mide erozyonu ve ülseri yapma potansiyeli asidik antiinflamatuvar ilaçlarınkine göre düşüktür. Ciltte döküntü yapabilir. Sulfonilüre bileşikleri (tolbutamid gibi) ve fenitoin'i, plazma proteinleri üzerinden kovarak onların plazmadaki serbest konsantrasyonlarını ve toksisitelerine artırabilir.

Fenklofenak: Diklofenak sodyumunkilere benzeyen farmakolojik özellikler gösteren bir ilaçtır.

6. İNDOLASETİK ASİD TÜREVLERİ

İndometasin

Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi olan bir ilaçtır. Ağızdan alınan 50 mg indometasin, 600 mg aspirin ile aşağı yukarı eşit derecede analjezi yapar. Eşit-analjezik dozu, aspirininkinden daha güçlü antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterir. Yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle sadece ankilozan spondilit, osteoartrit ve romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda, akut gut artritinde ve bursit, tendinit ve travmatik sinovit gibi durumlarda kullanılması tavsiye edilir. İlacın vazokonstriktör etkisi de vardır. Henüz açıklanamayan nedenlerle kalça, diz ve omuz eklemleri gibi büyük eklemlerin primer osteoartritinde diğer durumlarda olduğundan belirgin derecede daha güçlü terapötik etkinlik gösterir. Romatoid artritte yüksek dozda kullanılması gerekir, etkinlik ve yan tesir insidensi bakımından aspirine göre bir üstünlüğü yoktur. Ankilozan spondilitte aspirinden daha fazla terapötik etkinlik gösterir; bu durumdaki etkinliği fenilbutazonunkine eşittir. Akut gut artritinin tedavisinde ve kolşisine dayanç göstermeyen hastalarda günde 2 kez 25 mg gibi düşük bir dozda nöbetlerin profilaksisinde kullanılır. Akut infeksiyöz diyarelerde kısmi düzelme yapabilir; ancak, bu amaçla kullanılmaz.

Deneysel incelemelerde çeşitli endojen maddelerin yaptığı kapiler permeabilite artmasını önleyebildiği gösterilmiştir. Söz konusu etkiler hiç olmazsa kısmen prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlıdır. Ayrıca sitotoksik nitelikteki aktif oksijen radikallerini bağlayarak inaktive eder. İn vitro olarak fosfodiesterazı güçlü bir şekilde inhibe eder ve intraselüler sAMP konsantrasyonunu yükseltir. sAMP'nin polimorf çekirdekli lökositlerde ve makrofajlarda lizozom membranını stabilize ettiği ve trombositlerde fosfolipidlerin araşidonik aside dönüşmesini inhibe ettiği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bu nedenle, indometasin'in hücrelerde sAMP düzeyini yükseltmesi antiinflamatuvar etkisinin oluşmasına katkıda bulunabilir.

Ağız yolundan alındığında gastrointestinal kanaldan çabuk ve tam absorbe edilir. Plazmada yarılanma ömrü iki saat kadardır; fakat bu değerden beklenene göre daha uzun etkinlik gösterir. Bunun nedeni kısmen, dokularda toplanması ve plazmadan kaybolan ilacın yerine dokudan plazmaya indometasin salıverilmesidir.

İndometasin erişkinlerde yukarıda belirtilen indikasyonlarda başlangıçta ağızdan günde 2 veya 3 kez 25 mg dozunda uygulanır. Günlük doz haftada bir 25 veya 50 mg'lık ilavelerle, 150 mg'a çıkartılabilir. Genellikle tedaviye başladıktan sonra 6 gün içinde iltihap belirtilerinde azalma başlar. Bazı kaynaklara göre günlük maksimum dozu 100 mg'dır. Hastalığın akut belirtileri kontrol altına alındıktan sonra dozun azaltılması tavsiye edilir. 100 mg'lık süpozituvar şekli vardır. Fakat rektal yoldan ilaç uygulanmasında absorpsiyondaki değişkenliğin genel bir sorun oluşturması nedeniyle, indometasin gibi esas olarak kronik tedavide kullanılacak bir ilacın bu yoldan uygulanması tavsiye edilmez.

Yan tesirleri: İndometasin, günde 75 mg dozunda uzun süre alanların yaklaşık % 75'inde çeşitli yan tesirler yapar. Günlük dozun 75 mg'dan 150 mg'a çıkarılması yan tesirlerin sıklığını ve şiddetini belirgin şekilde artırır.

Gastrointestinal kanaldaki tahriş edici etkisi nedeniyle bulantı, kusma, dispepsi ve diyare yapar. Gastrit, gizli kanama ve mide ülseri yapabilir. Ayrıca özofagus, duodenum ve ince barsakta da ülser oluşturabilir. Seyrek olarak toksik hepatit yaptığı bildirilmiştir.

İndometasin tedavisi sırasında sık görülen bir yan tesir türü SSS ile ilgili olanlardır. Günde 100 mg'ın üstünde uygulandığında hastaların %50'sinde başağrısı oluşturur; bu genellikle frontal başağrısı şeklindedir. Başdönmesi, konfüzyon, uyuşukluk, hallüsinasyonlar ve depersonalizasyon reaksiyonları ve senkop yapabilir. SSS'ni eksite eder, konvülsiyonlara ve epilepsililerde nöbetlere neden olabilir. Kan basıncında yükselme oluşturabilir. Korneada opasite ve retina bozukluğu yaptığı bildirilmiştir.

Böbrek fonksiyonunu bozabilir; bu, hiç olmazsa kısmen, böbreklerde prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlıdır. Böbrek kan akımını azaltabilir. Su ve tuz retansiyonu ve bunlara bağlı ödem yapabilir. Kan üre azotunda ve kreatinin düzeyinde geçici artma yapar. Konjestif kalp yetmezliğinde olduğu gibi glomerüler filtrasyon hızı düşük hastalarda azotemideki artma belirgin olur. Hiporeninemi ve buna bağlı ikincil hipoaldosteronizm yapabilir. Furosemidin renal vazodilatör ve diüretik etkisini azaltır. Çocuklarda indometasinin infeksiyonlara karşı reaksiyonu bozabildiği ve ani ölüm yapabildiği bildirilmiştir; bunun üzerine çocuklarda kullanılmasından vazgeçilmiştir; ancak ductus arteriosus'u kapanmayan yenidoğanda onu kapatmak için parenteral kullanılabilir. İndometasin kemik iliğini deprese edilebilir; seyrek de olsa agranulositoz ve aplastik anemi yaptığı bildirilmiştir. Antiinflamatuvar analjeziklerin ortak yan tesirleri s. 1035-39'da belirtilmiştir.

İndometasin, gebe kadınlarda, emziren annelerde, aktif gastrointestinal mukoza lezyonu olanlarda veya bu lezyonların rekurrent olarak meydana gelmekte olduğu hastalarda, epilepsi ve Parkinson olgularında ve afektif bozuklukları olanlarda kontrindikedir.

Asemetasin: İndometasin'in karboksimetil esteridir. Farmakolojik etki profili ve yan tesirleri bakımından ona benzer. Günde 3 kez ağızdan 30-60 mg dozunda kullanılır.

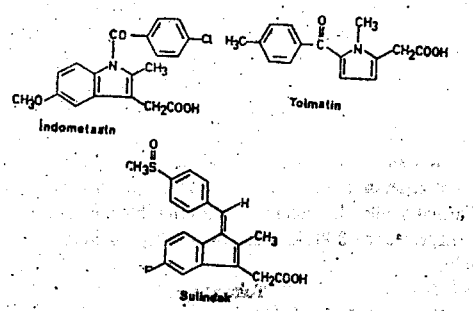
Tolmetin

Yapısı yönünden indometasin'e benzer; fakat farmakolojik etki ve toksisite profili bakımından ondan çok fenilpropionik asid türevlerine yakınlık göterir. Romatoid atritli olgularda yapılan karşılaştırmalı incelemelerde terapötik etkinliğinin aspirin, indometasin, fenilbutazon ve ibuprofen'inkinden aşağı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca hastalar bu ilaca ilk üç ilaçtan daha iyi dayanç gösterir. Osteoartritte etkinliği aspirin, ibuprofen ve indometasin'inki derecesindedir. Travmaya bağlı eklem ve eklemdışı, ağrılı lokal lezyonlara karşi etkilidir. Farmakolojik özelliklerine Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1988).

Ketorolak trometamol

Yapıca tolmetin'e benzer; onun, propionik asid yan zinciri siklize olmuş (halkalaşmış) türevidir. Trometamol tuzu suda yeterince çözünür. Bu nedenle injeksiyonluk (parenteral) preparatları yapılabilen az sayıdaki antiinflamatuvar ilaçlardan biridir. Çift-kör tekniği ile orta veya şiddetli postoperatif ağrılı hastalarda yapılan bazı incelemelerde 10 mg i.m. ketorolak aynı miktar morfin kadar etkili bulunmuştur. Diğer çalışmalarda 30 mg i.m. ketorolak'ın ortopedik ameliyat geçirmiş hastaların orta veya şiddetli postoperatif ağrısına karşı 2-2.5 g i.m. dipiron kadar veya daha fazla etkili olduğu bulunmuştur. Antipiretik etkisi de vardır. Analjezik etkinliğinin güçlü olması nedeniyle; sadece romatizmal hastalıklarda değil, fakat dipiron gibi, postoperatif ağrı, dental ağrı, renal kolik, kanser ağrısı gibi ağrılı durumlarda da kullanılır. Narkotik analjezik değildir. Opioid reseptörlerine bağlanmaz ve solunumu deprese etmez. Güçlü bir prostaglandin sentez inhibitörüdür. Trombosit fonksiyonunu inhibe eder. Farmakolojik etki profili bakımından benzediği dipirona göre epey pahalı ve daha toksik bir ilaçtır.

Mide-barsak kanalından ve kas içindeki injeksiyon yerinden tam olarak ve hızlı absorbe edilir. Maksimum analjezik etkisi 60-90 dakika içinde oluşur. Plazma proteinlerine % 99'dan fazla bir oranda bağlanır ve aynı özelliğe sahip asidik ilaçların neden olduğu etkileşmeler bu ilaç için de geçerlidir. Büyük kısmı (yaklaşık %60'ı) değişmeden böbreklerden itrah edilerek elimine edilir.



Kalan kısmı glükuronat ve parahidroksi türevlerine metabolize edilir; bu metabolitler de böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliği olgularında dozunun ayarlanması gerekir. Eliminasyon yarılanma ömrü 3.8-6.3 saat kadardır.

Ketorolak, çeşitli cerrahi girişimlerden (diş ile ilgili olanlar dahil) sonra gelişen postoperatif ağrı gibi akut ağrılı durumlarda kullanılır. Orta ve şiddetli ağrılara karşı başlangıçta 30 mg ve sonra 4-6 saatte bir 10-30 mg i.m. verilir. 5-7 günden daha fazla verilmesi tavsiye edilmez. Türkiyede i.m. olarak **2 günden** ve ağızdan **5 günden** fazla kullanılması Sağlık Bakanlığınca yasaklanmıştır. Oral yoldan aynı dozlamda verilebilirse de klinik denemelerinin çoğu ilacı i.m. vererek yapılmıştır. Oral biyoyararlanımı %80-100 kadardır; bu yoldan hafif veya orta şiddetteki postoperatif ağrılara karşı tavsiye edilir. Günlük maksimum dozu ilk gün için 150 mg ve sonra 120 mg'dır. Obstetrik analjezi için günlük parenteral dozu 120 mg'ı ve oral dozu 140 mg'ı geçmemelidir. Romatizmal hastalıklarda kullanılmaz. 16 yaşından küçük çocuklarda güvenilirliği halen belirlenmemiştir; ancak beş yaşın üstündeki çocuklarda denendiğini gösteren yayın vardır. Gebelerde ve emziren annelerde kullanılması tavsiye edilmez. **En sık görülen yan tesirleri** somnolens (%5-23), başağrısı, bulantı, kusma, dispepsi, diyare ve fazla terlemedir. Seyrek de olsa akut böbrek yetmezliği yapabildiği bildirilmiştir. Diğer antiinflamatuvar ilaçların çoğu gibi mide-barsak kanaması, perforasyonu, mide ülseri yapabilir. Avrupa Birliği üye ülkeleri arasında bu ilacın yarar/risk oranı üzerinde fikir ayrılığı vardır. Bazılarında kullanılmamaktadır (bak. 7. Baskı 2. Cilt s. 1990). Türkiyede parenteral olarak kullanılan benzerlerinin bulunması ve bunlardan metamizol (dipiron)'un çok daha ucuz olması nedeniyle özel bir üstünlüğü yoktur. Böbrek fonksiyon buzukluğu olanlarda, gastrointestinal kanama öyküsü olanlarda ve yaşlılarda kullanılmamalıdır. Vücut ağırlığı düşük olan erişkinlerde dozu azaltılmalıdır.

* İngilizcesi sulfide'dir; bu sözcük sulfit ile karıştırılmamalıdır.

Sulindak

Yapıca indometasin'e uzaktan benzer; fakat onun gibi indol değil, inden türevidir. Diğer ilaçlardan farklı olarak kükürtlü bir grup (sulfoksid) grubu içerir. Ön-ilaçtır; karaciğerde biyotransformasyon sonucu etkin şekli olan sülfür* türevine dönüşür. Mideden inaktif şekli halinde geçtiği için gastrik yan tesirlerinin az olduğu iddia edilmiştir; fakat bu nokta tartışmalıdır. Romatoid artrit ve osteoartrit olgularında aspirin ve indometasin kadar etkin bulunmuştur. Ankilozan spondilite karşı etkinliği indometasin ve fenilbutazonunkinden azdır. Sulindak, diğer NSAİİ'lerden farklı olarak, kalın barsağın prekanseröz bir lezyonu olan "familial adenomatöz polipozis" tedavisinde, poliplerin sayı ve büyüklüğünü azaltmak amacıyla, kullanılmaktadır.

Sülfür türevinin plazmada maksimum kararlı konsantrasyona erişmesi 4-5 günlük tedaviden sonra olur. Sülfür metaboliti yavaş olarak elimine edilir ve eliminasyon yarılanma ömrü 16 saat kadardır. Sülfür türevinin böbrekteki karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından inaktive edilmesi nedeniyle bu ilacın renal prostaglandin ve prostasiklin sentezini fazla inhibe etmediği ve bu nedenle böbrekle ilgili yan tesirlerinin az olduğu gözlenmiştir.

Sulindak yukarıda belirtilen indikasyonlarda başlangıçta günde iki kez 150 mg dozunda verilir. Duruma göre bir kezlik dozu 200 mg'a çıkartılablir. Çocuklarda juvenil romatoid artrite karşı kullanılır; fakat çocuk dozu kesin olarak belirlenmemiştir.

Gastrointestinal yan tesirleri %25'e kadar çıkan bir oranda gözlenmiştir. Bu etkileri aspirin ve indometasininkilere benzer; ancak daha hafif olurlar. Bu ilaçlardan farklı olarak, sık bir şekilde konstipasyon yapar. SSS ile ilgili etkileri indometasine oranla çok azdır. Bunda sulindak'ın indol grubu içermemesinin katkısı bulunur.

7. FENAMİK ASİD TÜREVLERİ

Mefenamik asid

Mefenamik asidin, diğer gruplardaki ilaçların çoğu gibi, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Aspirininkine eşit derecede analjezik etki yapar. Romatoid artrit ve diğer tür artritlerde aspirin kadar etkili bulunmuştur. Osteoartritli hastalarda 500 mg'lık dozunun 100 mg fenilbutazon ile eşit-analjezik etki oluşturduğu saptanmıştır.

Romatoid artrit ve diğer artritlerde kullanılır; ağızdan günde 3 kez 250-500 mg dozunda verilir. Diğer antiinflamatuvar ilaçlar gibi dismenore tedavisinde kullanılabilir.

Dispepsiye ve özellikle diyareye neden olur. Bir incelemede hastaların %12'sinde diyare yaptığı saptanmıştır. Ülserojenik etkisi ve gastrointestinal kanama yapma eğilimi, aspirinde olduğu kadar belirgin olmamakla beraber, nadiren mide ve barsak ülseri ve masif gastrointestinal kanama yaptığı bildirilmiştir. Kanda üre düzeyini yükseltir; idrarda eritrosit, lökosit ve albümin miktarını artırır. Otoimmün hemolitik anemi yaptığı bildirilmiştir. Kemik iliği depresyonu ve ciltte döküntülere neden olabilmektedir. Gastrointestinal ve nefrotoksik etkisi uzun süreli tedavide belirginleştiği için bir haftadan daha uzun bir süre kullanılmaması tavsiye edilir; gebelerde kontrindikedir. Antiinflamatuvar analjeziklerin ortak yan tesirlerine ayrıntılı olarak s. 1035-39'da değinilmiştir.

Flufenamik asid: Romatizmal hastalıklarda antiinflamatuvar etkisi mefenamik asidinkinden daha güçlüdür. Fakat romatizmal olmayan durumlarda analjezik etkisi mefenamik asidinkinden daha zayıftır. Ağız yolundan günde 400-600 mg dozunda alınır. Yan tesirleri mefenamik asidinkilere benzer.

Etofenamat: Flufenamik asidin lipofilik ester türevidir. Doku içine nüfuz etme yeteneği artırılmıştır; flufenamik aside göre daha yavaş metabolize edilir. Sistemik olarak kullanılmaz. Yüzde 5 oranında ilaç içeren **jel şeklinde** lokal olarak cilde sürülmek suretiyle kullanılır. Bu preparat lokal olarak dokuda nisbeten yüksek konsantrasyon oluşturursa da terapötik yararı aynı indikasyonlarda sistemik uygulanan fenamik asid türevlerininki kadar belirlenmemiştir.

8. OKSİKAMLAR VE DİĞER İLAÇLAR

Piroksikam

Yapıca diğer narkotik-olmayan analjeziklere benzemez; oksikam türevidir. Vücuttan en yavaş elimine edilen (eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 50 saat) ve en uzun etki süreli analjeziklerden biridir. Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ve akut gut artritinde kullanılır.

Ağızdan tek doz alındığında plazmada doruk düzeye 3-5 saatte erişir. Günde 20 mg'lık dozlarla plazma düzeyi 7-12 günde kararlı duruma (plato düzeye) erişir. Plazma proteinlerine yüksek oramda bağlanır; bu nedenle oral antikoagülanlar, sulfonilüreler ve fenitoin ile etkileşme gösterir. Ağızdan günde bir kez 20 mg dozunda verilir. Hızlı analjezik etki yapması istenen durumlarda özel bir preparatı halinde sublingual yoldan 20 mg verilir. Ağızdan alamayanlara aynı doz i.m. veya i.v. injeksiyonla verilebilir. Diğer bir seçenek süpozituvar şeklinde rektal verilmesidir. % 5'lik jel şekli ağrılı yere lokal uygulanır.En sık görülen yan tesirleri gastrointestinal bozukluklardır ve alanların yaklaşık %20'sinde görülür. Benzer ilaçlar gibi su ve tuz tutulmasına ve buna bağlı periferik ödeme neden olabilir. Kan üre düzeyini yükseltebilir, seyrek de olsa akut böbrek yetmezliği yapabilir. NSAİİ'lerin ortak yan tesirlerine s. 1035-40'ta değinilmiştir. Oksikamların gastrointestinal yan tesir riskleri oldukça yüksektir.

Tenoksikam

Oksikam türevi diğer bir antiinflamatuvar analjezik ilaçtır; etki gücü piroksikaminkine eşittir. Siklooksijenazı indometasine eşit derecede ve güçlü bir şekilde inhibe eder. Farmakokinetik özellikleri, piroksikamınkilere yakından benzer; ancak eliminasyon yarılanma ömrü biraz daha uzundur (60-75 saat). Aynı indikasyonlarda kullanılır. Günde bir kez 20 mg dozunda ağızdan verilir. En sık görülen yan tesirleri gastrointestinal sistemle ilgili olanlardır ve bunların ilk incelemelere göre %8 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Günde 40 mg dozunda verildiğinde daha fazla antiinflamatuvar etki yapar; fakat bu dozda yan tesir insidensi yaklaşık iki katına çıkar.

Prokuazon: Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi bulunan ve yapıca diğer antiinflamatuvar ilaçlara benzemeyen ve asidik-olmayan kinazolon türevi bir ilaçtır. Prostaglandin sentezini bloke eder ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Romatoid artritli hastalarda indometasin ve naproksen'e benzer derecede etkili bulunmuştur. Osteoartritte naproksenden daha etkili bulunmuştur. Bu hastalıklardan başka ankilozan spondilit, akut gut artriti ve tendinit, bursit, sinovit ve tendosinovit gibi durumlarda kullanılır. Ağızdan günde üç kez 200-300 mg dozunda uygulanır.

Asidik olmayan bir ilaç olmasına rağmen antiinflamatuvar ilaçlara özgü gastrointestinal yan tesirleri ibuprofen ve naproksen'den daha sık ve indometasine eşit-derecede oluşturduğu kısıtlı sayıda hastalardan oluşan gruplarda saptanmıştır.

Azapropazon: Benzotriazin türevi bir antiinflamatuvar ilaçtır. Gastrointestinal yan tesir potansiyeli fazladır. Farmakolojik etki kalıbı bakımından fenilbutazona benzer. Eliminasyon yarılanma ömrü 12-17 saattir. Günlük dozu 900-1800 mg'dır; 2-4 keze bölünerek alınır. Gastrointestinal yan tesir riski en yüksek NSAİİ'dir.

Metotrimeprazin: Güçlü analjezik etkisi olan fenotiazin türevi bir ilaçtır. Antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri yoktur. Bu nedenle antiinflamatuvar ilaçların gruba-özgü yan tesirlerini göstermez. Özelliklerine Kitabın 5. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2008)

9. COX-2 İNHİBİTÖRLERİ

1990'ların başına kadar siklooksijenazın tek tipinin olduğu sanılmıştır. Sonra hızla ilerliyen çalışmalar, moleküler biyoloji tekniklerinin de bu alanda yaygın olarak kullanılmasıyla, siklooksijenazın konstitütif (yapısal) ve indüklenebilir tip olmak üzere, iki tipinin olduğunu göstermiştir.Konstitütif siklooksijenaz, **siklooksijenaz-1 (COX-1),** indüklenebilir siklooksijenaz ise **siklooksijenaz-2 (COX-2)** olarak adlandırılmaktadır. COX-2, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından indüklenmektedir. Glukokortikoidler selektif olarak COX-2'nin indüklenmesini inhibe ederler, COX-1'e dokunmazlar. COX-2'nin iltihap olayına yol açan çeşitli etkenler tarafından

indüklenmesi proinflamatuvar etkili prostaglandinlerin oluşumuna yolaçarken, fizyolojik stimuluslar, trombositlerde, damar, endotelinde, mide mukozasında, böbrekte, pankreasın Langerhans adacıklarında, seminal vezikülde ve beyinde (özellikle ön beyinde) COX-1 aracılığıyla genelde koruyucu işlev yapan çeşitli siklooksijenaz ürünleri oluşumuna yolaçmaktadır. Ancak COX-2'nin de birçok yerde fizyolojik işlevlere katkısı vardır (bak. 89. Konu). COX-1 ve COX-2 arasında çeşitli farklılıklar gösterildikten sonra NSAİİ'lerin her iki izoformu inhibe etme potansiyelleri arasında bir fark olup olmadığı da araştırılmıştır. Bu araştırmaların klinik uygulama ile ilgili önemli bir nedeni, başlangıçta NSAİİ'lerin yararlı etkilerinin COX-2 inhibisyonuna ve zararlı etkilerinin COX-1'in inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılması ve COX-2'yi selektif veya spesifik (özgül) olarak inhibe eden bir ilacın, bu iki izoformun ikisini de inhibe eden (dual etkili) NSAİİ'lerden daha güvenli olacağının düşünülmesidir. Bu incelemelerin sonucu, "siklooksijenaz inhibitörleri" iki izoform üzerindeki **etki güçleri (IC_{50} değerlerinin oranı)** gözönüne alınarak dört gruba ayrılmıştır: (i) COX-1'e özgül (ii) COX'lara özgül olmayan, (iii) COX-2'ye selektif ve (iv)COX-2'ye özgül inhibitörler. Kardiyovasküler profilakside kullanılan düşük doz aspirin dışında, klinikte kullanılanCOX-1'e özgül inhibitör bulunmamaktadır. Ancak bazı deneysel çalışmalarda valerilsalisilik asid ve SC-560 kod adlı bir maddenin COX-1'i özgül olarak inhibe ettiği bildirilmiştir.Özgül olmayan COX inhibitörleri ise iki izoform arasında belirgin bir seçicilik göstermeyen inhibitörlerdir ve bugün **tedavide kullanılan NSAİİ'lerin çoğu** bu özelliği göstermektedir. **COX-2'ye selektif** inhibitörler ise yüksek dozlarda COX-1'i inhibe edebilmelerine karşın düşük dozlarda COX-2'ye özgüllük göstermektedirler.Bu grupta meloksikam bulunmaktadır. Bunlara **COX-2'yi tercih edenler** adı da verilir. **COX-2'nin özgül inhibitörleri** ise klinikte kullanıldıkları maksimum dozlarda bile COX-1'i inhibe etmediği kabul edilen inhibitörlerdir. Bunlar terapötik doz düzeyinde gastrointestinal sistemdeki koruyucu COX-1'i inhibe etmedikleri için, klasik NSAİİ'lerin aksine gastrointestinal yan tesirler oluşturmadan antiinflamatuvar etki oluşturmalarını beklemek yerinde olur. Üzerinde deneysel çalışmalar yapılan çeşitli özgül COX-2 inhibitörleri olmasına karşın, bunlardan halen iki tanesi, selekoksib ve rofekoksib, klinik kullanıma girmiştir.

COX-2 inhibitörü ilaçlar mukoza hasarına bağlı gastrointestinal yan tesir oluşturmak açısından güvenli ilaçlar olmalarına karşın, COX-2 indüksiyonunun ve bu enzim aracılığıyla oluşan "yararlı" prostaglandinlerin olaya karıştığı peptik ülser iyileşmesi, H.pylori gastriti ve inflamatuvar kolon hastalıkları gibi gastrointestinal patolojilerde ve böbreğin hemodinamik ve su-tuz itrahı ile ilgili işlevlerinde bunlar da klasik NSAİİ'ler gibi, olumsuz etki yapmaktadırlar. Dişi üreme fonksiyonu ile ilgili yan tesirleri de ortaya çıkabilir. Son zamanlarda selektif COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler sistemle ilgili çeşitli yan etkileri bildirilmiştir. Bu nedenle, bu grup ilaçların klasik NSAİİ'lerin özellikle gastroenteropatik yan etkilerini çok daha düşük oranda göstermelerine karşılık, başka sistemlerle ilgili ve önemli yan etkileri olması olasıdır; henüz klinik kullanıma girmeleri üzerinden yeterli bir sure geçmemiştir.

Halen kullanılan COX-2'ye seçici üç ilaç (meloksikam, nimesulid ve etodolak) ve COX-2'ye özgül iki ilaç (selokoksib ve rofekoksib) vardır.

COX-2'ye seçici veya özgül inhibitör etki yapan ilaçlar aspirin gibi serebrovasküler iskemik hastalıklara karşı koruma sağlamazlar. Koruma amacıyla aspirin ile birlikte kullanılırlarsa gastrointestinal yan tesirlerinin azlığından doğan yararları azalır veya ortadan kalkar. Klasik NSAİİ'lere tercihen kullanılmaları ciddi gastrointestinal yan tesir riski yaratan **aşağıdaki durumlarda** düşünülebilir: (i) gastroduodenal ülser ve perforasyon ya da gastrointestinal kanama öyküsü olanlar, (ii) 65 yaşın yukarısındaki hastalar, (iii) gastrointestinal yan tesir riski olan diğer tür ilaç kullananlar, (iv) bedence düşkün durumda olanlar ve (v) klasik NSAİİ'leri maksimal doz sınırlarında kullanması gerekenler.

Meloksikam: Uzun etkili birNSAİİ'dir. Mide-barsak kanalından kısmen ve yavaş absorbe edilir. Tek dozdan sonra plazmada doruk düzeyine yaklaşık 5-6 saatte erişir.Eliminasyon yarılanma ömrü 20 saat kadardır. Yirmi üç gün ile 1 ay arasında süren karşılaştırmalı denemelerde gastrointestinal yan tesirlerinin, plasebo ile görülen sıklıkta ve günde 20 mg piroksikam veya 100 mg diklofenak alanlardakinden daha düşük oranda ortaya çıktığı gösterilmiştir.Ancak analjezik etkisinin biraz daha düşük olabileceği bildirilmiştir. Ağızdan günde bir kez yemek sırasında 7.5 mg dozunda verilir, gerekirse günlük doz 15 mg'a yükseltilir. Başlıca kullanılış yerleri osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilittir.Yukarıda belirtilen dozda süpozituvar şeklinde rektum yoluyla da verilebilir. Yaşlılarda günlük doz 7.5 mg'ı geçmemelidir.

Nimesulid: COX-2'ye selektifliği meloksikamınkine göre daha azdır ve terapötik doz düzeyinde kaybolur. COX-2'ye, COX-1'e kıyasla 5-16 kez daha selektiftir. Tek dozdan sonra etkisi meloksikamınkine göre daha çabuk başlar Karaciğerde ileri derecede ve hızlı metabolize edilir.Eliminasyon yarılanma ömrü 1.2-3.2 saat kadardır.Klinik denemelerde gastrointestinal yan tesir sıklığının diğer NSAİİ'lerinkinden pek farklı olmadığı bildirilmiştir. Günde 2 kez, yemekten sonra 100 mg verilir. Bir Avrupa ülkesinde fatal hepatit yaptığının saptanması üzerine Türkiyede kullanımdan kaldırılmıştır.

Etodolak: İndolasetik asid türevi ilaçtır. Etkinlik ve yan tesirleri bakımından bu gruptaki ilaçlara bir üstünlüğü olmadığı ileri sürülmüşse de son incelemelere göre COX-2'yi oldukça selektif bir şekilde inhibe ettiği, bu nedenle mide mukozasını pek bozmadığı ve trombosit işlevini inhibe etmediği bulunmuştur. Ağızdan günde iki kez 200-300 mg alınır. Binlerce hasta üzerinde yapılan bir incelemeye göre en sık görülen yan tesirleri gastrointestinal tahriş (% 13), karın ağrısı (%11), bulantı (% 8), diyare (% 6), flatulans ve başağrısı (% 5) ve vertigo (% 4) dur.

Selekoksib: COX-2'ye özgül ilaçlar içinde klinik kul-

lanıma ilk girenidir. Diarilpirazol türevidir. Rekombinant COX-2 ve COX-1'i inhibe etmesi ile ilgili IC_{50} değerlerine göre COX-2'ye 375 kez daha selektiftir. Yüksek dozlarda bile trombositlerin fonksiyonunu bozmadığı ve serum tromboksan düzeyini değiştirmediği bulunmuştur.Mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir ve yaklaşık 3 saatte doruk plazma düzeyine erişir. Karaciğerde tama yakın metabolize edilir; eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 11.2 saattir.Analjezik etkisi bakımından aspirine eşdeğerdir. Üç veya 6 ay süren büyük çaptaki denemelerde gastrointestinal yan tesir sıklığının plasebo alanlarıdaki kadar olduğu ve karşılaştırıldığı diğer NSAİİ'lerinkinden düşük olduğu bulunmuştur.

Başlıca indikasyonu romatoid artrit ve osteartritteki ağrı ve inflamatuvar belirtilerin giderilmesidir.Bunlardan ilkinde ağızdan günde 2 kez 100 mg ve ikincisinde günde 1 kez 200 mg kullanılması tavsiye edilir.Bu indikasyonlarda günde 1000 mg naproksen kadar etkili bulunmuştur. Başlıca yan tesirleri sersemlik, karın ağrısı, epigastrik rahatsızlık hissi, ödem ve su retansiyonu, bulantı, ekşime, diyare, baş ağrısı ve kaşıntıdır. Kan basıncını yükseltebilir.

Rofekoksib: Kimyaca metilsülfofenil türevidir. COX-2'ye özgüllüğü selekoksibinkinden de yüksektir (800 kezden daha fazla). Mutad dozunun 20 katı dozda bile COX-2'ye selektifliğini korur. Mide mukozasında PGE_2 üretimini bozmadığı ve ince barsak permeabilitesini artırmadığı gösterilmiştir. Romatoid artrit ve osteoartritteki ağrıyı ve inflamatuvar belirtileri gidermek için kullanılır. Günlük dozu ağızdan 12.5-25 mg'dır. Postoperatif ağrı ve primer dismenore dahil akut ağrıya karşı günde bir kez 50 mg kullanılabilir. Ağır konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi<30 ml/dak), inflamatuvar barsak hastalığı ve aktif gastrointestinal ülseri ve kanaması olanlarda kontrindikedir. Yan tesirleri selekoksibinkilere benzer.

10. NİTRİK OKSİD SALIVEREN NONSTEROİDAL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR (NO-NSAİİ'LER)

Bu ilaçlar halen deneme dönemindedirler. Nitrik oksid'in (NO) gastrointestinal sistemde mukozal bütünlüğünün sağlanmasında önemli fonksiyon gördüğü bilinmektedir.Özellikle mide prostaglandinler gibi mukus sekresyonunun uyarılmasında ve mukozal kan akımının sağlanmasında önemli rolü vardır. Dolayısıyla NSAİİ'lere NO salıveren bir kimyasal grupun bağlanması, NSAİİ'lerle gastrointestinal sistemde düzeyleri azalan sitoprotektif prostaglandinlerin yerine, onlar gibi sitoprotektif etkiler gösteren NO aracılığıyla gastrointestinal sistemde mukozanın bütünlüğünün bozulmamasını sağlar. Bu grup ilaçlara 9. Baskı 2. Cilt s.1050-51'de değinilmiştir.

ROMATOİD ARTRİTE KARŞI KULLANILAN ÖZEL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Romatoid artrit tedavisinde çabuk antiinflamatuvar etkinlik gösteren aspirin ve benzeri analjezikler ve özel durumlarda glukokortkdoidler kullanılır. Romatoid artrit bağlamında bunlara **"semptom modifiye eden ilaçlar"** adı verilir. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç grubu **"hastalığı modifiye eden anti-artritik ilaçlar"** (disease modifying antiarthritic drugs, DMARDS) adı verilenlerdir.Bunlar hastalığın semptom ve fiziksel belirtilerine hemen etki yapmazlar ve hücresel immün cevabı inhibe ederek **geç terapötik etkinlik** gösterirler. Genellikle direkt analjezik etki göstermezler; inflamasyonu azalttıkları için dolaylı ve geç analjezik etki yaparlar. Bunlardan dördüne aşağıda değinilmiştir.Bunlara yeterince cevap vermeyen ağır aktif olgularda kullanılan ve hastalığı modifiye eden diğer ilaçlar olan azatioprin, metotreksat, siklofosfamid, sulfasalazin ve benzerleri ile siklosporine immünosüpresif ilaçlarla ilgili 37. Konuda değinilmiştir.

Klorokin ve hidroksiklorokin: 4-Aminokinolin türevi **antimalaryal ilaçlar** olan **klorokin fosfat ve hidroksiklorokin sülfat** romatoid artrit ve lupus eritematozus tedavisinde kısıtlı olarak kullanılırlar. Eşit derecede terapötik etkinlik gösterirler. Bu hastalıklarda ilk ilaç olarak değil, aspirin ve diğer klasik antiinflamatuvar analjezik ilaçlara yeterince cevap alınamayan hastalarda yedek ilaç olarak kullanılırlar. Belirtilen durumlarda tamamiyle antiinflamatuvar etkilerine bağlı olarak oluşan analjezik etkileri, diğer klinik durumlarda görülmez. Hastaların bu ilaçların terapötik etkisine duyarlığı **fazla değişkenlik gösterir;** bazı hastalarda etkisizdirler. Eklemlerde yaptıkları düzelme **genellikle 3-6 aylık bir tedaviden sonra** ancak belirgin hale gelir.

Klorokin fosfatın ağızdan günde 1 kez 5 mg/kg (maksimum 250 mg) dozunda verilmesi tavsiye edilirse de göz üzerindeki toksik etkiden büyük ölçüde sakınmak için günlük dozun 3.5-4 mg/kg'ı aşmaması gerekir. Klorokin fosfatın 250 mg'ı, sülfat tuzunun 200 mg'ına ve 150 mg baz klorokine eşdeğerdir. Hidroksiklorokin'in günlük maksimum dozu standard olarak 8 mg/kg'dır; erişkinlere günde bir veya iki kez 200 mg dozunda ağızdan verilir. Oküler toksisiteyi minimuma indirmek için hidroksiklorokin sülfatın günlük dozunun 6-6.5 mg/kg'ı geçmemesi tavsiye edilir.

Doza bağımlı, gözle ilgili bozukluklar ve nöropsikiyatrik bozukluklar en önemli yan tesirlerini ve sakıncalarını oluştururlar. **En önemli toksik etkisi,** korneada mikrodepozitler oluşmasıdır; bu yan tesir uzun süre klorokin veya hidroksiklorokin alanların %18-46'sında meydana gelir. Korneal mikrodepozit oluşması, genellikle tedavinin kesilmesini gerektiren bir indikasyon olarak kabul edilmez. Gözle ilgili diğer toksik etkisi olan **retinopati** daha ciddi bir yan tesirdir, çünkü görme kaybına neden olabilir; ancak total doza bağımlıdır ve nadir görülür. Tedavinin başlangıcında ve sonra 3-6 ayda bir oftalmoskopik izleme yapılmalıdır. Diğer yan tesirlerine 35. Konuda değinilmiştir. Psöriyaziste cilt belirtilerini artırdıkları ve eksfoliyatif dermatit yapabildikleri için psöriyazis artritine karşı kullanılmaları kontrindikedir. Çocuklar bu ilaçların toksik etkilerine erişkinlere göre daha duyarlı olduklarından onlarda da kullanılmamalıdırlar.

Altın bileşikleri: Erişkin, juvenil ve psöriyazis tipi aktif romatoid artritlerde klasik antiinflamatuvar ilaç tedavisine yeterli cevap vermeyen olgularda organik altın bileşikleri olan **oroticoglukoz, sodyum oroticonalit ve oranofin ile tedavi (krisoterapi) yararlı olabilir. Altın tedavisi sırasında, klasik antiinflamatuvar ilaçlar genellikle kesilmezler.** Altın bileşikleri, onlara gö-

re fazla toksik bileşiklerdir. Toksik etkileri tedavinin başlangıcı dahil herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir; yan tesir insidensi %50 dolayındadır ve bazen tedaviyi kestirecek kadar ciddi olabilir.

Altın bileşiklerinin mononükleer fagositlerin (makrofajların) ve polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu bozdukları, bu hücrelerin yaptığı pinositoz ve fagositozu inhibe ettikleri in vitro incelemelerde gösterilmiştir. Ayrıca mononükleer fagositlerde antijen'in işlenmesi (processing) olayını da suprese edebilirler. İmmünoglobülinlerin ve kan lenfosit düzeyinin düşmesine neden olurlar. Bu bulgulara göre altın bileşiklerinin terapötik etkinliği **immunosüpresyon** yapmalarına bağlıdır.

Altın bileşikleri vücutta metalik altına ve organik komponente (tioglukoz ve tiomalat gibi) ayrışırlar, altın albümin moleküllerine bağlanarak plazmada ve dokularda uzun süre tutulur. Mononükleer fagositlerin ve retiküloendotelial hücrelerin içine fagositoz suretiyle girer. Krizoterapi sırasında eklem sinovyal epitel hücrelerinde ve subsinovyal bağ dokusunda altın toplandığı ve tedavi kesildikten sonra orada aylarca kaldığı saptanmıştır.

Altın bileşiklerinden vücutta açığa çıkan tioglukoz ve tiomalat gibi tiol bileşiklerinin, penisilamin benzeri antiinflamatuvar etkinlik gösterdikleri, deneysel gecikmiş aşırı-duyarlık reaksiyonlarında ve adjuvant artritinde gösterilmiştir. Ancak vücuttan çabuk elimine edilen bu bileşiklerin, romatoid artritli hastalardaki terapötik etkinliğe katkısının olması şüphelidir.

Altın tedavisi sırasında terapötik etkinliğin ortaya çıkması geç olur; buna karşılık yan tesirler kısa zamanda ortaya çıkarlar. Sinovite ait belirtilerin düzelmesi ve sedimentasyon hızının düşmesi ortalama altı aylık uygulamadan sonra başlar. Ağrı, sabah sertliği ve fonksiyon kısıtlılığı gibi durumlar daha erken düzelebilirler. Bazı hastalar altın tedavisine bilinmeyen nedenlerle iyi cevap vermezler; bunun önceden kestirilmesi mümkün değildir. Başlangıçta oniki ay içinde ortaya çıkan yan tesirler, tedaviye devam edilirse giderek azalabilir.

Orotioglukoz ve orotiomalat sadece i.m. uygulanırlar. Haftada bir, ilk olarak 10 mg, ikinci hafta 25 mg, üçüncü hafta 25 veya 50 mg ve daha sonraki haftalarda 50 mg dozunda verilerek toplam doz 800-1000 mg olacak şekilde bir kür yapılır. Sonuç yeterli değilse tedavi kesilir; düzelme olmuşsa ve toksik belirti oluşmamışsa 2-3 haftada bir uygulanarak tedavi sürdürülür.

Ağızdan alınmaya özgü bir altın bileşiği olan **oranofin (auranofin)** günde bir kez 6 mg veya 2 kez 3 mg (1 kapsül) dozunda alınır.

Altın tedavisi sırasında en sık görülen yan tesirler **dermatit ve mukoza iltihaplarıdır** (mukokutanöz reaksiyon), Dermatit basit bir eritem veya kaşıntıdan eksfoliyatif dermatite kadar değişen şiddette olur. Cilt belirtileri ortaya çıkarsa tedavi kesilir. İnjeksiyondan hemen sonra **nitritoid-kriz**e benzeyen anafilaktoid reaksiyon (başdönmesi, hipotansiyon, palpitasyon, terleme, bulantı ve kusma, halsizlik, bazen senkop gibi) yapabilir; fakat bunun ilaçtan ziyade sıvağa ait olması muhtemeldir. **Nefrotoksik etki, hepatotoksik etki ve kemik iliği depresyonu** (trombositopeni, agranulositoz ve aplastik anemi) yapabilir. Nefrotoksik etkinin, olguların % 2-19'unda meydana gelidiği, herhangi bir zamanda kümülatif dozla orantısız bir şiddette proteinüri ile kendini belli ettiği ve bunların %10-30'unda nefrotik sendrom geliştiği bildirilmiştir. Altın tedavisi ağızda metalik tat, diyare, karın ağrısı, serum transaminazlarında yükselme gibi gastrointestinal yan tesirlere neden olabilir. Seyrek olarak santral veya periferik nöropati ve akciğer fibrozisi yapabilir. Kornea ve lenste altın toplanmasına bağlı selim lezyonlar gelişebilir. Altın intoksikasyonuna karşı antidot olarak i.m. dimerkaprol (BAL) kullanılır.

Penisilamin: Wilson hastalığı ve ağır metal zehirlenmelerine karşı kullanılmak üzere çıkarılmış sülfidrilli bir şelatördür. İnflamatuvar nitelikli hastalıklardan **sadece romatoid artritin bazı tiplerine** karşı etkili bulunmuştur. Psöriyatik tipteki romatoid artrite ve juvenil romatoid artrite etkisizdir. Altın bileşikleri gibi; klasik antiinflamatuvar ilaçlarla yeterli sonuç alınamayan olgularda alternatif ilaç olarak kullanılır. Etki mekanizması T-lenfositlerini inhibe ederek immünosüpresyon yapmasına dayanır. Antikor sentezini inhibe eder ve immün komplekslerin klerensini artırır. Toksisitesinin fazlalığı, ilacın terapötik etkisine karşı duyarlığın bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi ve uygun cevap veren olgularda düzelmenin **birkaç aylık bir uygulamadan sonra** ortaya çıkması yönlerinden penisilamin, altın bileşiklerine benzer. Cevap veren olgularda altın bileşikleri derecesinde düzelme yapabilir.

Penisilamin, ağızdan başlangıçta 125-250 mg dozunda ve günde tek doz halinde verilir; günlük doz 2-3 aylık intervallerle 250 mg miktarında artırılarak 500-750 mg'a kadar çıkarılabilir.

Yan tesirleri sık olarak meydana gelir ve genellikle doza bağımlıdırlar. En sık görülenler **kaşıntı, cilt döküntüleri ve tat bozuklukları (dysgeusia) dır.** En ciddi olan, fakat seyrek görülenleri **kemik iliği depresyonu, nefrotik sendrom ve diğer böbrek bozuklukları ve otoimmün sendromlardır (myastenia gravis, polimyozit ve lupus-benzeri sendrom gibi).** Tedavi sırasında proteinüri veya hematüri yönünden ve kan hücrelerindeki değişmeler yönünden izleme yapılmalı ve bozukluk oluştuğunda ilaç kesilmelidir. Penisilamin ilaç ateşi yapabilir. Seyrek olarak bronşiyol ve alveol çeperini bozabilir.

Sulfasalazin: Antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkili bir sulfonamid olan sulfasalazin'in ağız yolundan günde 2 g (maksimum 3 g) verildiğinde romatoid artritli hastalarda penisilamin ve altın tedavisi kadar etkili olduğu ve yan tesir insidensinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu ilaç ankilozan spondilitte de yararlı olabilir. Antiinflamatuvar etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Olguların %2-30'unda makrositik anemi yapar. Bu ilacın diğer özelliklerine 37. Konuda değinilmiştir. Sulfonamid içermeyen esas antiinflamatuvar komponent olan 5-aminosalisilat (mesalazin) de günde ağızdan 1.5-2 g dozunda kullanılabilir.

Leflunomid: İmmünosüpresif nitelikte bir ön ilaçtır. Barsak çeperi ve karaciğerden geçerken aktif metabolitine dönüşür. Hücresel ve hümoral immün yanıtı sırasıyla T ve B lenfositler üzerindeki etkisiyle baskılar. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. İmmün sataşmaya uğrayanT lenfositlerinin proliferasyonunu esas olarak dihidro -orotat dehidrojenaz enzimini inhibe etmek suretiyle baskılar. Romatoid artritte radyolojik belirtilerin ilerleme hızını yavaşlatma ve yetivitimini düzeltme bakımından en az metotreksat ve sulfasalazin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Üç gün süre ile ağızdan günde bir kez 100 mg uygulanan yükleme dozundan sonra, günde 200 mg'lık idame dozuna geçilir. Aktif metabolitinin eliminasyon yarılanma ömrünün uzun (yaklaşık 2 hafta) olması

kanda kararlı durum düzeyine ulaşmasını geciktirir. Terapötik etkisi 4 haftada ortaya çıkar. En sık görülen yan tesirleri diyare, solunum sistemi iltihabı, baş ağrısı, döküntü ve serum hepatik aminotransferazlarının (transaminazlarının) yükselmesidir. Dispepsi, saç dökülmesi, kan basıncı yükselmesi ve nadiren kemik iliği süpresyonu yapar. Gebeler ve çocuk sahibi olmak isteyen erkeklerde teratojenik etkisi nedeniyle kullanılmamalıdır.

Anti-TNF-α monoklonal antikorlar : Romatizmal iltihap dokusunda ve kanda bulunan, iltihap olayında önemli ve merkezi bir role sahip olan tümör nekroz faktörü-α'yı nötralize ederek güçlü antiinflamatuvar ve immünosüpresan etki yaparlar. Pahalı ilaçlardır ve diğer tedavilere yanıt vermeyen ağır romatoid artrit, ankilozan spondilit ve benzeri durumların tedavisinde parenteral kullanılırlar. Bunlardan **infliksimab,** kimerik (insan-fare) TNF-α monoklonal antikorudur. Ayrıca glukokortikoidlere dirençli ağır Crohn hastalığının tedavisinde i.v. infüzyonla kullanılır. Tüberküloz (özellikle akciğer-dışı) gelişmesi insidensini artırır. Diğer antikor olan **etanersept,** 75 kD'lik TNF-α reseptör proteini ile insan IgG_1'inin Fc kısmını birleştirmek suretiyle yapılan dimerik füzyon proteinidir. Haftada 2 kez s.k. injeksiyonla 25 mg uygulanır. SSS'de demyelinasyona bağlı nörolojik bozukluk yapma riski vardır; kanser riskini artırdığı ileri sürülmüş, fakat kanıtlanmamıştır.

GUT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Gut, ürik asid metabolizmasının bozukluğu sonucu oluşan hiperürisemi hali ve akut artrit nöbetleri ile kendini gösteren kronik bir hastalıktır. Zamanla eklemlerde ve böbreklerde sodyum ürat birikintileri (tofus) ve idrar yollarında ürat taşı oluşumuna neden olabilir. Gutlu hastalar normal kişilere göre 80 kez daha fazla taş oluşma riskine maruzdurlar. Üriseminin normal değerinin üst sınırı erkeklerde 7.5 mg/dl ve kadınlarda 7 mg/dl olarak kabul edilir. Ürik asid vücutta nükleik asidler içindeki purin bazlarının yıkılması sonucu meydana gelir ve böbreklerden itrah edilir. **Primer gut** herediterdir ve bu hastalıkta ürik asidin oluşumu fazlalaşmış ve aynı zamanda itrahı azalmıştır. **Sekonder gut,** vücutta çekirdek yıkımının arttığı lösemi, myeloid metaplazi ve polisitemi hallerinde görülür. Ayrıca böbreklerden ürik asid itrahını azaltan ilaçlarla (örneğin tiazidler, etakrinik asid ve furosemid gibi diüretikler ve pirazinamid ve etambutol gibi tüberkülostatikler ile) tedavi sırasında ya da hiperlaktikasidemi hallerinde (diyabetik asidoz, açlık ve alkolizm gibi) gelişir. Kanserli hastaların antineoplastik ilaçlarla tedavisi sırasında hücre yıkımının artması da aşırı hiperürisemiye yol açabilir.

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar (kolşisin hariç) ya vücutta ürik asidin oluşumunu azaltarak (allopurinol) veya böbreklerden itrahını artırarak (ürikozürik ilaçlar) terapötik tesir oluştururlar.

Ürik asid böbreklerden hem glomerüllerden süzülmek ve hem de proksimal tübüller tarafından salgılanmak suretiyle itrah edilir. Birinci yoldan itrah daha büyük miktarda olur; fakat süzülen ürik asid kısmen, proksimal tübüllerden reabsorpsiyona uğrar. O halde ürik asid proksimal tübül hücresinde iki yönde taşınmaktadır. Bu taşınma bir aktif transport olayıdır. Tübül hücresinde organik anyonları salgılama ile görevli taşıyıcı, bu olayda rol oynar. Taşıyıcı, peritübüler aralıktan aldığı ürat'ı hücrenin öbür yüzünde lümen içine salıverir (salgılama), geri dönerken lümenden ürat'ı alır ve peritübüler yüzde serbest bırakır (reabsorpsiyon). **Ürik asid itrah hızı,** bir yanda glomerüllerden filtrasyon ve tübüllerden salgılanma hızı ve diğer yanda tübüllerden reabsorpsiyonunun hızı arasındaki dengeye bağlıdır.

Ürik asid itrahını artıran ilaçlara **ürikozürik ilaçlar** adı verilir. Bu ilaçlar esas itibariyle ürik asidin proksimal tübül hücresi tarafından reabsorpsiyonunu önleyerek etki yaparlar.

Kolşisin ve bazı antiinflamatuvar analjezikler (piroksikam, indometasin, naproksen ve fenilbutazon gibi) ilaçlar akut gut nöbeti sırasında, **nöbeti tedavi (geçirmek) için** kısa süre kullanılırlar. Allopurinol, probenesid, benzbromaron ve sulfinpirazon kronik gutta, akut nöbeti önlemek amacıyla **profilaktik olarak** devamlı kullanılırlar. Plazma ürik asid düzeyini düşüren bu ilaçlar akut gut nöbeti sırasında kontrindikedir; dokulardaki üratı mobilize ederek iltihaplı bölgeye çökme olasılığını artırırlar. Profilakside yardımcı ilaç olarak kolşisinden de yararlanılabilir.

Kolşisin

Çiğdem (Colchicum autumnale) bitkisinin soğan ve tohumundan elde edilen ve gut tedavisinde eskidenberi kullanılan bir alkaloiddir. Ürik asid metabolizmasını etkilemez ve ürikozürik etkisi yoktur. Sadece gut artritinde antiinflamatuvar etki gösterir, diğer tip artritlerde böyle bir etkisi yoktur.

Akut gut artriti periartiküler dokuda çöken ürat kristallerinin granulositler tarafından fagosite edilmesiyle başlatılır; fagositoz sonucu lizozomlar parçalanır, proinflamatuvar maddeler ortama salıverilir ve fagositlerin metabolizmaları hızlı olduğu için fazla laktik asid oluşur. Dokunun asidleşmesi ürat kristallerinin oluşumunu artırır; bu da fagositozun daha hızlanmasına neden olur. Böylece bir kısır döngü meydana gelir. Ürat kristalleri tarafından Hageman faktörü'nün aktive edilmesiyle dokuda kininlerin açığa çıktığı ve bunların damarlarda permeabiliteyi artırdıkları, ağrı oluşturdukları ve granülosit migrasyonunu hızlandırdıkları sanılmaktadır. Ayrıca ürat granülositlerde, güçlü bir kemotaktik madde olan lökotrien B_4'ün sentezini stimüle eder. Kolşisin, **ürat kristallerinin fagositozunu engelleyerek** dokunun asidleşmesini, böylece yeniden kristalleşmeyi ve lökosit migrasyonunu önler. Lökositlerin hareketinin önlenmesinin, hücre içindeki mikrotübüllerin kolşisin tarafından parçalanmasına bağlı olduğu sanılmaktadır.

Kolşisin'in granülositlerde, artrit oluşmasına katkıda bulunan bir glikoprotein'in yapımını veya salgılanmasını inhibe etmek suretiyle antiartritik etki yaptığı da ileri sürülmüştür. Bu maddenin ürat kristallerinin granülositler tarafından fagositozu sırasında oluştuğu gösterilmiştir.

Kolşisin ağız yolundan alındığında mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir. Kısmen karaciğer tarafından safra içinde itrah edilir ve enterohepatik siklusa girer. Akut gut nöbetinin tedavisinde 0.5-0.6 mg dozunda ağızdan önce saatte bir 5 kez verilir; bundan sonra ağrı kesilene veya gastrointestinal toksik belirtiler ortaya çıkana kadar aynı doz iki saatte bir tekrarlanır. Biraz daha farklı kür şemaları da vardır. Genellikle 4-10 mg'lık toplam doz ağrıyı geçirmeye yeterlidir. Bazen ağrı kesilmeden önce bulantı, kusma, sulu ve kanlı diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal toksik belirtiler ortaya çıkar; bu tablo ilacın toksik doz düzeyine erişildiğini ve kesilme-

si gerektiğini gösterir. Akut nöbet başladıktan sonra kolşisin ne kadar erken verilmeye başlanırsa o derece çabuk ve başarılı sonuç alınır. Nöbetin **ilk birkaç saati içinde** tedaviye başlanırsa olguların aşağı yukarı %95'inde kür başarılı olur; ilacın gut artriti için spesifik olması nedeniyle artritin türünü saptamakta diyagnostik önemi vardır. Nöbet geçtikten sonra birkaç gün, günde 3 kez 0.5-0.6 mg dozunda verilir. Sonra iki günde bir, bir kezde 0.5-2 mg dozunda verilerek devamlı profilaksi sağlanabilir. Eğer gastrointestinal belirtiler ağrı kesilmeden önce belirmiş ve kür başarısız olmuşsa ilaç kesilir; en az üç günlük bir intervalden sonra ikinci küre başlanabilir.

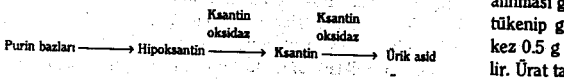
Kolşisin yüksek dozda verildiğinde damar endotelini zedeler, hipovolemi, şok, hematüri ve böbrekte «shutdown» sonucu oligüri yapabilir. Böbrek yetmezliği olan gutlularda, uzun süre intermitent (haftada iki kez 0.6 mg) kullanılmasının seyrek olarak nöropati ve proksimal myopati yaptığı bildirilmiştir. Nöropati uzun süre kullanılan kolşisin'in, doza bağımlı bir şekilde ince barsak mukoza epitelini bozarak B12 vitamini malabsorpsiyonu yapmasına ve ayrıca nöronlarda mikrotübülleri yıkmasına bağlıdır. Barsak epitel hücresinde meydana getirdiği lezyon, "intrinsik faktör-B12 vitamini kompleksi" reseptörünün azalması şeklindedir. Malabsorpsiyona bağlı B12 vitamini eksikliğinin semptomatik hale gelmesi 3-6 yıl alır; ancak, yaşlılarda daha çabuk olabilir.

Ailesel Akdeniz ateşi (FMF) olgularında krizleri önlemek için de kullanılır.

ALLOPURİNOL

Pirazolopirimidin türevi ve kimyasal yapısı bakımından hipoksantin'e benzeyen bir ilaçtır. Ürik asid oluşumunu azaltır; ürikozürik veya antiinflamatuvar etkisi yoktur.

Purin bazlarının yıkılması sonucu meydana gelen hipoksantin'in ürik aside dönüşümünü sağlayan **ksantin oksidaz enziminin inhibitörü**dür.



Adıgeçen enzim allopurinolu da etkiler ve onu oksipurinola çevirir; bu madde de inhibitör etkiye sahiptir ve uzun etkilidir. Allopurinolun eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saat, oksipurinolunki 18-33 saattir. Eliminasyonlarına renal itrahın katkıda bulunması nedeniyle böbrek yetmezliğinde allopurinol dozunun azaltılması gerekir.

Allopurinol alanlarda ürisemi düşer, idrarla atılan ürat miktarı belirgin şekilde azalır. Buna paralel olarak ksantinüri ve hipoksantinüri artar; ancak ksantin ve hipoksantin, ürik aside göre suda çok fazla çözündüklerinden ilacı alanlarda idrarda ksantin ve hipoksantin taşı meydana gelmesi olasılığı düşüktür. Allopurinol, serumun ksantin ve hipoksantin düzeyini 4-5 katına çıkarır. Allopurinol ile tedaviye başlanılan hastaların fazla su içmeleri tavsiye edilir.

Allopurinol başlangıçta ağızdan günde bir kez 100 mg verilir; doz bir aylık tedavinin sonunda 100 mg'lık ilavelerle 300 mg'a kadar çıkartılır. Plazma ürik asid düzeyinin, normal üst sınırın 2 mg/dl altında tutulması hedeflenir. Bu hedefe varılınca günde tek doz halinde sürekli alınır. Başlangıçta yüksek dozda verilmesi gut krizini tetikleyebilir.

Allopurinol'un en sık görülen yan tesirleri ciltte, ürtikerden eksfoliyatif dermatite kadar değişen şiddetteki döküntülerdir; bunlar genellikle birkaç ay süren tedaviden sonra ortaya çıkarlar. İlacın hepatotoksik tesiri de vardır. İlaç ateşi, vaskülit ve lökopeni yapabilir.

PROBENESİD

Böbreklerde proksimal tübülleri etkileyerek ültrafiltrattaki üratların reabsorpsiyonunu azaltır. Böylece **ürikozürik etki** yapar ve ürisemiyi düşürür. Ürik asid metabolizması üzerinde bir etkisi yoktur; antiinflamatuvar etki göstermez. Gutlu veya sekonder hiperürisemili kimselerde gut nöbetinin profilaksisi için devamlı olarak kullanılır.

Probenesid proksimal tübül hücreleri tarafından salgılanan asidik bir ilaçtır. Hücrenin peritübüler yüzünden lumene bakan yüzüne geldiğinde, ayni taşıyıcı ile taşınan diğer birçok ilacın aksine, taşıyıcıdan tamamiyle ayrılmaz, kısmen bağlı kalır. Bunun sonucu taşıyıcı, lumenden ürik asid'i alıp bağlayamaz ve ürik asid reabsorpsiyonu azaltılmış olur. Öte yandan probenesid aynı taşıyıcı aracılığı ile salgılanan ürik asid'in salgılanmasını kompetisyon suretiyle azaltır. Fakat ürik asid itrahı yönünden salgılanma önemsiz olduğundan salgılanmanın önlenmesi, reabsorpsiyon blokajı tarafından maskelenir; net etki olarak ürik asid itrahı, salgılanmanın inhibisyonuna karşın, artar.

Probenesid ve diğer ürikozürik ilaçlar verilmeye başlanmadan önce: (i) hastaya günde 3 litre su verilerek su diürezi yapılır; (ii) ürat itrahı çok yüksekse ilave olarak, günde 3-6 kez 1 g potasyum sitrat verilerek idrar bazikleştirilir. Bunlar yapılmadığı takdirde başlangıçta, fazla miktarda idrara geçen üratlar, kristaller halinde tübüllerde çökebilirler ve idrar yollarında taş oluşturabilirler. Bundan sonra günde ağızdan iki kez 250 mg probenesid verilerek tedaviye başlanır. Günlük doz 4 haftada bir 500 mg artırılarak günde 2 kez 1 g'lık maksimum düzeye çıkarılabilir. Bu ilacın da başlangıçta yüksek dozda alınması gut krizini tetikleyebilir. Vücutta biriken ürat havuzu tükenip günlük ürat itrahı azalınca doz azaltılır; haftada iki kez 0.5 g dozunda verilerek, ürikozürik tesir idame ettirilebilir. Ürat taşı olan olgularda kontrindikedir. Kriz sırasında kullanılmamalıdır.

Probenesid alanlarda gastrointestinal kanalda tahrişe bağlı olarak bulantı, kusma ve diyare meydana gelebilir. Ciltte döküntülere neden olabilir. Sulfonamidler ile birlikte alınırsa onların itrahını azaltıp kan düzeylerini yükseltebilir.

Benzbromaron: Etki mekanizması ve yan tesirleri bakımından probeneside benzeyen yeni bir ürikozürik ilaçtır. Eliminasyonu daha yavaş ve etki süresi daha uzundur. Profilaktik olarak günde 1 kez ağızdan 100 mg verilir.

ANTİİNFLAMATUVAR ANALJEZİKLER

İndometasin: Ürikozürik etki göstermez, fakat güçlü antiinflamatuvar etkisi nedeniyle akut gut nöbetinin tedavisinde kullanılır. İlk doz 50-150 mg'dır; sonra günde 3 kez yemeklerden sonra 50 mg, belirtiler kaybolana kadar verilir. Ağrı genellikle 2-4 saat içinde ve lokal duyarlık ve sıcaklık 24-36 saat içinde kaybolur. Şişlik 3-5 gün içinde giderek azalıp kaybolur. İndometasinle 2 günlük bir uygulama genellikle yeterli olur.

Naproksen: Bu ilacın gut artritinin tedavisi için ilk dozu 750 mg'dır; sonra 8 saat ara ile 250 mg nöbet geçene kadar verilir. Genellikle 1-2 günlük tedavi yeterli olur.

Piroksikam: Günde 20 mg dozunda birkaç gün verildiğinde akut gut artritini düzeltebilir.

Yukarıdaki ilaçlardan başka **sulindak, fenoprofen kalsiyum ve ibuprofen** de gut artritinin tedavisinde yüksek doz sınırında kullanılabilirler. Salisilatlar (diflunisal dahil) gut tedavisinde kullanılmaz, yüksek dozda ürik asid retansiyonuna neden olabilirler ve nöbeti daha kötü yapabilirler.

Antiinflamatuvar Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların en önemli kullanılış yerlerinden birini aşağıdaki **artrit şekilleri oluşturur.** İlaçların farmakolojik özelliklerine değinmeden önce artritlerin başlıca özelliklerinin belirtilmesinde yarar görülmüştür. Bu indikasyonlarda sözkonusu ilaçlar, uzun süre ve genellikle, hastanın dayanabileceği en yüksek günlük doz düzeyinde kullanılırlar. Vurgulanması gereken diğer bir nokta antiinflamatuvar ilaçların bu indikasyonlarda **radikal değil, sadece palyatif tedaviye olanak vermeleri**dir. Artritlerin tedavisinde öngörülen **başlıca amaçlar** hastanın günlük yaşamını ve çalışmasını engelleyen, eklemlerdeki hareket kısıtlılığını düzeltmek ve eklemlerde zamanla meydana gelen dejeneratif bozuklukları geciktirmektir. Bu amaçla ilaç tedavisinden başka, duruma göre fizyoterapi yapılması, eklemlerin istirahate alınması için ortopedik malzemelerin uygulanması, psikoterapi, beslenmenin yeterli durumda sürdürülmesi ve gerekirse cerrahi girişim yapılması gibi önlemlere de başvurulur.

Artritler gibi belirgin bir inflamasyona bağlı durumlar dışında, genel bir analjezik olarak da kullanılırlar; bu son kullanılış şeklinde **tek** başlarına kullanılabildikleri gibi, bağımlılık yapma potansiyeli düşük olan kodein, kodein türevleri ve dekstropropoksifen gibi narkotik analjeziklerle kombine olarak da kullanılırlar. Biri **periferik analjezik etki** ve diğeri **santral analjezik etki** oluşturan bu iki tür analjezik ilacın kombinasyonu aditif etkileşme gösterir. Bu durumda her bir ilacın tek başına gösterdiği etkiye göre daha güçlü bir analjezik etki elde edilir. Halbuki bu ilaçların her birinin (özellikle antiinflamatuvar analjeziklerin) mutad dozunun artırılması ile elde edilecek analjezik etki artması az veya çok azdır. Antiinflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici etki güçleri için bir «tavan» sözkonusudur; dozun mutad doz sınırının üstüne çıkarılması analjezik etki şiddetini fazla yükseltmez; örneğin aspirin dozu, 500-650 mg'lık mutad düzeyden 900-1000 mg düzeyine çıkarılsa analjezik etkideki artma oldukça azdır.

Non-steroidal antiinflamatuvar analjezik ilaçların kullanıldığı **başlıca klinik durumlar** ile bunların konu ile ilgili özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

(i) Romatoid artrit: Kronik inflamatuvar eklem hastalıklarının en sık görülen şeklidir. Total nüfusun yaklaşık % 1'inde oluşur. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kez daha sık görülür. İleri dönemde hiperplastik sinovyal doku (pannus), eklem kıkırdağını, kıkırdak altındaki kemik dokusunu, eklem kapsülü ve ligamentlerini progresif bir şekilde bozar. İltihap otoimmün mekanizmaya bağlıdır. Genellikle, IgM türü bir immünoglobülin olan, **romatoid faktör (RF) oluşmuştur.** IgG-RF-kompleman üçlü kompleksinin sinovyal membranda çöktüğü saptanmıştır. Eklem bozukluklarından başka, travmaya maruz kalan yerlerde romatoid nodüller oluşur. Ağır olgularda iç organlarda genellikle klinik belirti vermeyen vaskülit ve nodüler lezyonlar bulunmuştur.

Romatoid artritin **erişkin tipi** ve çocuklarda görülen **juvenil tipi** vardır. Juvenil romatoid artritin başlangıçtaki durumuna göre sistemik (akut febril), posiartiküler (4 veya daha az eklemi tutan) ve poliartiküler (5 veya daha fazla eklemi tutan) şekilleri vardır. Juvenil romatoid artritin posiartiküler tipinde olguların yaklaşık yarısında genellikle subklinik olarak seyreden kronik iridosiklit gelişir. Juvenil romatoid artritte, erişkin tipinin aksine, prognoz daha iyidir; olguların % 75-80'inde tam bir düzeltme meydana gelir.

Romatoid artritin gerek erişkin ve gerekse juvenil tipinde ilk olarak denenmesi gereken antiinflamatuvar ilaç aspirindir ve analjezik olarak kullanılan dozuna göre yüksek dozda kullanılır. Aspirine dayanıksızlık gösteren olgularda, diğer antiinflamatuvar analjezikler ve duruma göre altın bileşikleri, penisilamin, glukokortikoidler ve sitotoksik immünosüpresifler ile tedavi gerekebilir. Glukokortikoidler oral veya intraartiküler uygulanabilirler. Erişkin tipi romatoid artrit olgularının %75'inde ilaç tedavisi ve diğer önlemlerle hastalık birinci yıl içinde kontrol altına alınır. Yüzde 10 kadarında tüm tedavi çabalarına rağmen deformite gelişir. Juvenil tipteki olgularda, yan tesirlerinin çocuklarda daha tehlikeli olması nedeniyle indometasin, klorokin ve hidroksiklorokin kullanılmaz.

(ii) Ankiloz an (ankiloz-yapıcı) spondilit: Primer olarak omurga ve çevresindeki yapılarda (özellikle sakroiliyak ve lomber eklemlerde) oluşan ve sonunda ankiloza götüren kronik progresif bir poliartrittir. Omurlar arasındaki annulus fibrosus'ların ve eklem çevresindeki yumuşak dokuların kalsifikasyonuna neden olur. Genellikle 10-30 yaşlar arasında başlar.

Hastalık 10-20 yıl boyunca ilerler ve bu ilerleme genellikle tedavi ile kontrol altına alınamaz. Fakat hastanın sübjektif şikayetleri (ağrı, hareket kısıtlanması ve bunlar nedeniyle ekzersiz tedavisine dayanamama gibi) ilaçla azaltılır. Belirtilen sürenin sonunda hastalık kısmen ve bazen tamamen düzelme gösterir.

Ankilozan spondilitte aspirin, hafif artrit nöbetlerine bağlı ağrıyı geçirebilir, fakat çoğu zaman indometasin, sulindak, proksikam, diklofenak, naproksen ve benzeri

gibi güçlü antiinflamatuvar analjezikler kullanmak gerekir. Santral etkili kas gevşetici ilaçlar ankilozan spondilite bağlı kas spazmına karşı genellikle etkin değildir. İridoksiklit ve vaskülit gelişen olgular dışında glukokortikoidler kullanılmamalıdır.

(iii) Osteoartrit (dejeneratif eklem hastalığı): Eklem kıkırdağının harap olması şeklinde başlayan, kıkırdak altındaki kemik dokusunda osteoskleroz oluşması ve eklem yüzeyinin kenarlarında (kemik ve kıkırdak proliferasyonuna ve proliferatif dokuda kalsifikasyona bağlı) osteofit oluşması şeklinde gelişen dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Nedeni belli değildir. Her ne kadar dejeneratif bir hastalıksa da ikincil olarak periartiküler iltihap dokusu oluşur. Genellikle orta ve ileri yaşlarda başlar. En çok diz ve kalça eklemlerini tutarak buralarda sırasıyla Haberden ve Bouchard düğümleri denilen lezyonları oluşturur.

İlaç tedavisine aspirinle başlanır. Ağrı aspirinle yeterli derecede kontrol altına alınamazsa indometasin, ibuprofen, naproksen, diklofenak, tolmetin ve sulindak gibi daha güçlü antiinflamatuvar etki yapan ilaçlarla tedavi yapılır. Glukokortikoidler genellikle yararsızdır; ancak ikincil olarak sinovit gelişmişse intraartiküler glukokortikoid injeksiyonu yapılır. İlaç tedavisinin yanısıra fizik tedavi (ısıtma veya ekzersiz şeklinde) veya istirahat tavsiye edilir. Antiinflamatuvar analjeziklerin bu hastalıkta bir taraftan ağrıyı suprese ederken öte yandan dejeneratif bozuklukları olumsuz yönde etkileyebilecekleri ileri sürülmüştür.

(iv) Psöriyatik artrit: Cilt veya tırnak psöriyazisi olgularının bir kısmında gelişen ve romatoid artrite benzeyen eklem belirtileri ile kendini gösteren (fakat RF-negatif) bir artropatidir. Daha ziyade el ve ayak parmaklarındaki eklemleri tutar. Spondilit ve sakroilyak artrit oluşabilir. Ciltaltında nodül oluşmaz.

Hafif veya orta şiddette ağrısı olan olgularda aspirin ile tedavi yapılır. Aspirin'in etkili olmadığı durumlarda indometasin ve diğer güçlü antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır. Altın tedavisi ancak bazı olgularda yararlı olabilir. Glukokortikoidler bu hastalıkta ancak yüksek dozda etkili olduklarından sistemik glukokortikoid tedavisi tercih edilmez. Cilt lezyonlarını artırdığı için antimalaryal ilaçlar kontrindikedir. Progresif artrit oluştuğunda immünosüpresif ilaçlar (metotreksat gibi) kullanmak gerekebilir.

(v) Reiter sendromu: Genç erişkin erkeklerde meydana gelen ve genellikle konjonktivit ve üretrit ve seyrek olarak blenorajik keratoderma ile birlikte oluşan rekurrent bir artrittir. Nedeni kesinlikle belli değildir. İnfeksiyon hastalığı olması muhtemeldir. Epidemi şeklinde oluşabilir. Yayılmasında kısmen seksüel temasın rol oynadığına inanılmaktadır. Bu sendromda gelişen artrit psöriyatik artrite kısmen benzer. Eklem-dışı belirtiler bir süre sonra geçerler; olguların yaklaşık yarısında artrit kalır ve özellikle sakroilyak artrit veya spondilit şeklindedir. Bazen nüksler sırasında eklem-dışı belirtiler de ortaya çıkabilir. Tedaviye aspirinle başlanır. Ağır artrit olgularında indometasin, diklofenak, naproksen ve benzeri güçlü antiinflamatuvar ilaçları kullanmak gerekir. Sistemik glukokortikoid tedavisi diğer artrit türlerinde olduğundan daha az etkilidir ve uygulanmaması gerekir; ancak bazen intraartiküler glukokortikoid injeksiyonu gerekebilir. Altın tedavisi denenebilir. Antimalaryal ilaçlar etkisizdir. Mycoplasma infeksiyonu olasılığı nedeniyle bir hafta süre ile tetrasiklin tedavisi (günde 1 kez p.o. 100 mg doksisiklin veya 250 mg, p.o., günde 4 kez. tetrasiklin) yapılmalıdır.

(vi) Romatik ateş: Kısa bir süre önce geçirilmiş grup A streptokok infeksiyonunun immünolojik bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan ve genellikle artrit ile birlikte olan ateşli bir hastalıktır. Eklemlerde kızarıklık şişme, lokal hiperterini ve eksüda toplanması olur. İltihap eklemlerden başka beyin, kalp, ciltaltı bağ dokusu ve ciltte de oluşabilir; buna bağlı olarak kore, kardit, ciltaltında iltihabi nodüller ve erithema marginatum adı verilen kısa ömürlü lokal eritem ortaya çıkar. Genellikle 4-18 yaşlar arasında olur; bu yaşlar dışında nadir görülür. Ailesel eğilimin rolü vardır. Hafif veya semptomsuz streptokok infeksiyonu geçirenlerin yaklaşık %3'ünde romatik ateş gelişir. Bazen eklem belirtileri olmaz sadece semptomsuz, hafif bir kardit şeklinde seyreder. Kardit kalbin üç tabakasını da (myokard, epikard ve endokard) tutabilir; bazen myokardit konjestif kalp yetmezliği yapacak derecede fazla olur. Kardit dışında kalan belirtiler (artrit ve ateş dahil) kalıcı bir lezyon bırakmadan genellikle 2 hafta içinde geçerler; sedimentasyon hızındaki artma aylarca sürebilir. Kardit hali görece uzun sürer ve başta kalp kapakçıkları olmak üzere kalıcı lezyon bırakabilir.

Romatik ateş tedavisinin standart ilacı **aspirin ve sodyum salisilat**tır. Sadece hafif bir artrit gösteren olgularda aspirin analjezik dozda kullanılır. Ağır artritli olan olgularda veya kardit gelişmiş olan olgularda aspirin yüksek dozda, belirtileri kontrol altına alacak veya dayanıksızlık belirtilerine neden olacak bir düzeyde uygulanır. Bu hastalıkta salisilatlar kullanılabilecek tek antiinflamatuvar analjezik ilaçlardır; diğer analjezik ilaçlar kullanılmazlar. Kardit konjestif kalp yetmezliği oluşturacak derecede ise salisilat yerine glukokortikoid ilaçlarla tedavi yapılır. Salisilatlarla başarılı sonuç alınmayan durumlarda da aynı yola gidilir. Romatik ateşte, salisilatları olduğu gibi glukokortikoidleri de genellikle yüksek dozda kullanmak gerekir. Romatik ateş geçirenlerde nüksleri önlemek için streptokokal farenjite karşı kronik antibiyotik (genellikle i.m. benzatin penisilin) uygulayarak

profilaksi yapılması esastır. Ayrıca özel bazı durumlarda infektif endokardit gelişmesini önlemek için akut antibiyotik uygulaması yapılmalıdır (bak. 16. Konuda).

(vii) İskelet-kas sistemi ile ilgili diğer lezyonlar: Eklem-dışı romatizmalar (bursit, tendinit, tendosinovit, fibromyozit, bel ağrısı, diğer adıyla siyatik gibi), travmatik sinovit, çizgili kasların zedelenmesi, ligamentlerin zorlanması, pannikülit, servikal radikülopati ve benzeri servikal kas-iskelet bozuklukları gibi durumlarda aspirin veya diğer antiinflamatuvar analjezikler denenebilir. Bu arada spor zedelenmelerinde de kullanılabilirler. Yüzeyel lezyonların tedavisi için lokal uygulanan jel şekilleri çıkarılmıştır; bunların antiinflamatuvar etki yapacak konsantrasyonda dokuya sokulmaları şüphelidir.

(viii) Tümörlerin kemiğe metastazına bağlı kemik ve eklem ağrıları: Sözkonusu metastazlar kemiğin harap olmasına ve yeni kemik oluşumuna yol açar. Bu durum, kemikte, özellikle yoğun şekilde periostta, bulunan myelinli ve myelinsiz aferent sinir liflerini uyararak ağrıya neden olur. Periartiküler dokuda ve kemik etrafındaki yumuşak dokuda da nosiseptörler vardır; fakat kemik iliği ve kemiğin korteks kısmı ağrıya duyarlı değildir. Kemikte metastaza bağlı değişikliklere, artmış prostaglandin E_1 ve E_2 sentezi eşlik eder; bu maddeler nosiseptörlerin duyarlığını artırarak ağrı oluşmasını kolaylaştırırlar; ayrıca, metastaza bağlı olarak sentezi artan ve bir prostaglandin olmayan "osteoklast aktive eden faktörün" nosiseptörleri aktive ettiği sanılmaktadır. Prostaglandin sentezini inhibe eden antiinflamatuvar analjeziklerin ve glukokortikoid ilaçların, ağrıyı azaltmaları ve metastazın büyümesini yavaşlatabilmeleri nedeniyle, kemik metastazı ağrısının tedavisinde özel bir yerleri vardır.

(xi) Diğer tür kanser ağrıları: Antiinflamatuvar analjeziklerin kanser ağrısındaki yerine 64. Konuda değinilmiştir.

(x) Diğer ağrılı durumlar: Başağrısı, dişağrısı, dismenore ve yumuşak doku zedelenmesinde ve **postoperatif ağrılarda** aspirin ve benzeri narkotik-olmayan analjezikler ağrı kesici olarak kullanılabilirler. Orta ve şiddetli akut ağrıda parenteral (genellikle i.m.) verilmeleri gerekir; kronik ağrıda veya hafif ağrıda oral veya rektal yoldan verilmeleri tercih edilir.

Bu durumlarda sözkonusu ilaçlar tek başlarına yeterli derecede etkili değillerse, kodein ve dekstropropoksifen gibi zayıf narkotik analjeziklerle birlikte ağızdan kullanılırlar. Postoperatif ağrılarda ağrı şiddetli ise ve sözkonusu ilaçlarla yeterli derecede kontrol altına alınamadı ise morfin veya benzeri bir kuvvetli opioid ilaç uygulanır. **Üreter ve safra yolu koliklerine karşı** antiinflamatuvar analjezikler, güçlü opioid analjezikler kadar, hatta bazen daha fazla etkili bulunmuşlardır. Antiinflamatuvar ilaçlar, kısa süreli bazı cerrahi girişimlerden önce ağrı profilaksisi için, seyrek de olsa preoperatif kullanılabilirler.

Bu ilaçların perioperatif (ameliyat sırası ve sonrası) kullanılmalarında **risk/yarar oranları** aşağıdaki şekilde değerlendirilir. Solunum deprese etmemeleri, mide boşalmasını geciktirmemeleri, hastanın psikomotor performansını bozmamaları, genellikle bulantı ve kusma yapmamaları bu ilaçların narkotik analjeziklere göre üstünlüğünü teşkil eder. Öte yandan i) kanama eğilimini aşırı derecede olmasa bile artırmaları, ii) mide-barsak lezyonu yapmaları, iii) renal fonksiyonu bozmaları, iv) anestezi ve ameliyatın yarattığı stres durumunun gastrointestinal ve renal yan tesir olasılığını artırmaları ve v) bu ilaçların stres olayını suprese edememeleri sakınca teşkil eden özellikleridir. Risk/yarar oranları kullanılacağı duruma ve ilacın antiinflamatuvar etkinlik derecesine göre değişebilir. Bu noktalara dikkat ederek perioperatif dönemde akut ağrı tedavisi için kullanılmalarında mutlak bir sakınca yoktur. Bu durumda narkotik analjeziklerle, azaltılmış daha az toksik dozda kombine olarak kullanılırlar ve hastanın daha az narkotik analjezik ilaca maruz kalmasını sağlarlar (**narkotik tasarruf ettirici**, "sparing", **etki**).

(xi) Kardiyovasküler hastalıklar: Aspirin'in **antitrombositik olarak** tromboembolik hastalıklarda kullanılışına ayrıntılı olarak 45. Konuda değinilmiştir. İndometasin prematürelerde ductus arteriosus açıklığının tedavisinde kullanılır ve cerrahi girişime gerek olmadan kapanmayı sağlayabilir. Bu indikasyondaki terapötik etkisi prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlıdır. D. arteriosus açıklığı olgularının %79-91'inde i.v. indometasin'in (0.2 mg/kg 1-3 doz) kapanmayı sağladığı bulunmuştur (Walters, 1988). Oral yoldan verildiğinde neonatlarda biyoyararlanımın değişkenliği nedeniyle olguların ancak %18-85'inde etkili bulunmuştur. bu indikasyonda doğumdan sonraki 2 hafta içinde kullanılmalıdır.

(xii) Jenitoüriner hastalıklar: Glomerüler hastalıklarda proteinürinin azaltılması için, erken doğum eyleminde eylemin geciktirilmesi için ve dismenore ve nokturnal enureziste tedavi için antiinflamatuvar analjezikler yararlı olurlar. Erken doğum eylemini durdurmak için (tokolitik olarak) gebeliğin 32 haftasından önce kullanılmaları tavsiye edilmez. İndometasinin daha erken kullanılması sonucu, başta nekrotizan enterokolit ve kafa-içi kanama olmak üzere yenidoğanda ciddi komplikasyon riskinin fazla arttığı saptanmıştır.

Ateşin Klinik Yönü ve Düşürülmesi

Ateş (pirezis), esas olarak immün sataşmaya bağlı olarak meydana gelen akut faz reaksiyonunun bir kısmını teşkil eden ve hipotalamik termoregülatör merkez tarafından koordine edilen otonomik, nöroendokrin ve be-

TABLO 66.1
Antiinflamatuvar analjezikler (AA) ile ilgili görece sık görülen önemli ilaç etkileşmeleri[1]

AA + diğer ilaç	Sonuçlar
Aspirin +	
– alkol veya piroksikam	Mide kanaması ve ülseri olasılığı artar
– antikoagülanlar	Kanamalar
– kortikosteroidler	Gİ kanamalar
– diğer NSAİİ'ler	Aspirinin antitrombositik etkisinin azalması
– diklofenak veya flurbiprofen	Gİ absorpsiyonun azalması nedeniyle bu iki ilacın plazma düzeyinin azalması
– indometasin veya fenoprofen	Eliminasyon artması nedeniyle bu iki ilacın plazma düzeyinin azalması
– insulin	İnsulin gereksinimi azalır ve hipoglisemi olabilir
– metotreksat	Bu ilacın plazma düzeyi azalır
– sodyum valproat	Bu ilacın düzeyi artar
– spironolakton, furosemid veya tiazidler	Natriüretik etki azalır
Azapropazon +	
– varfarin	Bağlanma yerinden kovma sonucu kanamalar
Diklofenak +	
– lityum	Plazma Li düzeyi artar, Li zehirlenmesi olabilir
İbuprofen +	
– digoksin	Plazma digoksin düzeyi artar
Ketoprofen +	
– probenesid	Ketoprofen'in plazmada bağlanması ve eliminasyonu azalır
İndometasin +	
– Bumetanid veya kaptopril	Antihipertansif etkide azalma
– kortikosteroidler	Eliminasyonları azalır ve plazma düzeyleri yükselir
– furosemid ve tiazidler	Natriüretik etki azalır
– lityum	Plazma Li düzeyi artar, Li zehirlenmesi olabilir
– fenilpropanolamin	Hipertansif etki artar
– triamteren	Böbrek yetmezliği
– varfarin	Kanamalar

1. Rainsford, 1989'dan kısmen değiştirerek alınmıştır. Sonuçların değerlendirilmesi için metne bakınız.

hevyoral (davranışsal) cevaplardan oluşan adaptif bir reaksiyondur (bak. s. 961). Ana göstergesi vücut temperatürünün 1-4°C arasında değişen bir ölçekte artmasıdır. Temperatür yükselmesini ve onun yüksek düzeyde idamesini sağlayan olaylar, soğuk bir ortamda temperatürü normal düzeyde sürdürmek için aktive edilen fizyolojik mekanizmalarla aynıdır. Bunlar, kan akımının ciltten derin damar yataklarına kaydırılması ve terlemenin azaltılması gibi otonomik sinir sistemi ile ilgili olaylar, vazopresin salgılanmasının azaltılması ve böylece ısıtılacak sıvı kitlesinin düşürülmesi gibi endokrin olaylar ve titreme (rigor, "shivering"), üşüme ("chills") ve sıcak bir ortam arama gibi davranışla ilgili olaylardır. Ateş sırasında karaciğer, akut faz reaktantları denilen proteinleri üretmeye başlar. Ayrıca organizmanın strese reaksiyon mekanizmaları aktive edilir (CRH-ACTH-kortizol ekseninin aktivasyonu gibi).

Vücut temperatürünün yükselmesi, makrofajların ve lökositlerin bakterileri öldürme gücünü artırır ve birçok mikroorganizmanın çoğalmasını bozar, böylece immün savunma mekanizmalarını pekiştirir. Bu nedenle ateş, aslında patolojik bir olay değil, patolojik bir durumu düzeltmeye yönelik bir **fizyolojik reaksiyon** olarak kabul edilir. Ancak aşırı temperatür yükselmesi (40°C'nin üstüne), patolojik bir durumdur; hücrelerde nükleik asid ve protein sentezini, membran akışkanlığını ve intraselüler pH'yi bozar. Aşırı temperatür yükselmesinin yaşamı tehdit eden sonuçları, esas olarak eksitabl hücrelerin, muhtemelen intraselüler K^+ deplesyonu ile ilişkili depolarizasyonuna bağlı kalp aritmileri ve beyin zedelenmesidir. Beyin zedelenmesinde, eksitatör amino asid nöromediyatör sisteminin (bak. 54. Konu) aktivasyonuna bağlı eksitotoksik nöron ölümünün rol oynadığı ileri sürülmüştür. Aşırı ateş durumunda ölüm nedeni, çoğu olguda kalp aritmileridir. Yukarıda belirtilen duruma göre ateşin, aşırı derecede olduğu takdirde, antipiretik ilaçlarla ve gerekirse diğer önlemlerle düzeltilmesi gerekir. Ancak 39°C'un altındaki düşük derecedeki ateşin tedavisinin yararı bu derecedeki ateşin fizyolojik yararı karşısında tartışmalıdır ve bazı tıp çevrelerine göre hastayı fazla rahatsız etmiyorsa tedavisi gerekmez. Antipiretik ilaçlar aşağıdaki durumlarda meydana gelen **hipertermiyi düşürmezler** ve bu durumlarda kullanılmazlar: (i) Alerjik bir olay olan "ilaç ateşi". (ii) Depolarizan tipte bir kas felcedici ilaçla birlikte genel anestezik ilaç uygulanmasına bağlı olarak seyrek meydana gelen maliny hipertermi (çizgili kaslarda sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum kanallarının genetik bozukluğu sonucu hücre içine aşırı Ca^{2+} salıverilmesine bağlıdır ve dantrolen ile tedavi edilir.) (iii) Nöroleptik malign sendromu (nöroleptik ilaçların antidopaminerjik etkileri sonucu kaslarda rijidite yapmalarına ve hipotalamik termoregülatör merkezi bozmalarına bağlıdır; dantrolen ile veya bromokriptin gibi dopamin agonistleri ile düzeltilir). (iv) Sıcak çarpması (genellikle antikolinerjik ilaç alındığında terleyemeyen kimselerde, sıcak ortamda çalışırken meydana gelir ve agresif hidratasyon yapma, ilacı kesme, önce buzlu banyo ve sonra ıslak çarşaf uygulama gibi yöntemlerle düzeltilir).

Ateş fazla ise (39.5°C veya daha fazla) ve hasta bebek veya küçük çocuksa, 60 yaşından yukarı ise veya kalp hastalığı varsa antipiretik ilaçla ateşin düşürülmesi uygun olur. Kalp hastalarında yüksek ateş taşikardi oluşturması nedeniyle komplikasyon yapabilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda ateşin 39.5 ve özellikle 40°C'nin üstüne çıkması febril konvülsiyon (havale) oluşmasına neden olabilir. Bu durumlar dışında ateşin ilaçla düşürülmesi gereksizdir; ateş, infeksiyonun gelişmesinin ve antimikrobik tedavinin başarısının izlenmesi bakımından yararlı olduğu için ve ateşin seyri bazen diyagnoza yardım ettiği için gereksiz yere düşürülmesi bu bakımdan da sakıncalıdır. Antipiretik analjezikler Hodgkin hastalığında gelişen ateşi de düşürürler.

Antiinflamatuvar Analjeziklerle İlgili İlaç Etkileşmeleri

Sözkonusu ilaçlar oldukça fazla kullanılan ilaçlardır. Bunların neden olduğu etkileşmelere, etkileştikleri ilaçlarla ilgili bölümlerde kısmen değinilmiştir. Konunun önemi nedeniyle klinik uygulamada nisbeten sık görülen ve klinik sorun oluşturabilen belirli etkileşmeler Tablo 66.1'de gösterilmiştir. Bu tablodaki sonuçları değerlendirirken hatırda tutulması gereken noktalar şunlardır: (i) Diğer antiinflamatuvar analjezikler, özellikle aynı gruptan olanlar da benzer etkileşmeleri yapabilirler. Listede halen Türkiye'de pazarlanmış olan analjezikler gösterilmiştir. (ii) Sözkonusu ilaçların yaptığı etkileşmeler, listede gösterilen diğer ilacın benzerleri ile de olabilir. (iii) Seyrek görülen etkileşmeler listeye alınmamışlardır; bu tür etkileşme çeşitlerinin sayısı oldukça fazladır. Onlar için konu ile ilgili kitaplara, bu arada Kayaalp (2001)'e bakılabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. SALİSİLAT MÜSTAHZARLARI

a) Aspirin müstahzarları*:
- Aspirin (Bayer): 0.1 g'lık ve 0.5 g'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).
- Aspirin Fort (Bayer): 0.5 g aspirin ve 50 mg kafein içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Alcacyl (Novartis): 500 mg kalsiyum asetilsalisilat ve 400 mg aluminyum hidroksid içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Atapsin Tablet 500 mg (Atabay): 0.5 g'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Babyprin (Pfizer): 0.08 g'lık tablet. 20 Tablet/kutu (antitrombositik olarak erişkinlerde de kullanılabilir).
- Ecopirin (A. İbrahim): 150 mg'lık ve 500 mg'lık enterik kaplamalı tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de).
- Coraspin (Bayer): 0.3 g'lık tablet. 28 Tablet/kutu.
- Dispril (A.Raif): 300 mg solübl aspirin içeren tablet. 24 Tablet/kutu.
- Nötras (Liba): 0.5 glık tablet. 20 ve 100 Tablet/kutu (kalsiyum asetalsalisilat şeklinde, kalsiyum karbonatla nötralize edilmiştir).
- Minaspin (Koçak): 0.25 g'lık draje. 20 Draje/kutu

b) Kombine aspirin müstahzarları:
- Anacin (Wyeth): 400 mg aspirin ve 32 mg kafein içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Parased (Bilim): 75 mg asetaminofen ve 120 mg aspirin içeren süpozituvar. 10 Süpozituvar/kutu (bebek ve küçük çocuklar için).
- Para-Nox A (Doğu): 200 mg aspirin ve 15 mg fenobarbital içeren supozituvar. 5 Süpozituvar/kutu (bebek ve küçük çocuklar için).

c) Sodyum salisilat müstahzarları:
- Enter-Sal (M. Nevzat): 0.5 g'lık barsak kaplamalı tablet (draje). 50 Draje/kutu.

d) Difunisal müstahzarları:
- Dolphin (Adilna-Sanovel): 250 mg'lık ve 500 mg'lık tablet. 10 ve 20 Tablet/kutu.

e) Metilsalisilat ve benzeri salisilat türevi içeren pomadlar:
- Ben-Gay Merhem (Pfizer): %15 metilsalisilat içeren mentollu merhem. 50 g/tüp.
- Algesal Pomad ve Algesal Suractive (Dr. F. Frik): %10 Dietilamin salisilat içeren merhem. 50 ve 40 g/tüp.

2. ASETAMİNOFEN (PARASETAMOL) MÜSTAHZARLARI

a) Sadece asetaminofen içerenler:
- Panadol (Fako): 0.5 g'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Minoset Tablet (Roche): 0.5 g'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Minoset Şurup (Roche): 5 ml'de 120 mg asetaminofen içeren pediyatrik şurup. 100 ml/şişe.
- Termalgine (Novartis): 0.5 g'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Termalgine Şurup (Novartis): 5 ml'de 120 mg asetaminofen içeren pediyatrik şurup. 150 ml/şişe.
- Termalgine Pediyatrik Süppozituvar (Novartis): 100 mg'lık süpozituvar. 10 Süpozituvar/kutu.
- Parol Tablet (Atabay): 0.5 g'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Parol Süpozituvar (Atabay): 120 mg'lık ve 240 mg'lık süpozituvar. 10 Süpozituvar/kutu (ikisi de).
- Paracetamol Pediyatrik Eliksir (Saba): 5 ml'de (bir ölçekte) 120 mg asetaminofen içeren şurup. 150 ml/şişe (bebekler ve küçük çocuklar için).

* Aspirin'in anti-gripal müstahzarları rutin analjezik olarak kullanılmadıklarından burada gösterilmemişlerdir.

- Sifenol 80 (Sifar): 80 mg'lık çiğneme tableti, 20 Tablet/kutu.
- Sifenol Şurup (Sifar): 5 ml'de (bir ölçekte) 160 mg asetaminofen içeren şurup. 120 ml/şişe.
- Vermidon Çocuk Şurubu (İlsan): Önceki gibi.
- Diğerleri: Parasedol Tablet ve Eliksir (Koçak), Para-Nox Tablet, Şurup, Süpozituvar ve Fort Süpozituvar (Sanofi - Doğu), Volgan Tablet ve Pediyatrik Şurup (Bilim), Noral Tablet ve Pediyatrik Şurup (İ.E.) vb.

b) Kombine müstahzarları:

- Panalgine Tablet (Atabay): 300 mg asetaminofen. 150 mg propifenazon ve 30 mg kafein içeren tablet. 10 ve 20 Tablet/kutu.
- Termalgine Forte (Novartis): 500 mg asetaminofen ve 30 mg kafein içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Minoset Plus (Roche): 250 mg asetaminofen, 150 mg propifenazon ve 50 mg kafein içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Küramol (Santa Farma): 500 mg asetaminofen, 10 mg kodein fosfat ve 30 mg kafein içeren tablet 20 Tablet/kutu.
- Pacofen Tablet (İ.E) : 500 mg asetaminofen ve 50 mg kafein içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Pacofen -S (İE): 300 mg asetaminofen, 7.5 mg kodein fosfat ve 30 mg kafein içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Vermidon (İlsan): 500 mg asetaminofen ve 30 mg kafein içeren tablet. 24 Tablet/kutu.
- Vermidon Şurup (İlsan): 5 ml'de 160 mg ilaç içeren pediyatrik şurup. 120 ml/şişe.
- Pedimat (İlsan): 200 mg asetaminofen ve 5 mg fenobarbital içeren süpozituvar. 10 Süpozituvar/kutu.

3. PİRAZOLON TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Propifenazon müstahzarları:

- Optalidon (Novartis): 175 mg propifenazon ve 25 mg kafein içeren draje. 30 Draje/kutu.
- Bioptan (Biofarma): 250 mg propifenazon ve 50 mg kafein içeren tablet. 20 Tablet/kutu.

b) Dipiron müstahzarları:

- Novalgin Tablet (Aventis): 0.5 g'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Novalgin Damla (Aventis): Mililitrede 0.5 g dipiron içeren oral solüsyon. 10 ml/şişe.
- Novalgin Ampul 1 g'lik ve 2.5 g'lık (Aventis): 1 g/2 ml'lik ve 2.5 g/5 ml'lik ampul. 10 ampul/kutu (2 ml'lik) ve 5 Ampul/kutu (5 ml'lik).
- Novalgin Süpozituvar (Aventis): 1 g'lık süpozituvar. 5 Süpozituvar/kutu.
- Neolidon (Güray): 0.5 g'lık tablet. 10 ve 20 Tablet/kutu.

4. FENİLPROPİONİK ASİD TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) İbuprofen müstahzarları:

- Artril (Eczacıbaşı): 400 mg'lık ve 600 mg'lık draje. 30 Draje/kutu (ikisi de).
- Brufen 400 mg ve 600 mg (Knoll): 400 mg'lık draje ve 600 mg'lık filmtablet 25 ve 100 Draje veya tablet /kutu (ikisi de)
- Brufen Retard (Knoll): 800 mg'lık yavaş salan tablet 28 tablet/kutu.
- Nurofen (A.İbrahim): 200 mg'lık draje 20 Draje/kutu)
- İbufen Pediatrik Şurup (Atabay): 5 ml'de 100 mg ibuprofen içeren şurup, 100 ml/şişe.
- Dolven (Eczacıbaşı): 200 mg'lık draje. 20 Draje/kutu.
- Dolgit (Adeka): % 5'lik krem. 20 g/tüp (lokal uygulama için).

b) Naproksen müstahzarları:

- Apranax 275 mg (A. İbrahim): 250 mg naproksene eşdeğer naproksen sodyum içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Apranax Fort (A. İbrahim): 500 mg naproksene eşdeğer 550 mg naproksen sodyum içeren tablet. 10 Tablet ve 20 Tablet/kutu.
- Naprosyn Tablet (A. İbrahim): 250 mg'lık ve 500 mg'lık tablet. 20 ve 60 Tablet/kutu.
- Naprosyn Süpozituvar (A. İbrahim): 500 mg'lık süpozituvar. 10 Süpozituvar/kutu.
- Naprosyn Jel (A. İbrahim): Gramında 100 mg naproksen içeren jel. 50 g/tüp (lokal uygulama için).
- NaprodolTablet (Abfar): 275 mg'lık ve 550 mg'lık tabletler. 10 Tablet/kutu (275 mg'lık) ve 20 tablet/kutu (ikisi de)
- Aprol Fort (Bilim): 500 mg naproksene eşdeğer 550 mg naproksen sodyum içeren tablet. 10 ve 20 Tablet/kutu.
- Aprol (Bilim): Yukarıdakinin yarısı kadar ilaç içeren tablet. 10 ve 20 Tablet/kutu.

c) Ketoprofen müstahzarları:

- Keto 50 (Biokem): 50 mg'lık ve 100 mg'lık kapsül. 25 ve 100 Kapsül/kutu.
- Profenid Retard Tablet (E.R.P.): 200 mg'lık rötar tablet. 10 ve 30 Tablet/kutu.
- Profenid Süpozituvar (E.R.P.): 100 mg'lık süpozituvar. 12 Süpozituvar/kutu.
- Profenid Jel (E.R.P.): 25 mg/g'lık jel. 60 g/tüp.

d) Tioprofenik asid müstahzarları:

- Surgam (Hoechst Marion Roussel): 300 mg yavaş salan tablet. 20 Tablet/kutu.

e) Flurbiprofen müstahzarları :

- Majezik Tablet (Adilna-Sanovel) : 100 mg'lık tablet. 15 Tablet/kutu ve 30 tablet/kutu.

5. FENİLASETİK ASİD TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Diklofenak sodyum müstahzarları:

- Voltaren Tablet (Novartis): 25 mg'lık barsak-kaplamalı tablet. 30 Tablet/kutu ve 60 Tablet/kutu.
- Voltaren Retard (Novartis): 100 mg'lık rötar draje. 10 Draje/kutu.
- Voltaren Ampul (Novartis): 25 mg/3 ml'lik ampul. 5 veya 10 Ampul/kutu (i.m. injeksiyon için).
- Voltaren Süpozituvar (Novartis): 100 mg'lık süpozituvar. 5 veya 10 Süpozituvar/kutu.
- Voltaren Emulgel (Novartis): %2.32 oranında diklofenak dietilamonyum içeren özel jel. 50 g/tüp (lokal uygulama için).
- Miyadren Draje (Fako): 25 mg'lık ve 50 mg'lık draje. 30 Draje/kutu (ikisi de).
- Miyadren Retard Tablet (Fako): 100 mg'lık rötar tablet. 10 veya 30 tablet/kutu.
- Miyadren Retard MP Kapsül (Fako): 100 mg'lık mikropelet kapsül. 10 ve 30 Kapsül/kutu.

b) Nabumeton müstahzarları:

- Relifex (Fako): 500 mg'lık film tablet. 10 Tablet/kutu ve 30 tablet/kutu.

6. İNDOLASETİK ASİD TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) İndometasin müstahzarları:

- Endol Kapsül ve Süpozituvar (Deva): 25 mg'lık kapsül ve 100 mg'lık süpozituvar. 30 Kapsül/kutu ve 10 Süpozituvar/kutu.
- Endosetin Kapsül ve Süpozituvar (Nobel): Endol gibi.
- Romacid Kapsül ve Süpozituvar (İE): Endol gibi.

b) Tolmetin müstahzarları:

- Tolectin (Santa Farma) : 200 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

c) Ketorolak trometamol müstahzarları:

- Ketrodol Tablet ve Ampul (Deva): 10 mg'lık film tablet ve 30 mg/1 ml'lik ampul. 10 Tablet/kutu ve 20 Tablet/kutu. 5 Amp./kutu ve 10 Amp./kutu.
- Diğerleri: Toradol Tablet ve Ampul (A. İbrahim), Ketadon (İlsan), Ketor ve Trolon (Eczacıbaşı).

d) Asemetasin müstahzarları:

- Rantudil Forte Kapsül (Bayer): 60 mg'lık kapsül. 30 Kapsül/kutu.
- Rantudil Retard Tablet (Bayer): 90 mg'lık yavaş salan kapsül. 20 Kapsül/kutu.

7. FENAMİK ASİD TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) Mefenamik asid müstahzarları:

- Ponstan Kapsül (Eczacıbaşı): 250 mg'lık kapsül. 12 Kapsül/kutu.
- Rolan (Nobel): 250 mg'lık ve 500 mg'lık kapsül. 30 Kapsül/kutu (ikisi de).

b) Flufenamik asid müstahzarları:

- Romafen (Biofarma): 100 mg'lık kapsül. 30 Kapsül/kutu

c) Etofenamat müstahzarları:

- Rheumon Gel (Bayer): %5 oranında ilaç içeren jel. 40 g/tüp.

8. OKSİKAMLARve DİĞERLERİ

a) Piroksikam müstahzarları:

- Felden Flash Tablet (Pfizer): 20 mg'lık sublingual tablet. 10 Tablet/Kutu.
- Felden İ.M. Ampul (Pfizer) : 20 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Felden Jel (Pfizer): %0.5'lik Jel. 50 g/tüp.
- Piroksan Kapsül ve Süpozituvar (Deva): 10 mg'lık ve 20 mg'lık kapsüller ve 10 mg'lık ve 20 mg'lık süpozituvarlar. 30 Kapsül/kutu ve 10 Süpozituvar/kutu.
- Oksikam Tablet (Sanofi-Doğu): 20 mg'lık tablet. 30 ve 60 Tablet/kutu.

b) Tenoksikam müstahzarları:

- Tilcotil (Roche): 20 mg'lık tablet. 10 ve 30 Tablet/kutu.
- Tenocam (Abfar): 20 mg'lık filmtablet. 10 ve 30 Tablet/kutu.
- Tenoktil (Eczacıbaşı): 20 mg'lık kapsül. 10 Kapsül/kutu.

c) Azapropazon müstahzarları:

- Prodisan (Embil) : 300 mg'lık kapsül. 60 Kapsül/kutu.

9. SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖRÜ MÜSTAHZARLARI

a) Selekoksib müstahzarları:

- Celebrex(Pfizer): 100 mg'lık ve 200 mg'lık kapsüller. 20 Kapsül/kutu (100mg'lık) ve 30 kapsül/kutu (200 mg'lık).

b) Rofekoksib müstahzarları:

- Vioxx (MSD): 12.5 mg'lık ve 25 mg'lık tabletler. 14 ve 28 Tablet/kutu (İkisi de).

c) Meloksikam müstahzarları:

- Mobic (Boehringer Ingelheim): 7.5 mg'lık ve 15 mg'lık tabletler. 30 Tablet/kutu.
- Melox (Nobel):Yukarıdaki gibi. 10 veya 30 Tablet/kutu.

d) Etodolak müstahzarları:

- Lodine Tablet (Wyeth): 300 mg'lık filmtablet. 10 ve 30 Tablet/kutu.
- Edolar Tablet (M. Nevzat): 300 mg'lık tablet. 10 ve 20 Tablet/kutu.

e) Nimesulid müstahzarları (piyasadan kaldırılmıştır).

10. ANTİİNFLAMATUVAR OLARAK ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR.

a) Klorokin müstahzarları:

- Resochin Tabletten (Bayer, Almanya): 150 mg baz klorokine eşdeğer 250 mg klorokin difosfat içeren tablet. 30 ve 100 Tablet/kutu.

b) Hidroksiklorokin sülfat müstahzarları:

- Plaquinol (Winthrop): 200 mg'lık draje. 20 Draje/kutu.

c) Altın müstahzarları:

- Aureotan Suspension zur i.m. inj. Dosis 1, Dosis 2, Dosis 3 ve Dosis 4 (Byk Gulden, Almanya): 10 mg/1.5 ml'lik (Doz 1), 25 mg/1.5 ml'lik (Doz 2), 50 mg/1.5 ml'lik (Doz 3) ve 100 mg/2 ml'lik (Doz 4) dört farklı yitilikte orotioglukoz içeren ampuller. 20 Ampul/kutu.
- Tauredon Injektionlösung 10 mg. 20 mg ve 50 mg (Byk Gulden, Almanya): 10 mg, 20 mg ve 50 mg sodyum altın tiomalat içeren ampuller. 1 Ampul/kutu ve 20 Ampul/kutu.
- Ridaura Film tabletten (Fachinfo, Almanya): 3 mg oranofin içeren film kaplı tablet. 50 Tablet ve 100 Tablet/kutu.

d) Penisilamin müstahzarları:

- Metalcaptase 150 ve 300 (Heyl/Knoll, Almanya): 150 mg'lık ve 300 mg'lık film kaplı tabletler. 20 ve 50 Tablet/kutu (ikisi de).
- Metalcaptase HCl, Injektionflaschen (Heyl/ Knoll, Almanya): 1 g penisilamine eşdeğer kuru penisilamin-HCl içeren viyal + 10 ml çözücü ampulu. 1 Takım/kutu.

11. GUT TEDAVİSİNDE KULLANILAN MÜSTAHZARLAR.

a) Kolşisin müstahzarları:

- Colchicum Dispert (Dr. F. Frik): 0.5 mg kolşisin içeren draje. 50 Draje/kutu.

b) Allopurinol müstahzarları:

- Allogut (Atabay): 100 mg'lık ve 300 mg'lık tabletler. 50 ve 100 Tablet/kutu (ikisi de).
- Ürikoliz (İlsan): 300 mg'lık tablet. 50 Tablet ve 100 Tablet/kutu.

c) Probenesid müstahzarları (Türkiyede pazarlanmamıştır).

d) Benzbromaron müstahzarları:

- Desuric (Sanofi-Doğu): 100 mg'lık tablet. 60 Tablet/kutu.

12. ASETAMİNOFEN ANTİDOTU MÜSTAHZARLARI.

a) Asetilsistein müstahzarları:

- Bak. 51. Konunun sonu.

67. Konu

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ STİMÜLANLARI VE KİLO KAYBETTİREN İLAÇLAR

Giriş • 1. Konvülsiyon Yapıcı İlaçlar (Analeptikler) • Kafein ve Teofilin • Almitrin bismezilat • Doksapram • Pentilentetrazol (metrazol) • Niketamid • Striknin • Pikrotoksin • Pretkamid • Fizostigmin salisilat • 2. Amfetaminler • 3. Kilo kaybettiren ilaçlar • Sibutramin • Orlistat • Fenfluramin ve deksfenfluramin • Kilo Kaybettiren İlaçların Klinik Farmakolojisi • Müstahzar Örnekleri •

Santral sinir sistemindeki nöronları direkt olarak veya disinhibisyon suretiyle stimüle eden ilaçlar, somatomotor fonksiyonlar ve ruhsal durumlardan hangisini belirgin şekilde etkilediklerine göre iki ana gruba ayrılırlar: **1) Konvülsiyon yapıcı ilaçlar** veya klinikte kullanılış amaçlarını yansıtan bir deyimle **analeptik ilaçlar. 2) Psikostimülan ilaçlar:** Bu son grup ilaçlar arasında amfetaminler ve daha önce antidepresan ilaçlar başlığı altında sunulmuş olan (bak. 63. Konu) MAO inhibitörleri vardır; bir trimetilksantin olan kafein anılan iki tür ilâca göre zayıf psikostimülan etkinlik gösterir. Analeptik olarak kullanıldığı ve konvülsiyon yapıcı etkinliği belirgin olduğu için, kafein ve yapıca benzeri bir ilaç olan teofilin aşağıda 1. grup ilaçlar arasında sunulmuştur. Amfetaminler, iştah kesici santral etkileri nedeniyle obezite tedavisinde bir zamanlar kullanılmıştır. Bunlar yerine günümüzde diğer **kilo kaybettiren** ilaçlar kullanılır. Bu ilaç grubuna konunun sonunda 3. grup ilaçlar olarak değinilmiştir.

Bu stimülan ilaçlar konvülsiyon eşiğini düşüren diğer ilaçlar (örneğin antidepresanlar, antipsikotik ilaçlar, fluorokinolonlar, antimalaryaller, tramadol, sedatif antihistaminikler ve kortikosteroidler) ile birlikte kullanıldığında ya da epilepsi hastalarında konvülsiyon yapma potansiyelleri artar.

1. KONVÜLSİYON YAPICI İLAÇLAR (ANALEPTİKLER)

Bu grup ilaçlar mutad dozlarda analeptik etki yaparlar ve bunlardan bir kısmı klinikte bu etkisi nedeniyle kullanılırlar. Yüksek dozda yaygın stimülasyona ve grand mal tipi epilepside görülenlere benzeyen jeneralize konvülsiyonlara neden olurlar. Stimülan etkileri, SSS'nin inhibitör amino asid nöromediyatörü olan GABA'ya veya glisine özgü reseptörleri, bu arada $GABA_A$/benzodiazepin reseptör kompleksini (bak. 59. Konu) bloke etmek suretiyle veya GABA sentezini ya da salıverilmesini azaltmak suretiyle ya da henüz yeterince bilinmeyen mekanizmalarla yaparlar.

Omuriliği bulbusun altından kesilmiş olan deney hayvanlarında (spinal hayvanlar) konvülsiyonlar oluşturabilirler. Çoğunun spinal hayvanda konvülsiyon yapan dozu, intakt hayvandaki dozundan çok daha yüksektir. Striknin'in konvülsiyon yapıcı dozları söz konusu iki durumda fazla bir fark göstermez. Buna dayanarak striknin dışında diğerlerinin konvülsan etkisinin esas itibariyle beyin sapı ve korteks stimülasyonuna (supraspinal stimülasyona) bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Omurilik stimülanı olan striknin'in yaptığı **tonik konvülsiyonlarını** özelliklerine bu ilaç ile ilgili bölümde değinilmiştir. Diğer ilaçlar aşırı dozda verildiklerinde genellikle karma konvülsiyonlar (tonik ve klonik konvülsiyonlar bir arada) oluştururlar. **Klonik konvülsiyonlar** sırasında fleksör ve ekstansör kaslar münavebe ile kasıldıkları için ekstremiteler hareket halindedirler. Bu tür konvülsiyonlar tonik konvülsiyonların aksine simetrik olmazlar ve vücudun çeşitli kısımlarında ayni anda belirmezler.

Analeptik ilaçlar bugün kısıtlı ölçüde ve solunum merkezini uyarmak için kullanılırlar. Çeşitli analeptik ilaçlar, konvülsiyon oluşturan minimum dozları ile solunum merkezini stimüle eden dozları arasındaki orana göre değerlendirilirler. Bu orana göre analeptik ilaçlar küçükten büyüğe doğru aşağıdaki şekilde sıralanırlar: Striknin, pikrotoksin, pentilentetrazol, niketamid, doksapram. Söz konusu oranın düşüklüğü nedeniyle striknin ve pikrotoksin analeptik olarak kullanılmazlar. Pentilentetrazol kullanılabilir, fakat tercih edilmez.

Terapötik dozlarda verildiklerinde yaptıkları stimülasyon medulla oblongata düzeyinde kalır. Medulla oblongata düzeyindeki stimülasyona bağlı olarak aşağıdaki etkileri oluştururlar:

(i) Solunum merkezi stimülasyonu: Solunumun hız ve derinliğini artırabilirler. Solunum merkezi genel anastezikler, hipnosedatifler ve alkol gibi genel depresan ilaçlar tarafından, fazla olmamak koşuluyla, inhibe edilmiş durumda ise, sözkonusu ilaçların yaptığı stimülasyon daha belirgin olur. Bu, klinikte kullanılışları ile ilgili en önemli etkileridir. Analeptik adı solunum merkezi üzerindeki bu etkileri nedeniyle verilmiştir. İnhibe edilmiş durumdaki solunum merkezini stimüle eden ve böylece solunumu hızlandıran ilaçlara **analeptik ilaçlar** denilir. Normal durumdaki bir kimsede mutad dozları solunumda belirgin bir etki yapmaz; bu durumda, solunumla ilgili etkileri ancak aşırı dozda verildiklerinde belirir. Solunum merkezinin çok fazla inhibe edildiği durumlarda da stimülan etkileri ortaya çıkamaz. Bu nedenle, uyku ilaçları ile olan ağır zehirlenmelerde solunumu düzeltmek bakımından önemleri yoktur.

Bazıları (niketamid, doksapram ve etamivan gibi) solunum merkezini hem direkt olarak ve hem de kemoreseptörleri uyarmak suretiyle **indirekt olarak** stimüle ederler. Yüksek dozda ve i.v. verildiklerinde öksürük merkezini stimüle ederek öksürük ve hapşırma nöbeti uyandırabilirler.

(ii) Vazomotor merkez stimülasyonu: Buna bağlı olarak kalp-damar sistemi üzerindeki sempatik etkinliği artırırlar ve kan basıncını yükseltirler. Solunumla ilgili etkide olduğu gibi, bu etki de vazomotor merkezin fazla olmamak koşuluyla, inhibe edilmiş bulunduğu durumlarda belirgindir. Kan basıncı yükselmesi damarların büzülmesine bağlıdır. Kalp üzerinde, sempatik etkinliğin artmasından beklenen stimüle edici etki, bu ilaçların vagal etkisi tarafından maskelenebilir. Bu iki etki arasındaki dengeye göre bradikardi veya taşikardi ortaya çıkar;

yüksek dozda verildiklerinde genellikle ikinci etki görülür. Ayrıca kalpte, olasılıkla santral etkileri sonucu, ritm bozuklukları yaparlar (aritmojenik etki).

(iii) Vagal stimülasyon: Medulla oblongatada kalp ile ilgili vagus çekirdeğinin stimülasyonu sonucu mutad dozlarda genellikle bradikardi oluştururlar.

(iv) Bulantı ve kusma: Yüksek dozda uygulandıklarında ortaya çıkabilir.

Yukarıdaki etkilerden başka subkonvülsif dozda oksijen tüketiminde belirgin artma, hiperpireksi ve terleme gibi metabolik etkilerle tremorlar ve kas tonusunda artma yapabilirler. Bu etkiler de santral sinir sisteminin stimülasyonuna bağlıdır. Kalp üzerinde veya çizgili kaslar üzerinde direkt etkileri yoktur (aşırı dozda verilen kafein ve teofilin hariç). Kalp yetmezliği, dolaşım kolapsı (hemodinamik kolaps) ve şok tedavisinde yararlı olmazlar.

Başlıca kullanılış yerleri kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya solunum merkezinin hafif depresyonu ile birlikte olan zehirlenmelerde meydana gelen **ventilasyon yetersizliğ**inin tedavisidir. Genel anestezi bittikten sonra gerektiğinde postoperatif ventilasyonun yeterli düzeyde tutulması için kullanılabilirler. Ancak bütün bu klinik durumlarda, **burundan intermitent pozitif basınçlı ventilasyon** dahil **hastaya mekanik ventilasyon**la destek verilmesi ilaçla solunumun stimüle edilmesine tercih edilir. Onun için analeptik ilaçların kullanılışı artık çok azalmıştır. Bununla beraber, mekanik solunum desteği bulunamayan ya da onların kontrindike olduğu durumlarda veya hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle uyuşukluk veya koma durumuna gelmiş hastalarda hastayı uyandırmak, kooperatif olmasını sağlamak ve hava yolunu temizlemek için kısa süreli olarak **intravenöz injeksiyon veya infüzyonla** uygulanırlar. **Hiperkapnik durumlar**da, hipervantilasyon yaparak kanda birikmiş karbon dioksidin atılmasını artırmaları beklenir. Ancak solunum kasları yanında santral etkileriyle diğer kasları da stimüle ettiklerinden vücut oksijen tüketimini ve böylece karbon dioksid üretimini artırdıklarından hiperkapniyi düzeltici etkileri kısıtlanmış olur. Metabolik asidoz olgularında **sodyum bikarbonat solüsyonu ile tedavi**den sonra gelişebilen solunum depresyonunu azaltmak için kullanılabilirler. **Ağır irreversibl hava yolu obstrüksiyonunda** oksijen inhalasyonuyla birlikte kullanılmaları gerekir.

Etki süreleri genellikle kısa olduğu için ağız yolundan günde birkaç kez verilen dozları ile solunumda belirgin bir etki oluşturmazlar. Ağızdan verilmeye özgü preparatlarının terapötik değeri yoktur. Ayrıca, analeptik ilaç kullanılmasını gerektiren durumlar genellikle acil durumlardır. Bu nedenle mutad olarak **i.v. veya o mümkün olmazsa i.m. yoldan kullanılmaları gerekir.**

Kafein ve Teofilin

Metilksantin türevi alkaloidlerdir; sentezle de elde edilirler. Kafein, Coffea arabica, C. liberica ve C. canephora bitkilerinin kavrulmuş ve öğütülmüş tohumundan ibaret olan kahvede %1-2 oranında, Cola nitida ve C. acuminata tohumunda %2.5'a kadar çıkabilen bir oranda ve çay (Cammelia sinensis'in kurutulmuş yaprağı ve tomurcuğu) içinde %1-5 oranında bulunur. Kafein trimetilksantin ve teofilin dimetilksantin türevidir. Diğer bir metilksantin alkaloidi olan teobromin'in SSS üzerinde belirgin etkisi yoktur. Teofilin'in bronkodilatör etkisine ve toksisitesine daha önce değinilmiştir (bak. 52. Konu). Analeptik olarak kafein kullanılır; yenidoğan hariç teofilin bu amaçla kullanılmaz. Kafein sadece ilaç olarak değil, fakat kahve ve çay içinde de alınır. Bir çay fincanı "instant" kahve 90 mg, perkole edilmiş kahve 120 mg ve çay 50 mg kadar kafein içerir; bir fincan Türk kahvesindeki miktara ait bir yayın bulunmamıştır. Kolalı içkilere kafein katıldığından onlar da kafein içerirler ve içerdikleri miktar kutuları üzerinde genellikle yazılıdır.

SSS üzerindeki etkileri: Metilksantinlerin SSS'ni stimüle etmelerinin, onların nöronların fosfodiesteraz enzimini bloke etmelerine ve böylece sAMP düzeyini yükseltmelerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, bu enzimin kafeinden daha güçlü inhibitörü olan ve SSS'ne girebilen bazı maddelerin stimülan etki yapmaması bu sava uygun düşmez. Bugün kabul edildiğine göre metilksantinlerin stimülan etkisi, SSS'deki **adenozinerjik nöromodülatör sistemin** (bak. 54. Konu) sinir uçlarından salıverilen veya diğer tür sinirlerin uçlarından bir nöromodülatör olarak sızan adenozin'i antagonize etmelerine bağlıdır. Adenozin postsinaptik inhibisyon yapar; ayrıca presinaptik inhibisyon da yaparak nörotransmiter salıverilmesini inhibe eder. Adenozin SSS'deki nöronları deprese eder ve beyin ventrikülleri içine injekte edildiğinde sedatif ve antikonvülsan etki yapar. Bu maddenin, SSS'deki nöronlarda etkilediği A_1 reseptörlerin kafein ve teofilin tarafından kompetitif bir şekilde bloke edildiği gösterilmiştir. Bu reseptörler beyinde özellikle eksitatör sinir uçlarında bulunur. Kafein'in stimülan etkisinden başka anksiyojenik etkisinin de endojen adenozinle etkileşmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca kafein beyinde $GABA_A$/benzodiazepin reseptör kompleksi ile etkileşmek suretiyle de disinhibisyon ve buna bağlı stimülasyon yapma potansiyeline sahiptir; ancak bu etkisinin farmakolojik dozlarda oluşması beklenmez. A_1 reseptörler inhibitör düzenleyici protein (G_i) ile kenetli oldukları için kafein'in yaptığı A_1 reseptörü blokajı, adenilat siklazı aktive edebilir.

Kafein bazı analjezik ilaç müstahzarlarına katılır. Ancak kendisinin **analjezik etkisi yoktur** ve analjezik

ilaçların deney hayvanlarındaki antinosiseptif etkisini ve insanda analjezik etkisini artırınaz. İnsanda i.v. verilen kafein'in veya ağızdan 250 mg dozunda verilen kafeinin beyin kan akımını azalttığı bulunmuştur; bazı baş ağrısı tiplerinde beyin damarlarının vazodilatasyonunun katkısı olduğundan başağrısına karşı kullanılan analjezik müstahzarlar içindeki kafeinin analjeziye bu şekilde bir katkısı olabilir. Öte yandan kafein ve diğer bazı ksantinlerin deney hayvanlarında morfin analjezisini azaltabildikleri ve ayrıca morfine bağımlı kılınmış deneklerde yoksunluk sendromuna çok benzeyen bir durum ("quasimorphine withdrawal syndrome") oluşturduğu bulunmuştur. Söz konusu sendromun locus coeruleus'un disinhibisyonla stimüle edilmesine bağlı olması muhtemeldir.

Kafein ve teofilin beyin sapındaki **solunum merkezini** güçlü şekilde uyarırlar. İkisi de yüksek dozda konvülsiyon oluştururlar. Yüksek dozda, diğer stimülan ilaçlar gibi, santral etkileriyle bulantı ve kusma yaparlar. Kafein'in terapötik indeksi teofilininkinden daha yüksektir; toksik tesirlerini genellikle 50 mg/L plazma düzeyinin üstünde gösterir.

Bu ilaçlar solunum merkezinin karbon diokside duyarlığını artırırlar. Buna bağlı olarak karbon diokside cevap eğrisini sola kaydırırlar. İnsanda solunumu stimüle etmeleri nisbeten yüksek dozda olur. Normal deneklerde yaklaşık 3 mg/kg kafein'in solunumu uyarmadığı saptanmıştır; fakat barbitüratların, diğer uyku ilaçlarının, morfin ve opioid ilaçların uygulanması sonucu solunum deprese edilmişse daha ufak dozdaki kafein bile uyarıcı etki yapabilir. Alkol sarhoşluğunu giderınez. Morfin (10 mg i.m.) verilen hastalarda deprese edilmiş solunumu kafein yaklaşık 1 mg/kg dozunda bile belirgin şekilde uyarabilir. Teofilin'in etki gücünün kafeininkinden biraz daha düşük olduğu sanılmaktadır.

Kafein, ağızdan 200–400 mg dozunda alındığında **psikostimülan etkinlik** gösterir; vijilansı (zihinsel çevikliği) ve dikkati artırır, yorgunluğu azaltır. Kafein'in, amfetaminlerin aksine, bellek fonksiyonları üzerinde genellikle bir etkisi yoktur; amfetaminlerin aksine psikofarmakolojik hayvan deneylerinde şartlandırılmış cevabın kazanılmasını ve izlenimlerin retansiyonunu kolaylaştırmaz. Teofilin'in bu tür etkinliği kafeininki kadar incelenmemiştir. Kafein uykusuzluk yapma, yorgunluğa karşı dayancı artırma ve fiziksel, psikomotor ve intellektüel performansı artırma gibi diğer psikotrop etkileri yönünden amfetamin ve efedrine benzer; fakat kafeinin bu etkileri amfetamininkilere, hatta efedrininkilere göre oldukça zayıf kalır. Kafein'in yaptığı uykusuzluk, bazı kimselerde belirgin olduğu halde diğerlerinde belirgin değildir. Gece kahve içtiği zaman uykusuzluktan şikayet edenlerde kafeinin vücuttaki inaktivasyonunun, böyle bir şikayeti olmayanlardakinden daha yavaş olduğu saptanmıştır. Uykusuzluktan şikayet edenlerde eliminasyon yarılanma ömrü 7.4 saat, şikayet etmeyenlerde ise 4.2 saat bulunmuştur; bu durumun genetik farklılığa bağlı olması muhtemeldir. Kafein genellikle bağımlılık oluşturmaz. Ancak fazla kalıve içenlerde (günde 12–15 çay fincanı amerikan kahvesi gibi) ilaç bağımlılığının temel öğeleri ortaya çıkar. Dozu artırmak suretiyle yapılan çift-kör denemelerde kafein'in insanda pekiştirici olduğu ve tolerans ve fiziksel bağımlılık oluşturabildiği bulunmuştur. Bu olgularda kafein'in kesilmesi disfori, başağrısı, irritabilite, zihinsel konsantrasyonun azalması ve anksiyete ile kendini belli eden **hafif bir yoksunluk sendromuna** neden olur.

Kafein yüksek dozda injekte edildiğinde insanda **anksiyete** oluşturur (anksiyojenik etki). Bunun yukarıda belirtildiği gibi beyinde adenozin reseptörlerinin bloke edilmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Panik bozukluğu olan hastalar (bak. 63. Konu), kafeinin anksiyojenik etkisine özellikle duyarlıdırlar; kafein manik-depresif ve şizofrenik belirtileri de artırabilir. Ayrıca 100–200 mg dozunda ağızdan alındığında, benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisini ve diğer bazı depresif etkilerini azaltır. Kahve içme benzodiazepinlerin terapötik etkinliğini düşürür; fenotiazin türevi nöroleptiklerin absorpsiyonunu azaltır.

Periferik etkileri: Teofilin ve kafein'in **kardiyovasküler sistemde** belirgin etkileri vardır. Bu etkiler esas olarak sempatomimetik ilaçların yaptıklarına benzer. Ayrıca adrenal medullasından katekolamin salıverilmesini artırırlar; plazmada renin etkinliğini yükseltirler. Söz konusu ilaçların kardiyovasküler etkileri genellikle 230 mg dozundan itibaren belirgin duruma gelir. Kardiyovasküler etkileri yönünden teofilin, kafeinden biraz daha güçlüdür. Kalpte orta ve yükse dozlarda **belirgin pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etki** yaparlar. Kalbin debisini, yaptığı işi ve oksijen tüketimini fazlalaştırırlar. Koroner kan akımını artırırlar. **Aritmi** oluşturabilirler. **Damarlarda genellikle genişleme** yaparlar; periferik damar rezistansını düşürürler. Ancak beyin damarlarını büzerler; serebrospinal sıvı oluşumunu, bu vasküler etkilerine bağlı olarak azaltırlar ve basıncını düşürürler. Öte yandan izole perfüze damar yataklarında vazodilatör bir metabolit olan adenozin'in bu etkisini ve ayrıca, kalpteki negatif inotrop etkisini antagonize ederler; bu deneysel etkinin insanda terapötik dozda veya kafeinli içkilerin içilmesi halinde oluşan kardiyovasküler değişmelerde bir önemi yoktur.

Teofilin **bronş düz kaslarını** oldukça güçlü bir şekilde gevşetir. Bronkodilatör olarak kullanılmasına 52. Konuda değinilmiştir. Mide-barsak kanalı, safra yolları ve mesane düz kaslarında da daha zayıf derece olmak üzere gevşeme yapar. Kafein'in bu düz kaslı yapıları gevşetici etkisi belirgin değildir.

Teofilin ve kafein midede **asid ve pepsin salgısını** artırırlar. Bu etkinin, midenin asid salgılayan hücrelerinde siklik AMP üzerinden meydana gelmediği sanılmaktadır. Asid salgısı üzerindeki etki, atropinle kısmen ve histamin H_2-reseptör blokörü simetidin ile tamamen bloke edilir. Etkinin oluşmasında, mide mukozasının tahrişine bağlı olarak, lokal refleksle pentagastrin-histamin sisteminin ve kolinerjik sistemin uyarılması rol oynayabilir. Kahvenin asid salgısını artırıcı etkisi, içindeki kafeinden başka ve aşağı yukarı onun kadar, içindeki diğer bitkisel maddelere de bağlıdır.

Metilksantinler deneysel preparatlarda uygulanabilen yüksek konsantrasyonlarda, sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesini artırarak ve ayrıca motor sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini kolaylaştırarak çizgili kasların kasılmasını artırırlar. İnsanda terapötik dozlarda elde edilen konsantrasyonlarda, bu etkiler belirgin değildir.

Kafein olasılıkla katekolaminler aracılığı ile lipolizi artırır ve plazma serbest yağ asidi düzeyini yükseltir. Kronik olarak, kaynatılmış kahveyi (fakat filtre edileni değil) fazla içme, plazmada düşük dansiteli lipoprotein (DDL) kolesterolu düzeyini artırır; bunun safra asidi salgılanmasının azaltılmasına bağlı olması muhtemeldir.

Kafein, büyük kısmı itibariyle (% 80) karaciğerde N-3'teki metil grubunun **CYP1A2** adlı sitokrom P450 enzimi tarafından kaldırılması (N-3 demetilasyon) sonucu 1,7 dimetilksantine (diğer adıyla **paraksantin**'e) dönüştürülerek inaktivasyona uğrar. Bu enzim genetik polimorfizm gösterir. Antidepresan bir ilaç olan **fluvoksamin** adı geçen enzimi güçlü şekilde inhibe eder; klozapin de aynı şekilde etkiler. Kafeinin ortalama 5 saat olan eliminasyon yarılanma ömrü, fluvoksamin alanlarda 30 saate yükselir. Bu enzim fenobarbital ve sigara dumanı tarafından indüklenir. Diğer sitokrom P450 oksidaz enzimleri kafein metabolizmasında ufak ölçüde rol oynarlar. Oksidazların etkisi sonucu kafeinden dimetilksantinler (bu arada ufak ölçüde teofilin) ve bunlardan monometilksantin türevleri oluşur. Di- ve monometilksantinler, **ksantin oksidaz** tarafından di- ve monometilürik asid metabolitlerine ve kısmen de NAT-2 enzimi ile N-asetilasyon sonucu bir asetilaminourasil metabolitine dönüştürülür; idrarda esas olarak bu metabolitler bulunur. Bunlar, ürik asidden bağımsız bir şekilde suda çözündüklerinden idrarda ürik asidin çözünmesini etkilemezler. Bu nedenle guthu veya ürat taşı olan hastalarda, kahve ve diğer **metilksantinli içkiler ve metilksantin türevi ilaçlar** kontrindike değildir. Aksi yöndeki iddialar bilimsel bir temele dayanmaz. İdrarda % 1 gibi düşük bir oranda değişmemiş kafein halinde çıkar. Kafein'in eliminasyon yarılanma ömrü 3 ile 7.5 saat arasında değişir (ortalama 5 saat). Oral kontraseptifler bu süreyi iki katına kadar artırabilirler; gebeliğin ileri döneminde de uzama olur. Sigara tiryakiliği mikrozomal enzim indüksiyonu sonucu kafein ve teofilin yıkımını hızlandırır.

Kullanılışı: Kafein, **analeptik olarak** parenteral (i.m. veya s.k.) uygulanır, Bir kezlik dozu 250–500 mg'dır. Günlük maksimum dozu 2 g'dır. Kafein suda çözünmediği için injeksiyonluk solüsyonu **kafein sodyum benzoat** kompleksi ile hazırlanır. Ampullerinde bu kompleks 500 mg miktarında bulunur ve bu, 250 mg kafeine eşdeğerdir. Gerçekte ampullerde kafein oranı % 35–52 arasında değişir. Kafein sitrat tuzu da yaklaşık yarısı kadar kafeine eşdeğerdir ve hastane eczanelerinde kolayca injeksiyoniuk solüsyon halinde (20 mg kafein eşdeğeri/ml konsantrasyonunda) hazırlanabilir; müstahzar şekilde bulunmaz.

Kafein ve teofilin prematüre yenidoğandaki solunum depresyonuna bağlı periyodik solunum ve apneyi düzeltmek için kullanılır. Bu iki ilacın eliminasyon yarılanma ömrü, yenidoğanda erişkindekinin beş katıdır (yaklaşık 30 saat). Bu nedenie sözkonusu durumlarda yükleme suretiyle uygulanmaları gerekir. Kafeinin yükleme dozu 10 mg/kg'dır; 24–48 saat sonra günde 2.5 mg/kg'lık idame dozunda uygulanır. Bu indikasyonda kafein sitrat şeklinde, i.v. injekte edilir veya nazogastrik boru ile mideye uygulanır; kafein sitrat solüsyonu (20 mg kafein/ml) fazla asidik olduğu için i.m. uygulanmaz. Aynı amaçla kafein sodyum benzoat solüsyonu kullanılmamalıdır; çünkü vücutta bundan ayrışan benzoat plazmadaki bağlı bilirubini serbest hale getirir ve neonatal sarılık oluşmasını teşvik eder. Teofilinin yükleme dozu 5.6-6.2 mg/kg'dır; idame dozu ise 12 saatte bir 3.6 mg'dır (kg başına değil). Teofilin yeni doğan dışında analeptik olarak kullanılmaz.

Yan tesirleri: Kafein ve teofilin'in yan tesirleri birbirine benzer. Teofilin'in yan tesirlerine 52. Konuda değinilmiştir.

Almitrin bismesilat : Arteriyel kemoreseptörleri stimüle ederek solunum merkezini indirekt biçimde uyaran bir ilaçtır. Ayrıca vazokonstriktör etkisi vardır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hipoksemiyi düzeltmek için kullanılır. Terapötik etkinliğinin, ventilasyonu artırması yanında, akciğer hemodinamiğinde yaptığı değişikliğe bağlı olarak ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu düzeltmesi ile de ilgili olduğu ileri sürülmüştür.

Parental müstahzarının bulunmaması klinik değerini azaltır. Ağızdan günde iki kez 25-100 mg dozunda kullanılır. Kafein dışında, halen Türkiye'de pazarlanmış olan tek analeptiktir.

Doksapram

Amfetamin gibi etki yapan bir ilaç olan metilfenidat'a yapıca benzer. O grup ilaçlar gibi indirekt sempatomimetik etkiler oluşturur. Kan basıncını hem bu tür etkisi ve hem de santral etkisi nedeniyle yükseltebilir.

Analeptik ilaçlar içinde konvülsiyon yapıcı dozu ile solunum merkezini stimüle eden dozu arasındaki oran en yüksek (70 dolayında) olan ve bu nedenle en güvenli bulunan ilaçtır. Analeptik olarak i.v. yoldan verilmek suretiyle kullanılır. Tek dozunun yaptığı solunum stimülasyonu 5-10 dakika kadar sürer. Bu nedenle i.v. infüzyon şeklinde verilmesi gerekebilir. Tek doz halinde, 0.5-2 mg/kg miktarında yavaş olarak injekte edilir. İntravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde başlangıçta yeterli bir cevap alınana kadar 5 mg/dak, daha sonra 1-3 mg/dak hızında verilir. İnfüzyonla uygulanabilecek maksimum erişkin dozu 300 mg'dır. Benzodiazepinler, barbitüratlar alkol ve benzeri ilaçların aşırı dozuna bağlı zehirlenmelerde yararlı bulunmuştur.

Pentilentetrazol (metrazol) : Yukarıdaki ilaçlar gibi, özellikle beyin sapını stimüle eden bir ilaçtır. Yüksek dozda verildiğinde beynin yukarı kısımları ve omuriliği de stimüle eder.

Stimülan etkisini, $GABA_A$/benzodiazepin reseptör kompleksini bloke ederek yaptığı sanılmaktadır. Pentilentetrazol, $GABA_A$/benzodiazepin reseptör kompleksine **"pikrotoksinin bağlanma yeri"** üzerinden (bak. 59. Konu) bağlanır ve sonuçta klorür kanallarının açılmasını engeller. Bu bağlanma yeri aynı zamanda barbitüratların bağlanma yeridir. Farmakolojik özelliklerine Kitabın 5. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2030).

Niketamid : Kimyaca dietilnikotinamid'tir. Konvülsan dozu ile solunum merkezini oldukça selektif bir şekilde stimüle eden dozu arasındaki oran, pentilentetrazolunkinden daha yüksektir. Artık kullanılmamaktadır.

Striknin : Hindistanda yetişen Strychnos nux-vomica adlı ağacın tohumlarından elde edilen bir alkaloiddir. Konvülsan ilaçlar içinde etki mekanizması en fazla incelenmiş olan, fakat tedavide bir değeri olmayan bir ilaçtır.

Striknin ülkemizde belediyeler tarafından köpekleri yok etmek için kullanılır. Fare zehiri olarak da kullanılır. Kazaen alınması veya kasten verilmesi sonucu ciddi zehirlenmeye neden olduğu için striknin toksikoloji yönünden önemli olan bir ilaçtır.

Striknin presinaptik inhibisyonu bloke etmez ve GABA ile etkileşmez. SSS'nin inhibitör nöromediyatörlerinden biri olan glisin ile etkileşir. Stimülan etkisi, omurilikte postsinaptik $glisin_A$ reseptörleri ile kenetlenmiş olan ve fonksiyonel bir birim oluşturan klorür kanallarının girişini bloke etmesine ve böylece nöromediyatör glisin'in etkisini antagonize etmesine bağlıdır. Konvülsan ilaçlar içinde en az seçici olanıdır. Minimum letal dozu erişkinlerde 30-50 mg, çocuklarda 15 mg'dir. Striknin ile tetanus toksininin etkileri arasında kısmi bir benzerlik vardır. Tetanus toksini omurilikte sinir uçlarından glisin salı verilmesini inhibe eder; fakat striknin gibi glisin reseptör kompleksini bloke etmez.

Striknin zehirlenmesinde tonik konvülsiyonlar görülür; ekstansör ve fleksör kaslar aynı anda kasılırlar. Diğer farmakolojik özelliklerine ve striknin zehirlenmesine Kitabın 5. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2031-32).

Pikrotoksin : Karaib adalarında yetişen sarmaşık türü bir bitki olan Anamirta cocculus bitkisinin tohumlarından elde edilen doğal bir maddedir. Azot içermediği için alkaloid sayılmaz. Vücutta, kopma suretiyle etkin metaboliti olan pikroksinin'e dönüşür. Yeterli dozda verildiğinde santral sinir sisteminin yaygın stimülasyonuna bağlı konvülsiyonlar oluşturur. Supraspinal nöronlar, omurilikteki nöronlara göre pikrotoksin'in etkisine daha duyarlıdırlar. Diğer farmakolojik özelliklerine Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2019).

Fisostigmin salisilat

Tersiyer amin yapılı ve lipofilik olması nedeniyle santral sinir sistemine girebilen bir ilaçtır. SSS ve periferik sinir sistemindeki kolinerjik sinapslarda asetilkolinesteraz enzimini inhibe eder; böylece kolinerjik aşırımı güçlendirir. Periferik etkilerine 71. Konuda değinilmiştir.

Yukarıda belirtilen ilaçlar gibi tipik bir analeptik değildir. Barbitüratlar ve diğer uyku ilaçlarının veya genel anestezikle rin yaptığı depresyonu antagonize edemez. Fakat benzodiazepinlerin ve nöroleptiklerin yaptığı depresyonu azaltabilir. Atropin ve benzeri ilaçların ve trisiklik antidepresanların aşırı dozda oluşturdukları konfüzyon, dezoriyantasyon ve ajitasyonu azaltır ve onların periferik parasempatolitik etkilerini antagonize eder. Trisiklik antidepresanlarla zehirlenme tedavisinde kullanılışına 63. Konuda değinilmiştir.

2. AMFETAMİNLER

Amfetaminler sempatomimetik ilaçların (bak. 73. Konu) bir bölümünü oluştururlar. Periferik etkileri yönünden diğer sempatomimetik ilaçlara benzerler. Liposolübilitelerinin fazlalığı nedeniyle SSS'ne kolay nüfuz ederler ve belirgin psikostimülan etki oluştururlar. Amfetamin kimyaca bir feniletilamin türevidir.

Amfetamin'in d-izomeri (dekstroamfetamin) SSS üzerinde l-izomerine göre 2-4 kez daha güçlü stimülan etki yapar. Metilamfetaminin stimülan etki gücü d-amfetamininkinden daha fazladır. Yapıca amfetamine benzeyen aşağıdaki ilaçlarla birlikte yukarıda yazılı iki türev farmakolojide **amfetaminler** diye adlandırılırlar: (i) metilfenidat, pemolin ve pipradol gibi etil yan zinciri siklik halde bulunan veya fenetilin gibi bir amfetamin-etilteofilin bileşiği olan **güçlü psikostimülan etkiye sahip olan feniletilamin bileşikleri** ve **modafinil.** (ii) Psikostimülan etkisi zayıf olan, fakat amfetamin'in **iştah kesici (anorektik) etkisine sahip olan feniletilamin türevleri:** fentermin, klorfentermin, fenmetrazin, fendimetrazin, dietilpropion, amfepramon, benzfetamin, fenfluramin, katin, fenproporeks vb.. Anorektik etkisi olan, fakat feniletilamin yapısına sahip olmayan mazindol adlı ilaç da etki kalıbı bakımından amfetaminlerden sayılır. Yukarıda belirtilen ilaçlardan az bir kısmı (klorfentermin ve dietilpropion) hariç diğerleri uluslararası kontrola tabidir.

Amfetaminler SSS'de kortikal, limbik ve striatal bölgelerde dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salıverilmesini artırırlar ve re-uptake'ini inhibe ederler; böylece dopaminerjik aşırımı güçlendirirler. Ayrıca, dopamini yıkan monoamin oksidaz (MAO) üzerinde zayıf inhibitör etki gösterirler. Dopaminerjik reseptörler üzerinde zayıf direkt stimülan etki yaparlar. Amfetaminler ve kokain gibi ilaçların **pozitif pekiştirici ("keyif verici") etkileri**nde, n. accumbens'te ve diğer limbik yapılarda mezolimbik dopaminerjik akson uçlarındaki sinapslarda dopaminerjik aşırımın bu ilaçlar tarafından güçlendirilmesi rol oynar. Bu ilaçların ve opioid ilaçların anılan yerde dopamin salıverilmesini artırdıkları **mikrodiyaliz** yöntemiyle gösterilmiştir (bak. 65. Konu).

Farmakolojik etkileri

SSS ile ilgili etkiler: Amfetamin insanda **psişik eksitasyon ve öfori** yapar, yorgunluk ve uyku duyumsamayı azaltır. Spontan hareketleri artırır, düşünme sırasında bir konu üzerinde konsantre olma yeteneğini yükseltir, kişinin kendine güvenini ve inisiyatifini artırır. **Dikkati, vijilansı artırır** ve dikkatin sürdürülme süresini uzatır; bunda dopaminerjik ve noradrenerjik etkinliği artırması rol oynar. **Bellek fonksiyonlarını** ve öğrenmeyi fasilite eder; şartlandırılmış cevapların kazanılmasını kolaylaştırır ve çabuklaştırır; kazanılan anıların retansiyon süresini uzatır. Zihinden aritmetik hesap yapma yeteneğini güçlendirir. **Fiziksel performansı** (atletik yarışmalarda, yürüyüş, yarış ve yük taşımada olduğu gibi) ve psikomotor testlerle saptanan mental performansı artırır; bu testlerde reaksiyon zamanını kısaltır. Fiziksel performansı artırması nedeniyle bütün sportif yarışmalarda **doping** yapmak için kötüye kullanılabilir; sportif etkinliklerde doping yasal olarak yasaklanmış bir yöntemdir.

Ancak bazı kimselerde zindelik ve öfori yerine disfori, konfüzyon, deliryum ve anksiyete gibi hoş olmayan psişik etkiler ve çarpıntı ve yorgunluk duygusu oluşturur. Yüksek dozda alındığında bu durum daha sık görülür. Yüksek dozda yaptıkları stimülasyonu, genellikle depresyon ve yorgunluk izler. Çocuklarda erişkinlerdekinden farklı olarak belirgin bir eksitasyon yapmaz, sedasyon yapabilir.

Amfetamin birkaç gün süre ile devamlı alındığında, oluşan **uykusuzluk ve yorgunluk** "telafi" edilmez; sadece "tehir" edilir. Böyle bir kimse amfetamin almaya daha da devam ederse beklemediği bir yer ve zamanda uyumaya başlayabilir.

Amfetaminlerin yaptığı diğer bir etki türü **iştahı azaltmalarıdır** (anorektik veya anoreksijenik etki). Besin alınmasını azaltarak ve kısmen de bazal metabolizmayı artırarak, yeterli süre alındıklarında, insanda **kilo kaybı** yapabilirler. Ancak uzun süre kullandıklarında bu etkinin gücünde azalma olur. Anoreksijenik etki, hipotalamusta besin alınmasını (iştahı) düzenleyen **beslenme merkezi** (lateral hipotalamusta) ve **doygunluk merkezi** (ventromedyal hipotalamusta) adlı iki merkezden sadece ilki ile ilgilidir. Amfetamin, **beslenme merkezinin inhibisyonuna neden olur;** bu etkisi lateral hipotalamusa lokal amfetamin injekte etmek suretiyle gösterilmiştir. Amfetaminlerin iştahı azaltmalarında esas olarak santral noradrenerjik etkinliği artırmaları rol oynar. Deney hayvanlarında ventral noradrenerjik yolağın kesilmesi, amfetaminlerin iştah kesici etkisini bloke eder. Farklı bir amfetamin türevi olan fenfluramin (rasemik) ve deksfenfluramin, iştah kesici etkisinin mekanizması bakımından diğerlerinden ayrılır; bu ilaçların hipotalamusta serotonin salıvermek suretiyle **doygunluk merkezini stimüle ederek** iştah kesici etki oluşturduğuna inanılmaktadır.

D-Amfetamin ve metilamfetamin **solunum merkezini stimüle eder.** Bu etki eğer merkez; barbitüratlar ve diğer depresan ilaçlar tarafından inhibe edilmiş durumda ise daha belirgin biçimde oluşur. Ancak depresan ilaçlarla ağır akut zehirlenme halinde olduğu gibi solunum merkezi ileri derecede inhibe edilmişse, konvülsiyon yapıcı analeptikler gibi, amfetaminler de stimülasyon oluşturamaz.

Bütün deney hayvanlarında amfetamin verilmesi spontan lokomotor aktivitede artmaya neden olur. Sıçanlarda yüksek dozda verildiğinde **stereotipi**'ye neden olur. Stereotipi deney hayvanı veya insanın günlük etkinlikleri sırasında davranışının bir parçası olarak yaptığı bir hareketi, onu gerektirmeyen çevresel koşullar altında tekrar tekrar yapmasıdır. Sıçanlarda amfetamine bağlı stereotipi başlangıçta koklama, yalama, ısırma, "grooming" ve boyun hareketleri gibi davranış elemanlarından oluşur. Doz daha da artarsa stereotipi sadeleşir, yalnız ısırma ve kemirme şeklinde olur.

Deney hayvanlarında, beyin sapındaki retiküler formasyona stimüle edici elektrod yerleştirilip kortikal uyancın incelenmesi için yapılan deneylerde, amfetaminin uyanç için gerekli stimülasyon eşiğini düşürdüğü saptanmıştır. Polisinaptik ve monosinaptik spinal reflekslerde fasilitasyon yapar. Deney hayvanlarına maksimal elektroşok uygulanarak oluşturulan konvülsiyonlarda (bak. 68. Konu) ise kasılmaları hafifletilebilir ve konvülsiyonu izleyen depresyon periyodunu uzatabilir. Morfin ve benzeri ilaçların analjezik etkisi amfetamin tarafından artırılabilir.

Uyku laboratuvarlarında insanlar üzerinde yapılan deneylerde uykunun REM dönemini yarı yarıya azalttığı görülmüştür. Uzun süre amfetamin kullanıldıktan sonra ilaç kesilirse REM'de "rebound" uzama oluşur ve bu durum uzun bir süre devam edebilir.

Periferik etkiler: Amfetaminler periferde adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıvermek suretiyle **indirekt sempatomimetik** etkiler oluştururlar (bak. 73. Konu). Bazal metabolizmayı (oksijen tüketimini) artırırlar. Kalbi stimüle ederler; damarları büzerler ve kan basıncını özellikle doz yüksekse artırırlar. Hipertermi oluştururlar.

Akut zehirlenme: Şiddetli eksitasyon hali ve sempatomimetik etkiler ortaya çıkar: **hiperpireksi** (özellikle kişi doping için ilaç almış ve devamlı efor halinde ise), kalpte **taşikardi** ve diğer ritm bozuklukları, **hipertansiyon** ve daha sonra dolaşım kolapsı gibi. Kronik amfetamin alan kimselerde daha sık olarak görülen bir toksik psikoz tipi, akut zehirlenme hallerinde de ortaya çıkabilir. Bu, halüsinasyonlarla birlikte oluşan ve hiperaktif **paranoid şizofreniye** benzeyen bir durumdur.

Tedavi için aşağıdaki önlemlere başvurulur: (i) Parenteral diazepam veya barbitüratlar ile sedasyon yapılır. (ii) Kardiyovasküler toksik etkilerine karşı α- ve β-adrenerjik bloke edici ilaçlar birlikte injekte edilir. (iii) İdrar asidleştirilerek ve parenteral sıvı tedavisi ile amfetaminlerin böbreklerden itrahı hızlandırılır (bak. 14. Konu). (iv) Destekleyici önlemler alınır.

Amfetamin suistimali ve bağımlılığı: Amfetamin tipi bağımlılığa 65. Konuda değinilmiştir. Amfetaminler içinde en fazla suistimal edilen bir madde **Captagon** ticari adıyla bilinen **fenetilin** (fenetyllin) tabletidir. Etilteofilin ve amfetaminin birleşmesinden oluşan bu madde son yıllarda Ortadoğu ülkelerinde nisbeten fazla suistimal edilmektedir; büyük ölçüde olmasa da Türkiye'ye sızmakta olduğunu gösteren belirtiler vardır. Türkiyede fenetilin ilaç olarak pazarlanmamış olmakla beraber, kırmızı reçete kapsamına alınmıştır.

Metilamfetamin'in yüksek dozda uzun süre deney hayvanlarına (maymunlar dahil) verilmesi sonucu **kalıcı nörotoksik** etki yaptığı, striatal dopaminerjik sinir uçları ile hipokampus, amigdala, serebral korteks ve striatumdaki serotonerjik sinir uçlarını tahrip ettiği gösterilmiştir. Dekstroamfetamin'in de nörotoksik olduğu bulunmuştur. Ancak, amfetamin bağımlıları gibi amfetamin veya metilamfetamin'i uzun süre ve nisbeten yüksek dozda kullananlarda beyinde yukarıdakine benzer bir lezyon oluştuğu gösterilememiştir. Deney hayvanlarına yüksek dozda verilen fenfluramin'in de serotonerjik sinir uçlarında kalıcı nörotoksik etki yaptığı gösterilmiştir. **p-Kloroamfetamin** ve diğer halojenli amfetaminlerin ve Avrupa ülkelerinde nisbeten fazla suistimal edilen **metilendioksimetamfetamin (MDMA, Ecstasy)** ve benzeri siklik türevlerin, deney hayvanlarında beyinde serotonerjik sinir uçlarını tahrip eden güçlü nörotoksinler olduğu uzun bir süreden beri bilinmektedir.

Kullanışları: Amfetaminler başlıca aşağıdaki özel durumlarda kullanılabilirler.

(i) İştah kesici olarak kullanılışları: Dietilpropion, mazindol, ve diğer amfetamin-benzeri ilaçlar, daha önce belirtildiği gibi, **obezitenin tedavisinde** yardımcı olarak kullanılabilirler. Ayrıca amfetamin-benzeri bir ilaç sayılmayan fenilpropanolamin'in kafein ile kombinasyonu, bazı ülkelerde reçetesiz (tezgah-üstü) iştah kesici müstahzar şeklinde pazarlanmıştır; daha sonra, kafeinin iştah kesici etkinliği artırmadığı, fakat toksisiteyi yükselttiği bulunmuş ve kafein formülden çıkartılmıştır. Obezite, vücut ağırlığının ideal ağırlığın % 25'inin üstüne çıkması olarak tanımlanan bir tıbbi durumdur. Aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, inme, erişkin tipi diyabet ve safra kesesi hastalığı gibi durumlarda bir risk faktörü olduğu için önlenmesi ve tedavisi gerekir.

Obezite tedavisinde ana yaklaşım diyeti kısıtlamaktır; iştah kesici ilaç buna **yardımcı olarak** kullanılır. Ayrıca ekzersiz artırılır ve psikoterapi uygulanabilir. Diyet, günde erkeklerde 1500 kalori ve kadınlarda 1000 kalori verecek ve dengeli besin almayı sağlayacak şekilde kısıtlanır. Meyve, sebze ve kepekli ekmek gibi lif oranı yüksek olan ve içindeki besin öğeleri yavaş absorbe edildiği için açlığı daha uzun süre gideren besinler diyete konulur. İştah kesici ilaç uygulamasına, obezite tedavisinin başlangıcında kişinin **kısıtlanmış diyete dayancını artırmak ve onu bu duruma alıştırmak amacıyla kısıtlı bir süre için** başvurulur. Dört-altı haftalık bir uygulama ile kilo kaybı gözlenmişse tedavi süresi **toplam onikl hafta** olacak şekilde tedaviye devam edilir. Bu süreden fazla kullanıldığında ilaçların iştah kesici etkisine karşı **tolerans** gelişir. Tolerans dozu artırmakla yenilebilir; fakat bunun bağımlılık olasılığını artırması bakımından büyük sakıncası vardır. Bağımlılık yapma potansiyelleri nedeniyle, bu ilaçların hekimin yakın gözetimi altında kullanılmaları gerekir. Hastaya iki haftalık gereksinimine yetecek kadar ilaç vererek onun periyodik olarak kontrola gelmesi sağlanmalıdır.

Mazindolun ve artık kullanılmayan fenfluraminin büyümeyi bozduğu saptanmıştır; aynı durum diğer iştah kesici ilaçlarla da olabilir. Bu nedenle 18 yaşından küçüklerde bu ilaçları kullanmamak tavsiye edilir.

(ii) Narkolepsi: Günün herhangi bir saatinde, özellikle kitap okuma ve taşıt sürme gibi monoton işlerin yapıldığı sırada ortaya çıkan önüne geçilmez derecede kuvvetli bir uyuma gereksinimi ile karakterize bir hastalıktır. Amfetaminler (modafinil dahil) gibi psikostimülan etkisi güçlü ilaçlarla tedavi edilebilir.

(iii) Dikkat eksikliği hastalığı (ADD, attention deficit disorder): Okul çağında öğrenme ve çevreye uyum güçlüğü çeken çocukların bir bölümü bu bozukluğu gösterir. İlk zamanlar bunların hafif beyin zedelenmesi geçirdikleri için söz konusu bozukluğu gösterdikleri sanılmış ve hastalığa **minimal beyin zedelenmesi veya disfonksiyonu** adı verilmiştir. Daha sonra bu hastalara **hiperaktif çocuk** adı verilmiştir. Olguların ortak özelliği dikkate alınarak başlangıçta belirtilen ad kabul edilmiştir. Olguların bir kısmı hiperaktiftir, diğerleri ise böyle değildir, fakat hastalığın karakteristik özelliği olan dikkatin kolay dağıtılabilmesi (distraktibilite) durumu gösterirler. Olguların dikkati sürdürme süreleri kısalmıştır. Her öğrenme kusuru olan çocuk, dikkat eksikliği olgusu değildir; fakat hiperaktif ve/veya distraktibl çocukların çoğu öğrenme kusuru gösterir. Bu olgularda amfetamin ve türevlerinin terapötik değeri vardır. Ancak SSS stimülasyonu ile ilgili yan tesirler çocuklarda önemsiz derecede oluşmakla beraber, bunlara uzun süre amfetaminlerin verilmesi büyüme geriliğine ve ileride ilacı suistimal etmelerine neden olabilir. Bu sendromda l-amfetamin'in etkinliği, d-amfetamininkine yakın derecededir; buna bakarak terapötik tesirin ilacın dopaminerjik etkisine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Tedavi için amfetamin türevlerinden ziyade amfetamin-benzeri bir ilaç olan **metilfenidat** tercih edilir. Bu ilaçlar hiperaktiviteyi ve distraktibiliteyi azaltırlar. Böylece öğrenciyi, daha fazla bir süre boyunca dinlemeye ve öğrenmeye elverişli hale getirirler. Ancak bu olgularda ileride sık olarak gelişen sosyal adaptasyon bozukluğunu önleyip önlemedikleri belli değildir. Öğrenme kusuru üzerinde direkt etkileri yoktur. Aynı indikasyonda imipramin (antidepresan) da etki bulunmuştur; bunun imipraminin amfetamin-benzeri etkisine bağlı olduğu sanılmaktadır. Pirasetam adlı "nootropik" ilaç da denenmiş ise de etkinliği tartışmalıdır.

(iv) Amfetamin **bazı epilepsi türlerinde ve Parkinson hastalarında** yardımcı ilaç olarak kullanılabilir. SSS'ni deprese eden ilaçlarla zehirlenmede analeptik olarak uygulanabilir.

Çeşitli amfetaminlerden bazıları ve günlük dozları (mg) aşağıda gösterilmiştir:

Amfetaminler	Günlük doz (mg)
Amfetamin (Benzedrine)	15-30
d-Amfetamin (deksamfetamin (Dexedrine)	4.5-30
Metilamfetamin (metamfetamin) (Desoxyn)	7.5-15
Metilfenidat (Ritalin)	15-60
Fenmetrazin (Preludin)	37.5-75
Pemolin	37.5-75
Modafinil	200-400

Amfetaminler, metilfenidat dahil Türkiye'de 1976 yılından beri yasaklanmışlardır. Hekimin gerekli gördüğü durumlarda Sağlık Bakanlığının reçeteyi onaylaması koşuluyla dışardan getirtilebilir veya metilfenidat yeşil reçete ile Türkiye'deki belirli hastanelerden alınabilir.

Yan tesirleri: Mutad dozda kullanıldıklarında en sık görülen yan tesirleri tremorlar, anksiyete, çarpıntı, kan basıncı yükselmesi ve uykusuzluk (uykuya dalma zorluğu) gibi belirtilerdir. Kullananların çoğunda bunlara karşı bir hafta içinde tolerans gelişebilir. Psişik bağımlılık yapma potansiyelleri yüksektir. Yüksek dozda ortaya çıkan yan tesirlere daha önce değinilmiştir.

3. KİLO KAYBETTİREN İLAÇLAR

Amfetaminler şişmanlarda kilo kaybettirmek için kullanılmışlardır. Onların yerini günümüzde aşağıda değinilen diğer kilo kaybettiren ilaçlar almıştır.

Şişmanlık, **enerji dengesi** denilen yeme (besin alımı) ile enerji tüketimi arasındaki dengenin yeme lehine bozulması sonucu, bir takım yatkınlık yaratan faktörlerin de katkısı ile ortaya çıkan bir durumdur. Halen kullanılan ve yakın bir gelecekte çıkması beklenen kilo kaybettiren ilaçlar esas olarak yemeyi azaltarak kilo kaybetmeye yardım ederler. Eskiden bu amaçla yoğun şekilde kullanılan amfetaminler ve amfetamin-benzerleri iştahı azaltarak yemeyi azalttıklarından bu grup ilaçlara **iştah kesici (anorektik veya anoreksijenik) ilaçlar** adı verilmiştir. Son zamanlarda aslında iştah kesmeden, santral etkisiyle doyma veya tokluk duygusunu artırarak (sibutramin gibi) ya da periferik etkisi ile kilo kaybettiren ilaçlar (orlistat gibi) kullanılmaya başlandığından bu grup ilaçlara **kilo kaybettiren ilaçlar** denilmesi daha uygundur.

Bu bölümde ilaçlardan sonra klinik farmakoloji bağlamında besin alımının kontrolunun fizyolojik temeli ve onunla ilgili SSS mekanizmaları üzerinde durulacaktır. Bu mekanizmaların bir kısmı halen yeni ilaç geliştirmek için hedef alınan mekanizmalardır.

Sibutramin

Fenfluramin ve deksfenfluraminden farklı olarak serotonin salıverilmesine neden olmaz. Serotonin ve noradrenalinin sırasıyla serotonerjik ve noradrenerjik sinapslarda sinir ucuna **re-uptake'ini inhibe eder.** Hipotalamusta bu temele dayanan etkisiyle yemek yemeye başladıktan sonra doyma duyumsamayı artırarak az yemeyi sağlar; gerçekte iştahı azaltmaz. Açlık sırasında ve yemekten sonra meydana gelen termojenezi artırmasının da kilo kaybına katkıda bulunduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Bunun insanlarda öneminin kısıtlı olduğu saptanmıştır.

Vücut kitle indeksi 30 kg/m^2'den yüksek olan şişmanlarda kullanılması için indikasyon vardır. Obezite gibi risk faktörü teşkil eden başka bir klinik durumu da olanlarda bu sınır 27 kg/m^2'dir. Ağızdan günde bir kez 10-15 mg verilir. Başlıca yan tesirleri baş ağrısı, ağızda kuruma, konstipasyon, uyku bozukluğu ve sersemliktir. İştahı azaltabilir. Etki mekanizması bakımından iştah kesici olmadığı için bu durum yan tesir olarak yorumlanır; daha seyrek olarak iştahta artma yapabilir. Fenfluramin gibi dokularda serotonin salıverilmesi yapmadığından kalp kapakçıklarında bozulma veya pülmoner hipertansiyon yapmadığı görülmüştür. Sistemik kan basıncında artma yapabilir.

Anoreksiya nervosa, kontrol altına alınmamış hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, gebelik ve emzirenlerde ve inme geçirmiş olanlarda kontrindikedir.

Orlistat

Sistemik etkili veya SSS'ye etkili olan bir ilaç değildir. Barsakta yağın sindirimini engelleyerek besin içinde alınan yağın absorpsiyonunu kısmen engeller. Kimyaca tetrahidrolipstatin'dir. Streptomyces toxytrici kültürlerinden elde edilen lipstatin'in hidrojenlenmesi ile üretilir. Pankreastan ince barsağa salgılanan ve yağların (trigliseridlerin) serbest yağ asidlerine hidrolizini yani sindirilmesini sağlayan **lipaz enzimini** özgül ve uzun süreli bir şekilde inhibe eder. Yağların yaklaşık 1/3 oranında absorpsiyonunu önlediği saptanmıştır. Hidroliz olmamış trigliseridler absorpsiyona elverişli olmadığı için lumende kalır ve feçesle atılır. Orlistat bu nedenle feçesin yağ içeriğini artırır; bundan dolayı laksatif etki oluşturur. Buna bağlı yan tesirler besinle az yağ alındığında hafifler. Bu nedenle orlistat hastanın yağlı besin almamasını indirekt psikolojik etkisiyle teşvik eder. Bir yıl veya daha uzun süre diyet kısıtlama ile birlikte uygulanmasının vücut ağırlığını başlarkenki düzeyine göre %5-10 oranında düşürdüğü bildirilmiştir.

Orlistat şişmanlarda diyet tadavisine yardımcı olarak yemeklerden hemen önce veya yemek sırasında ya da en fazla 1 saat sonra 120 mg verilir. Günlük maksimum dozu 360 mg'dır. Maksimum uygulama süresi iki yıldır. Vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m^2 veya daha yukarı olan, şişmanlık tanımına uyan şişmanlarda kalorisi fazla düşürülmemiş diyetle birlikte uygulanır. Şişmanlık gibi olumsuz etki yapan bir veya daha fazla risk faktörü varsa,

VKİ eşiği 28 olarak kabul edilir. En sık görülen yan tesirleri feçesin yağ içeriğinin fazla olması nedeniyle sıvık kalmasından dolayı, ishal, sıkışma şeklinde defekasyon, fekal inkontinans (istem dışında altına kaçırma) ve flatulanstır. Öte yandan kanda total kolesterol, DDL-kolesterolu ve trigliserid düzeyini düşürür. Türkiye'de reçete geri-ödemesi için halen biri endokrinolog olan kurul raporu koşuluna tabidir.

Fenfluramin ve deksfenfluramin: Deksfenfluramin'in, anoreksijenik etkinliği, dekstro-amfetamininkine yakın derecededir. Etkin olan dekstro izomeri (**deksfenfluramin**) ana bileşiğe göre daha güçlü iştah kesici etki yapar. Hipotalamusta beslenme ile ilgili merkezleri adrenerjik mekanizmalar üzerinden değil, serotonerjik mekanizmalar üzerinden etkiler. Serotonerjik akson uçlarından, nöromediyatör serotonin'in salıverilmesini artırır.

Uzun süre kullanılmaları sonucu valvüler kalp hastalığı ve pulmoner hipertansiyon yapabilmeleri nedeniyle Türkiye dahil birçok ülkede piyasadan çekilmişler veya ruhsatlandırılmaları durdurulmuştur. Bu olay, dokulardan serotonin, salıverilmesini artırmalarına bağlı periferik serotonerjik etkinliklerine bağlıdır.

KİLO KAYBETTİREN İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Kilo kaybettiren ilaçların klinik kullanılma alanı obezite (şişmanlık)tır. Şişmanlık başta kalp-damar sistemi hastalıkları olmak üzere birçok hastalığa yol açması nedeniyle patolojik bir durum veya hastalıktır. Batı toplumlarında yirminci yüzyılın ikinci yarısında insidensinin giderek artması nedeniyle bir epidemik hastalık olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bu toplumlarda prevalansı en yüksek olan patolojik durum olarak da kabul edilir Bu bölümde kila kaybettiren ilaçların rasyonel bir şekilde kullanılabilmesi için önce **besin alımının kontrolü**nün, daha doğrusu **enerji dengesini sağlama**nın fizyolojik temeli açıklanacak ve sonra bu grup ilaçların kullanımı ile ilgili esaslara değinilecektir.

Besin alımının kontrolünün fizyolojik temeli: İştah, vücutta enerji dengesinin yani besin alımı ile enerji tüketimi arasındaki dengenin durumuna göre stimüle edilen bir motivasyon durumudur. Açlık, başka bir deyişle besin alımının kesilmiş olması veya enerji tüketimini artmış olması (örneğin ekzersiz) iştahı stimüle eder.

Enerji dengesinin sürdürülmesi vücutta nöral ve hormonal nitelikte ve paralel olarak çalışan birçok mekanizma ile sağlanır. Bu paralellik nedeniyle bir yolağın bozulması, diğerlerinin kompansasyon için aşırı etkinlik kazanması nedeniyle yeterince etki olamaz. Bu işlevle ilgili yolakların gereksiz gözüken fazlalığı (redundancy") enerji dengesinin sürdürülmesinin yaşamsal öneminin fazlalığı nedeniyle doğanın mantığı (teleoloji) bakımından normal bir durumdur. Ancak farmakoloji bakımından, iştahı azaltan ilaç geliştirmeyi güçleştirir ve geliştirilen ilacın etkililiğinin veya terapötik başarısının kısıtlı ölçekte kalmasına ve kilo kaybının sürdürülmesinde zorluğa yol açar. Nitekim bu ilaçların uzun süre kullanılması ile kilo kaybı, tedaviden önceki kilonun genellikle %10'unu geçmez.

Besin alımı ve enerji tüketimi arasındaki dengeyi sağlayan merkez **hipotalamus**tur. Vücudun gastrointestinal kanal ve karaciğer başta olmak üzere çeşitli yerlerinden çıkan nöral ve hormonal mesajların ve plazmanın besin alımını ayarlayan iki önemli değişkeni olan plazma glukoz ve serbest yağ asidi düzeyinin başlattığı uyarının integrasyonu hipotalamusta yapılır. Hipotalamustan, başta amigdala olmak üzere yukarı merkezlere gönderilen uyarılar (sinyaller) açlık veya doyma duygulanımlarının ve yiyecekten alınan "zevk"in temelini oluşturur. Yeme, uyandırdığı "zevk" nedeniyle pekiştiricidir (deyim için bak 65. Konu). Açlık, yiyecek arama ve yeme davranışına veya dürtüsüne (motivasyonuna) yol açan psikolojik bir duygulanım ("sensation") dur. Doyma (satiation), devam etmekte olan yeme işini sonlandıran proçeslerin tümü olarak tanımlanır. Doymuşluk veya daha iyi bir deyimle tokluk ("satiety") yemekler arasındaki periyodda besin arama veya yemeyi baskılayan proçeslerin tümüdür.

Açlık, doyma ve tokluk durumlarının altında yatan bireysel uyarıların ve diğer proçeslerin periferden hipotalamusa ulaşmasında rol alan sinirsel yolaklar çeşitli nörobilimsel teknikleri kullanarak deney hayvanlarında saptanmıştır. Sözkonusu durumların oluşmasında ve sürdürülmesinde en önemli tetikleyici uyarı kaynağı, mide ve ince barsak ile karaciğerdir. Bu alandaki besin maddesi 'sensorları'ndan kalkan uyarılar, vagus siniri içindeki aferent liflerle önce medulla oblongata'daki **nucleus tractus solitarii**'ye (traktus solitarius çekirdeğine, NTS'ye) iletilir. Bu çekirdekten çıkan uyarılar ise pons'ta **lateral parabrakiyal nukleus**'a (LPBN'ye) ulaşır. Bu son çekirdekten kalkan uyarılar bir yandan, açlık, doyma ve tokluk duygulanımlarını oluşturmak üzere ön beyinde **amigdalanın santral nukleusu**na (ASN'ye) ulaşır. Öte yandan, bu iki beyin sapı çekirdeği üzerinden gelen uyarılar; dolaşan kandaki glukoz ve serbest yağ asidleri gibi kimyasal uyarılar ve diğer uyarılar ile integre edilmek üzere hipotalamusa ulaştırılırlar. Yukarıdaki yapılardan başka area postremanının NTS'ye yakın kısımlarındaki ve stria terminalis'in yatak nükleusundaki nöronların da söz konusu yolakta yer aldıkları bulunmuştur. Bu nöral mekanizmalar sayesinde hipotalamusun besin alımı ve enerji tüketimi arasındaki dengeyi sağlaması mümkün olur. Hipotalamusta yeme (besin alımı) davranışını düzenleyen **ventrolateral alan** ve doyma ve tokluk davranışını düzenleyen **ventromedyal alan** ayırt edilir. Bunlara operasyonel bir deyimle sırasıyla **yeme merkezi ve doyma ya da tokluk merkezi** adı verilir. Yeme alanı, anatomik olarak paraventriküler nukleus (PVN) 'nin bir bölümü ile perifornikal hipotalamus'a denk gelir. Doyma alanı ise kısmen, periventriküler nukleus'un mediyal parvoselüler (ufak hücreli) bölümünü kapsar.

Hipotalamusta enerji dengesinin düzenlenmesi ile ilgili çekirdeklerde (özellikle PVN ve perifornikal hipotalamusta) ve onların proksimalinde kalan LPBN ve NTS'de yeme davranışı veya iştah artması (oroksijenik etki) ile ilgili uyarıların aşırımına katkıda bulunan **nörotransmiterler** veya **nöromodülatörler** deney hayvanlarındaki araştırmalarla kısmen belirlenmiştir. Ayrıca bunlardan bazılarının lokal olarak injeksiyonunun etkileri ve bu etkilere aracılık eden reseptörlerin türü de saptanmıştır. Aynı incelemeler, belirlemeler ve saptamalar doyma ve tokluk durumlarında rol oynayan nörotransmiterler veya nöromodülatörler bağlamında da yapılmıştır. Ayrıca söz konusu iki durumda rol oynayan **hormonal faktörler** de belirlenmiştir. Bu araştırmaların sonuçlarına göre nörotransmiter, nöromodülatör veya hormon işlevi yapan hümoral faktörler iki gruba ayrılır:

a) Yemeyi (besin alımını) artıran faktörler: Bunlar noradrenalin, nöropeptid Y (NPY), galanin,, opiyoid peptidler gibi norömediyatörler* ve bir hormon olan büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH)'dir. **Noradrenalin**'in yemeyi artırıcı etkisi hipotalamustaki nöronların α_2- adrenerjik reseptörleri aracılığı ile meydana getirilir. Noradrenalin'in bu etkisi glukokortikoidler tarafından artırılır. Öte yanda nörodrenalin'in α_1- adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği besin alımını azaltıcı etkisi de vardır. **NPY,** 33 amino asidli bir peptid olup hipotalamusta ve yeme ile ilişkili beyin sapı çekirdeklerinde akson uçlarında ve nöron somalarında bulunur Noradrenalin ile NPY, periferde sempatik sinir uçlarında olduğu gibi hipotalamusta da ko-transmiter olarak ayni akson ucunda depolanmış olabilirler ve birlikte salıverilirler. Bu iki faktörün yemede yaptığı artma, daha çok karbonhidratlı besinlerin yenilmesi şeklinde olur, başka bir deyişle bunlar karbonhidratlı besinlere karşı iştahı artırırlar. NPY kemiricilerde en güçlü **iştah artırıcı maddedir**. bu etkisine Y5 reseptörler aracılık eder ve bu reseptörlerin antagonisti olan maddelerin kilo kaybettirici ilaç olma potansiyeli vardır. **Galanin,** hipotalamusta, özellikle paraventriküler nukleus'ta fazla miktarda bulunan 29 amino asidli bir nöropeptiddir. **Opiyoid peptidler**in yaptığı yeme artmasına mü reseptörler yanında, kappa reseptörler de aracılık eder. Sözkonusu peptidler ve onların etkisini taklid eden morfin, özellikle yağ ve proteinli besinlerin alımını artırır. GHRH, hipotalamusta özellikle ön hipotalamus ve suprakiazmatik nukleustaki nöronlarda bulunur. GHRH'nin iştah artırıcı etkisi opiyoid reseptör antagonistleri ile önlenilir.

Ancak GHRH'nin sentetik analoglarının iştahı artırmasının GHRH reseptörlerinin değil, başka bir reseptör türünün uyarılmasıyla ilgili olduğu anlaşılmıştır. Bu yeni bulunan reseptörlerin endojen ligandının, duodenum çeperindeki belirli endokrin hücrelerin kana salgıladığı 28 amino asidli bir peptid olan **ghrelin** (ge-he-relin okunur) olduğu anlaşılmıştır, Bu madde yemek yemeğe başlamadan hemen önce veya besin kısıtlanması ya da aç bırakılma durumunda salgılanır, yemekten hemen sonra salgılanması durur. Hipotalamusta enerji dengesini düzenleyen nöronları etkiler. İştahı artırır. Mide baybası yapılan hastalarda iştah azalması ve kilo alamama gherelin eksilmesine bağlıdır. Bu maddenin insana verilmesi açlık hissini artırır. Sıçanlara uzun süre i.v. infüzyonu şişmanlatır. Gherelin antagonisti bir ilaç bulunduğunda bunun şişmanlık tedavisinde, agonistinin ise kaşeksi ve benzeri durumlarda yararlı olması beklenir.

b) Yemeyi (besin alımını) azaltan faktörler: Bunların etkisi iştahın azaltılması ya da doyma veya tokluk duygulanımlarının artırılması şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle bunlara **doyma veya tokluk faktörleri** adı da verilebilir. Bu faktörlerin başlıcaları şunlardır: i) **Serotonin ve dopamin** gibi SSS nörotransmiterleri, ii) Hem gastrointestinal hormon ve hem de SSS nöromediyatörü işlevi yapan **kolesistokinin (CCK) ve bombesin,** iii) SSS'de nöromediyatör işlevi yapan **kortikotropin salıverici hormon (CRH),** iv) Pankreas hormonları olan **insülin, glukagon, amilin** ve **glukagon-benzeri peptid 1** (GLP-1) ve nihayet v) Hormon işlevi yapan **dört doyma faktörü** (leptin, adipsin, aguti proteini ve satietin). Ayrıca, noradrenalin yukarıda belirtildiği gibi α_1 reseptörler üzerindeki etkisi ile yemeyi inhibe eder ve **alfa-melanosit stimüle edici hormon** (α-MSH), hipotalamus üzerindeki etkisiyle yemeyi baskılar.

Besin alımını azaltan faktörlerden en fazla incelenmiş olanı **kolesistokinin**'dir. Otuzüç amino asid içeren bu peptid, yemek sırasında gastrointestinal kanal mukozasından hormon ve lokal hormon olarak salıverilir. Yemeyi periferik etkisi ile inhibe eder. Şöyle ki, vagus sinirleri bilateral olarak kesilirse ya da vagusun mideye giden yan dalı kesilirse etkisi ortadan kalkar. Bu işlem yemekten hemen önce injekte edilen CCK'nin de yemeyi azaltıcı etkisini ortadan kaldırır. CCK'nin periferik etkisine **CCK-A alt-tipi reseptörler** aracılık eder. Bu reseptörlerin antagonisti **devazepid,** CCK'nin iştah azaltıcı etkisini önler. CCK içeren nöronlar ve CCK reseptörleri, beyinde be bulunur ve bu nöronların iştahın azaltılmasına katkıda bulunması olasıdır. Sekiz amino asidli CCK analoğu olan **CCK-8**'in lateral hipotalamusa injeksiyonunun yemeyi

* Nörotransmiter ve nöromodülatörlere ortak bir adla nöromediyatörler denilir (bak. 54. Konu).

baskıladığı gösterilmiştir. CCK reseptör agonistlerinin iştah azaltıcı ilaç olma potansiyeli vardır. **Bombesin** gerek periferde ve gerekse santral sinir sisteminde CCK-benzeri etkinlik gösterir. Ancak periferik etkisi, vagus-dışı yollardan iletilen uyarılarla SSS'ni etkiler. **İnsülin** aslında aşırı miktarda salgılandığında hipoglisemi yapması nedeniyle besin alımını stimüle eder; ancak küçük dozlarda intraperitoneal veya beyin ventrikülleri içine injeksiyonunun yemeyi inhibe ettiği rodentlerde ve maymunlarda gösterilmiştir. Santral olarak uygulanan insülin'in hipotalamusta açlık sırasında oluşan NPY mRNA'sının transkripsiyonunu artırdığı bulunmuştur. Buna dayanarak BOS'taki insülin düzeyinin hipotalamus nöronlarında NYP etkinliğinin fizyolojik düzenleyicilerinden biri olduğu ileri sürülmüştür.

Serotonin salıveren hipotalamustaki akson uçları doymada ve toklukta rol oynarlar. Dolaylı olarak serotonin agonisti etkinlik oluşturan fluoksetin ve benzeri serotonin re-uptake inhibitörleri veya sibutramin ve serotonerjik uçlardan serotonin salıverilmesini artıran fenfluramin ile deksfenfluramin iştahı azaltıcı etki yapar. Periferе uygulanan serotonin ve bir serotonin $5\text{-}HT_1$ reseptör agonisti olan 5-karboksamidotriptamin besin alımını refleks etkisiyle azaltır; ancak bu etki CCK'nin benzer etkisinin aksine bilateral vagotomi ile ortadan kaldırılamaz.

İnsanda bir obezite tipinin patojenezinde, insülin ve glukagon-benzeri peptid-1 dahil çeşitli peptid hormon ve nörtransmiterin çeviri-sonrası molekül modifikasyonunda rol oynayan **probormon-konvertaz** enzimi ile ilişkili bir mutasyonun rol oynadığı bulunmuştur. Faredeki şişman fare denilen genetik modelde aynı işlevi yapan karboksipeptidaz ile ilişkili bir mutasyon vardır.

Farede sarı obez fare denilen genetik modelde rol oynayan ve bir mutasyon sonucu meydana gelen **aguti proteini,** α-MSH reseptörlerinin antagonistidir; adı geçen protein, α-MSH'nin hipotalamus nöronlarındaki besin alımını azaltıcı etkisine aracılık eden melanokortin-4 reseptörlerini antagonize ederek şişmanlamaya yol açar. Bu proteinin homoloğu insanda da bulunmuştur. Proteinin farede ikinci bir etkisi, cilt epidermisindeki hücrelerde melanokordin-2 reseptörlerini antagonize ederek pigmentasyonu bozması ve cilt rengini sarıya değiştirmesidir.

Leptin, yağ dokusu hücrelerinde sentez edilen 16 kilodaltonluk bir peptid hormondur. Hipotalamusu etkileyerek besin alımını baskılar ve aynı zamanda enerji tüketimini artırır. Bu nedenle zayıflatıcı etkisi vardır. Bu etkide leptin'in hipotalamusta, besin alımını artıran bir nöromediyatör olan NPY'nin ekspresyonunu azaltmasının da katkısı vardır. Hipotalamusta **leptin reseptörleri**nin yapısı aydınlatılmış ve hücre membranında sitokin (özellikle İL-6) reseptörlerine benzeyen tek transmembranal segmentli bir protein olduğu bulunmuştur. Reseptörün alternatif kesip yapıştırma ile oluşan birçok variyantının bulunduğu saptanmıştır. Şişman kimselerde kanda leptin düzeyi yükselmiştir, kilo kaybedildiğinde azalır. Bu ilişkinin nedeni olasılıkla, yağ dokusu hücrelerinin leptini, içerdikleri yağ miktarı ile orantılı bir hızda sentez edip salgılamalarıdır. Sentez ve salgılama kısa vadede insülinle düzenlenir. Açlık sırasında salgılama artar, besin verildiğinde veya insülin uygulandığında azalır. Farelerde leptin sentezi ile ilgili genin defektine bağlı otozomal resesif kalıtım gösteren **ob/ob şişman fare**de, leptin sentezi durmuştur ve hipotalamusta NPY sentezi leptinin baskısından kurtulup artmıştır. Başka bir şişman, fakat diyabetli fare modeli olan db/db farede ise leptin geni normaldir; fakat leptin reseptörü geni bozulmuştur.

Şişmanlıkla ilgili tanımlar ve sınıflandırma: Şişmanlık genellikle **vücut kitle indeksi** hesaplanarak tanımlanır ve derecelendirilir. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının, boyun karesine bölünmesi ile bulunan değerdir:

$$\text{VKİ} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{(\text{boy, metre})^2}$$

Dünya Sağlık Örgütünün 1997'de yaptığı ve birçok ülkede kabul edilmiş sınıflandırmaya göre vücut ağırlığının normal oluşunun üst sınırı BMİ=25'tir.

BMİ'nin 25 veya üstünde, fakat 30 un altında olması **kilo fazalığı ("overweight")** olarak tanımlanır. BMİ'si **30'un üstünde olanlar şişman tanımına girer.** BMİ' si 35 olanlar **aşırı şişman** olarak veya **morbid şişman** olarak tanımlanır. Ancak bazı kaynaklarda bu sınır 40 olarak kabul edilir. BMİ'nin 18.5 olması, optimal vücut ağırlığının alt sınırını teşkil eder. BMİ'si 18.5'un altında olanlar **zayıf veya düşük kilolu** olarak adlandırılır.

BMİ'nin, şişmanlığın yol açacağı komplikasyonlar veya morbiditeyi yansıtma bakımından bir sakıncası, adipozite (yağlılık) veya başka deyişle yağ kitlesi indeksi ile yağsız ("fat-free) kitle arasında ayırım yapmamasıdır. Bu nokta aşağıdaki şekilde formüllendirilebilir.

$$\text{VKİ} = \frac{\text{kitle}}{(\text{boy})^2} = \frac{\text{yağ kitlesi (YK)} + \text{yağsız kitle (YsK)}}{(\text{boy})^2} = \frac{\text{YK}}{(\text{boy})^2} + \frac{\text{YsK}}{(\text{boy})^2}$$

Bu formülün son kısmındaki iki değerden ilki $[YK/(boy)^2]$, yağlılığı yansıtır ve **vücut yağ kitlesi indeksi** diye adlandırılır ve ikincisi $[YsK/(boy)^2]$ ise **vücut yağsız kitle indeksi** diye adlandırılır. Epidemiyolojik incelemelere göre şişmanlığa bağlı morbiditede, yağ kitlesi indeksinin katkısı VKİ'ye göre daha fazladır. Yağ kitlesi indeksinin fazlalığı sağlık ve uzun yaşam bakımından riski yansıtır ve mortalitenin yükselmesi ile ilişkilidir. Bu-

TABLO 67.1

Kilo fazalığı ve obeziteye eşlik eden hastalıklar ve belirtiler[1]

Kardiyovasküler sistem:
Hipertansiyon
Koroner kalp hastalığı
Konjestif kalp yetmezliği
Cor pulmonale
Bacaklarda venöz stazis
Varisler
Pülmoner embolizm

Endokrin Sistem:
Tip 2 diyabet
Glukoz intoleransı
İnsüline duyarlığın azalması
Dislipidemi (yüksek total ve DDL kolesterolu, düşük YDL kolesterolu ve hipertrigliseridemi)
Kısırlık
Amenore

Kas-İskelet Sistemi:
Hareket ve ekzersiz güçlüğü
Osteoartrit
Bel ağrısı

Cilt ve yumuşak doku:
Selülit
İntertrigo
Karbonküller

Solunum Sistemi:
Dispne ve kesiklik
Obstrüktif uyku apnesi
Hipovantilasyon sendromu

Gastrointestinal Sistem:
Gastroözofageal refluks hastalığı
Karaciğer yağlanması (steatozu)
Alkolle-ilişkisiz steatohepatit
Kolelitiyaz
Kolon kanseri
Herniler

Jenitoüriner Sistem:
Üriner stres inkontinansı
Hipogonadizm
Meme ve endometriyum kanseri
Prostat kanseri

Psikososyal:
İş görmede zorluk, yetiyitimi
Olanaklardan yararlanma şansının azalması, ayırt edilme
Depresyon

Nörolojik:
İnme
Meraljia parestetika
İdiyopatik intrakranyel hipertansiyon

1. Kushner ve Weinsier, 2000'den değiştirilerek alınmıştır.

nun tersi olarak, diğer değişkenler aynı kalmak üzere yağsız kitle indeksinin artırılması risk değil, sağlık ve uzun yaşama için elverişli bir durum yaratır.

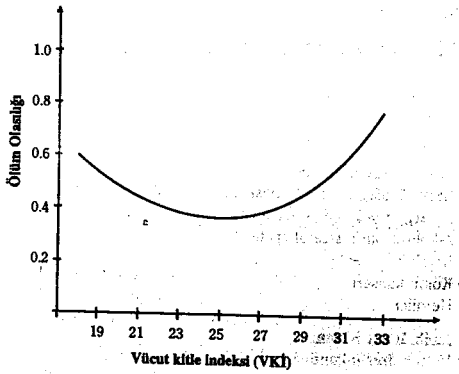
Yukarıda açıklanan nedenlerle şişmanlığın değerlendirilmesinde yağlılığı veya yağ kitlesi indeksini, VKİ'ye göre daha iyi yansıtan **yağ kıvrımı kalınlığı** veya **bel/kalça çevresi oranı** ölçümü tercih edilir.

Yağ kıvrımı kalınlığını ölçmek için genellikle kolun arka yüzünde triseps kası üstündeki deri, sol elle sıkılmak suretiyle dikey yönde bir deri kıvrımı oluşturulur ve kıvrımın kalınlığı Harpenden kaliperi denilen bir aletle ölçülür. Ölçüm sırtta skapula altındaki bölgede veya karında subkostal bölgede de yapılabilir. **Bel/kalça çevresi oranı,** belin çevresinin göbekten gececek şekilde mezura ile ölçülmesi suretiyle bulunan ölçümü, kalça çevresini en geniş yerinden ölçerek bulunan değere bölmek suretiyle hesaplanır. Bu oranın erkekler için 0.95'ten ve kadınlar için 0.80'ten yukarı olması riskli şişmanlığı gösterir.

Obezitenin yol açtığı veya ağırlaştırdığı klinik durumlar ve mortalite ile ilişkisi: Obeziteye sıklıkla eşlik eden durumlar Tablo 67.1 de gösterilmiştir. Obezite ile bu durumlar arasında nedensel ilişki olduğuna söylemek çoğu durumda mümkün değildir. Ancak obezitenin bulunması bu durumlara yatkınlık yaratır, meydana gelme riskini artırır, meydana geldiğinde ağırlaşmasına yol açar ve obezite tedavi edilmezse bu durumların tedavisi zorlaşır.

Obezitenin ölçüsü olan vücut kitle indeksi (VKİ) ile ölüm olasılığı arasında **U-şeklinde bir ilişki** vardır. Yüzbinlerce özneye dayanan çok sayıda incelemenin bulgularını birleştiren bir meta-analiz çalışmasında 50 yaşındaki beyaz ırktan erkeklerde otuz yıllık izleme sonuna kadar gözlemlenen ölüm olasılığının öznelerin başlangıçtaki VKİ değerlerine göre grafiği Şekil 67.1'dekine benzer bulunmuştur. Ölüm olasılığının en düşük olduğu, U harfinin çukur kısmına uyan VKİ, yaklaşık 23 ile 27 arasıdır. Bu sınırların altında ve üstünde mortalite olasılığı sınırlardan uzaklaştıkça artar.

Yukarıda sözü edilen mortalite **tüm nedenlere bağlı mortalite**dir. **Koroner hastalığı** riskinin, VKİ 25'ten yukarı ise iki kat, 29 veya daha yukarı ise 4 kat arttığı bildirilmiştir. **Tip 2 diyabete** tutulma riski VKİ'si 35'ten yukarıda olanlarda normal olanlara göre 40 kez artar. Ağırlık taşıyan ekstremitelerde **osteoartrit** meydana gelmesi riski, VKİ 2 puan düşürülürse yaklaşık % 50 azalır. Postmenopozal kadınlarda vücut ağırlığının % 10 artmasının **meme kanseri** oluşması riskini % 30 artırdığı bulunmuş-



Şekil 67.1. Elli yaşında 30 yıllık izlemeye alınan beyaz ırktan erkeklerde VKİ ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında öngörülen ilişkinin yaklaşık grafiği (Allison ve Saunders, 2000'den yararlanarak çizilmiştir).

tur. Premenopozal kadınlarda ise BMİ'nin yüksekliği, riski azaltır görünmektedir. **Endometriyum kanseri**ne tutulma riski, VMİ'si 30'dan yukarı olanlarda, normal olanlara göre 3 kez daha fazla bulunmuştur. Obezite, **kolon kanseri** riskini de önemli ölçüde artırır. Obezitenin diğer bir komplikasyonu cerrahi girişim ve anestezi sırasında ölüm riskini artırmasıdır.

Obezitede tedavi ilkeleri: Obezitenin giderilmesi veya azaltılması yukarıda sözü edilen riskleri ve mortaliteyi azaltır. Tedavi: i) besin alımını kısıtlayarak ve enerji yoğunluğu (kalori/kitle oranı) düşük besinler kullanarak **diyetle tedavi** şeklinde, ii) **davranış tedavisi** yaklaşımıyla, iii) **ilaçla** ve iv) enerji tükemini artırmaya yönelik **ekzersiz programı** uygulanarak yapılır. VKİ'si 40, hatta 35'in üstünde olan morbid obezite olgularında mideyi daraltma, baypaslama ve barsak uzunluğunu azaltmaya yönelik **cerrahi girişim**le tedavi yapılabilir.

Konumuzu teşkil eden ilaçla tedavinin başlatılmasına karar verirken en başta gelen koşul, kişinin VKİ değerinin 27'nin üstünde olmasıdır. VKİ'si 27 veya daha düşük olanlarda kilo düşürme isteniyorsa bu, ilaç kullanılmadan diğer tedavi yöntemleri ile yapılmalıdır. Eğer diyetle ve ekzersizle yapılan tutucu tedavi uygulanmış, fakat başarısız olmuşsa VKİ'si 25 ile 27 arasında olanlarda, gerekiyorsa, ilaç uygulanır. Ayrıca ilaçla tedaviyi başlatmak için aşağıdaki durumların bulunması gerekir: i) Kilo kaybı ile düzelme olasılığı bulunan bir veya daha fazla sayıda patolojik durumun var olması, ii) Hastanın ilaçla tedavi yanında diyet, ekzersiz ve davranış modifikasyonu şeklindeki temel tedavi yaklaşımlarını uygulamayı kabul etmesi, iii) Bunlara ilave olarak, ilaca başlamadan önce diyet ve ekzersiz tedavisini ayarlamak için 2-4 haftalık bir denemeyi kabul etmesi.

Kadınlarda ilaçla tedavi uygularken gebe olup olmadığı veya gebe kalmak isteyip istemediği araştırılır. Gebe olanlarda veya gebe kalmayı düşünenlerde ilaçla tedavi gebelikten sonraya tehir edilir.

İlaçla tedavide 6-12 aylık bir uygulama ile vücut ağırlığı genellikle % 10 dan fazla düşürülemez. VKİ veya şişmanlıkla ilgili diğer ölçümler **hedef nokta**ya düşürüldükten sonra, tedavi programı, vücut ağırlığının düşürülen düzeyde **idamesi**ni sağlamak üzere yeniden ayarlanır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. KAFEİN MÜSTAHZARLARI1:

- Caffeine Pure Ampul (Galen): 250 mg/2 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.

2. ALMİTRİN DİMEZİLAT MÜSTAHZARLARI:

- Vectarion (Servier): 50 mg'lık filmtablet. 30 Tablet/kutu.

3. DOKSAPRAM HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI:

- Dopram Ampullen (Brenner, Almanya): 25 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

4. PENTİLENTETRAL MÜSTAHZARLARI:

- Cardiazol Ampul (Knoll): 100 mg/1 ml'lik ve 1 g/10 ml'lik ampuller (üretilmiyor).

5. NİKETAMİD MÜSTAHZARLARI:

- Coramine Ampul (Novartis): 375 mg/1.5 ml'lik ampul (üretilmiyor).

6. AMFETAMİNLER:

- (Türkiye'de ve diğer bazı ülkelerde, suistimal potansiyellerinin yüksekliği nedeniyle yasaklanmışlardır. Ancak metilfenidat yeşil reçeteye yazılarak Ankara'da Nümune Hastanesi ve İstanbul'da AMATEM'in eczanelerinden temin edilebilir).

7. SİBUTRAMİN HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI:

- Reductil (Knoll): 10 mg'lık kapsül. 14 Kapsül/kutu (Türkiyede mutlaka reçete ile alınacak bir müstahzardır).

8. ORLİSTAT MÜSTAHZARLARI:

- Xenical (Roche): 120 mg'lık kapsül. 84 Kapsül/kutu (Türkiye'de mutlaka reçete ile alınacak bir müstahzardır).

68. Konu

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

S. Oğuz KAYAALP ve Turgay DALKARA

Epilepsi Hakkında Genel Bilgi • Antepileptik İlaçların Temel Etki Mekanizmaları • Antiepileptik İlaç Etkinliğinin Deneysel Olarak Değerlendirilmesi • Sınıflandırma • 1. Fenitoin ve Benzerleri • 2. Fenobarbital ve Türevleri • 3. Karbamazepin • Okskarbazepin • 4. Süksinimidler • Etosüksimid • 5. Sodyum Valproat • 6. Oksazolidindionlar • Trimetadion • 7. Antiepileptik Benzodiazepinler • 8. Yeni Antiepileptik İlaçlar • Gabapentin • Vigabatrin • Lamotrigin • Felbamat • 9. Diğer Antiepileptik İlaçlar, 1088 • Antiepileptik İlaçlarla ilgili Etkileşmeler • Antiepileptik İlaçların Klinik Farmakolojisinin Temel Kavramları • Antiepileptiklerin Kesilmesi Sorunu • Gebelikte Antiepileptik İlaç Kullanılması • Cerrahi Tedavi • Müstahzar Örnekleri

EPİLEPSİ HAKKINDA GENEL BİLGİ

Epilepsi, paroksismal olarak başlayan, kısa süren ve genellikle kendiliğinden geçen, bazen bilinç kaybına neden olan **pozitif belirtilerin** (fokal ve / veya jeneralize kasılmalar ve halüsinasyonlar gibi) ya da **negatif belirtilerin** (çevreyle ilişkinin kesilmesi gibi) eşlik ettiği nöbetler şeklinde seyreden nörolojik bir hastalıktır. Nöbetler (iktus'lar) arasındaki dönemde yani interiktal dönemde epilepsili hasta görünüşe göre normaldir. Epilepsi nöbetlerine **tutarık** (seizure) adı verilir. Epilepsi tek bir hastalık değildir; aynı temele dayanan hastalıkların oluşturduğu bir hastalık grubudur. Çeşitli ülkelerin istatistiklerine göre epilepsi 100 ile 400 kişide bir görülür (% 0.25–1). Bazı Afrika ülkelerinde insidensi % 10 dolayındadır. Başlıca epilepsi tiplerinin toplam epilepsi olgularının yüzdesi olarak prevalansı A.B.D.'de 700'den fazla olguya dayanan bir incelemede araştırılmış ve sonuçları aşağıda gösterilmiştir (Goldensohn ve diğ., 1989):

1. Kısmi (parsiyel) epilepsiler	% 52
2. Jeneralize epilepsiler	
Tonik–klonik veya klonik tutarıklar	% 27
Absans tutarıkları	% 8
Myoklonik tutarıklar	% 8
Toplam jeneralize epilepsiler	% 43
3. Diğer tipler veya tiplendirilemiyenler	% 5

Epileptik nöbet karakteri kişinin **yaşça olgunlaşmasına göre değişen şekiller** gösterir. Örneğin yenidoğanlarda konvülsif etkinlik, genellikle sadece tremor veya myoklonik spazmlar şeklinde gözükür. Tutarık kalıbı 2. ve 3. yaşlarda akinetik, basit myoklonik ve majör konvülsiyonlara dönüşür. 5–10 yaşlar arasında gözlenen **Absans nöbetleri** püberteden sonra kendiliğinden kaybolabilir; fakat bu çağda, olguların bir kısmında tutarıkların jeneralize **tonik–klonik (grand mal) nöbetlere** dönüştüğü bildirilmiştir. **Karmaşık kısmi tutarıklar** (psikomotor nöbetler) erişkinlerde ortaya çıkar. Bir hastada, epileptik nöbetlerin bir tipinden ziyade iki tipinin bulunması, oldukça sık görülen bir durumdur.

Epilepsi tiplerinin uluslararası sınıflandırılması, tutarık deşarjlarının yaygınlığı ve bilinci bozup bozmamaları esasına göre yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre belirlenen epilepsi tipleri toplu halde Tablo 68.1'de gösterilmiştir. Böyle bir sınıflandırmanın antiepileptik ilaçların **indikasyonlarını gruplandırma** yönünden önemi fazla değildir. Şöyle ki: belirli bir antiepileptik ilacın etkili bulunduğu bir kaç epilepsi tipi bu sınıflandırmanın farklı gruplarına ait olabilir veya farklı ilaçlara cevap veren iki tutarık türü bu sınıflandırmada aynı gruba konulmuş olabilir. Örneğin tonik–klonik tutarıklara karşı kullanılan ilaçlar genellikle absens tutarıklarını önlemezler; fakat söz konusu sınıflandırmada, sık görülen bu iki tutarık türü aynı gruba sokulmuşlardır.

Epilepside tutarık oluşmasını açıklayan temel bulgular ve nörofizyolojik teoriler : Epilepside görülen fokal veya jeneralize tutarıklar beyin korteksinde veya subkortikal yapılarda belirli bir bölgede veya korteksin genelinde eksitabilitenin artmasına bağlıdır. Epilepsili kimselerde beyin korteksindeki durum, hipokampusun piramidal hücrelerinin normaldeki durumuna benzer; bu nedenle epilepsi patojenezine ilişkin nöron düzeyindeki incelemelerin önemli bir kısmı hipokampus üzerinde in vivo veya in vitro olarak yapılmıştır. Jeneralize tutarık türlerinde kortekste eksitabilite artmasının interiktal dönemde EEG'ye yansıması, dikenler (spayklar) ve diken–dalga kompleksi şeklindeki EEG segmentleridir. Dikenler, korteksin yüzeyel tabakalarında büyük bir nöron topluluğunda senkron olarak meydana gelen paroksismal deşarjları (herbir nöron düzeyindeki durum üzerinden söylemek gerekirse paroksismal depolarizasyon "shift"ini ve "burst" deşarjları) temsil eder. Yavaş dalgalar ise korteksin derin tabakalarındaki nöronlarda gelişen inhibitör postsinaptik potansiyelleri temsil eder. Fokal tutarıklarda kortekstеki lezyonlu bölgenin cerrahi girişimle çıkarılması tutarık oluşmasını (epileptojenezi) ortadan kaldırır. Jeneralize tutarıklarda korteksin şu veya bu bölgesinin çıkarılması epileptojenezi etkilemez. Jeneralize tutarıklarda, tutarığın başlatılmasından sorumlu subkortikal bir yapının bulunduğu ve tetiği bu yapının çektiği teori olarak ileri sürülmüştür. Bu hipotetik yapıya "sentrensefalon" adı verilmiştir.

Bu teoriye göre eksitabilitesi artmış olan ve primer olarak paroksismal deşarjları oluşturan yapı subkortikal

TABLO 68.1
Epilepsi türlerinin uluslararası sınıflandırılması[1]

I. KISMİ TUTARIKLAR: Bunlara lokal başlayan tutarıklar adı da verilir.
- **A. BASİT KISMİ TUTARIKLAR (Basit semptomatoloji gösteren ve bilinç bozulmasına neden olmayan kısmi tutarıklar)**
  1. Motor belirtiler gösterenler (Jaksoniyen tutarıklar bu gruptandır)
  2. Somatoduyusal veya özel-duyusal belirtiler gösterenler
  3. Otonom sinir sistemine ilişkin belirti gösterenler
  4. Psişik semptomlar gösterenler
- **B. KARMAŞIK (KOMPLEKS) KISMİ TUTARIKLAR (Karmaşık semptomatoloji gösteren ve bilincin bozulmasına neden olan kısmi tutarıklar, bunlara eskiden temporal lob tutarıkları veya psikomotor tutarıklar adı verilirdi).**
  1. Basit kısmi tutarıklar şeklinde başlayan ve sonra bilinç bozulmasına yol açanlar
  2. Başlangıçtan itibaren bilinç bozukluğu olanlar
     a) Sadece bilinç bozukluğu gösterenler
     b) İlave olarak otomatizmalar gösterenler
- **C. SEKONDER OLARAK JENERALİZE OLAN KISMİ TUTARIKLAR**
  a) Basit kısmi tutarıklara sekonder olanlar
  b) Kompleks kısmi tutarıklara sekonder olanlar

II. JENERALİZE TUTARIKLAR (Bilateral olarak simetriktirler ve lokal başlangıç göstermezler).
- **A. 1. Absans (kesinti) tutarıkları (eskî adıyla petit mal)**
  2. Atipik absans tutarıkları (Lennox-Gastaut sendromu dahil)
- **B. Myoklonik tutarıklar**
- **C. Klonik tutarıklar**
- **D. Tonik tutarıklar**
- **E. Tonik-klonik tutarıklar (eskî adıyla grand mal)**
- **F. Atonik tutarıklar**

III. SINIFLANDIRILMAMIŞ EPİLEPTİK TUTARIKLAR (Veriler tam değil veya yetersiz)

1. International League Against Epilepsy'nin 1981'de yaptığı sınıflandırmadır, kısmen değiştirilmiştir. Tutarık sözcüğü ingilizcedeki "seizure"ın karşılığı olarak kullanılmıştır.

odaktır; başka bir deyişle subkortikal yapı bir **"pacemaker"** (tempo tutucu) görevi yapar. Diğer bir teoriye göre primer olay tüm korteks düzeyinde eksitabilite artmasıdır ve bu zemin üzerinde kortikal nöronlar talamus ve retiküler formasyondan gelen uyarılara aşırı cevap verirler; buna epileptojenezin **kortiko-retiküler teorisi** denir. Bir üçüncü teoriye göre, pacemaker bir odak vardır; fakat bu beyin korteksi içindedir ve zaman zaman yer değiştirebilir **(kortikal teori)**.

İdiyopatik epilepsi dışındaki bazı durumlarda yüksek frekanslı düzensiz deşarjları başlatan primer odağın varlığı somut olarak belirlenebilir. Lokal dolaşım bozuklukları, lokal metabolizma bozuklukları, travma, doğum travması, doğum sırasında oluşan anoksi, iltihabi bozukluklar, kafaiçi basıncı artıran beyin ödemi, beyin tümörü ve abse gibi etkenler primer odağın oluşmasına neden olabilirler. Primer odak nöbetler arasında da intermitent veya devamlı bir şekilde yüksek frekanslı deşarjlarına devam edebilir.

İdiyopatik olarak bulunan veya belirli bir olaya bağlı olarak oluşan odağın deşarjlarının fokal veya jeneralize tutarıkları başlatmak üzere korteksin bir kısmına veya tümüne yayılabilmesi için, bilinen ve bilinmeyen bazı faktörlerin yardım veya teşvik etmesi gerektiğine genellikle inanılmaktadır. Bilinen teşvik edici faktörler arasında aşırı fiziksel ve mental aktivite, yorgunluk, emosyonel stres, uyku-uyanıklık ritmi, kanın şeker ve elektrolit düzeyi ile pH'sinin değişmesi sayılabilir.

İnsanda epileptojenezin bir modeli olarak "kindling"*: Sıçanlar, diğer bazı memeliler ve memeliler dışındaki bazı türler dahil deney hayvanlarında, limbik sistem yapılarına (özellikle amigdala'ya veya anterior neokortekse) yerleştirilen bir elektrodla 1 msan süreli ve 60 Hertz frekanslı bifazik stimuluslardan oluşan 1 saniyelik diziler (train) ile periyodik olarak (20-30 dakikada birden 7 günde bire kadar değişen bir sıklıkta) subkonvulsif şiddette elektriksel stimülasyon yapılması, zamanla sadece 1 veya 2 stimulusla ve bazen de spontan olarak konvülsiyon oluşmasına yol açar. Periyodik olarak beynin belirli bir bölgesine uygulanan ve başlangıçta semptomatik konvülsiyon yapmayan (fakat lokal elektriksel art-deşarjlara neden olan) zayıf stimülasyonun, zamanla, gittikçe şiddetlenen (progresif) klonus ve nihayet semptomatik tutarık oluşturmasına "kindling" olayı denilir. Kindling oluştuktan sonra periyodik stimülasyon kesilse bile, sözkonusu durum aylarca devam eder; bu

* İngilizce bir deyimdir ve yazıldığı gibi okunur.

nedenle, beyinde meydana gelen değişikliğin kalıcı (permanent) olduğu söylenebilir. Kindling'e bağlı tutarıkların **davranışsal (behavyoral) kahbı**, insanda sekonder olarak jeneralize tonik-klonik tutarıklara yol açan **karmaşık (kompleks) kısmî tutarıklara** (temporal lob tutarıklarına) benzer. Her iki durumda da amigdala ve hipokampustan kaydedilen EEG anormallikleri benzer şekildedir, interiktal spayklar vardır ve belirli antikonvülsan ilaçlara genellikle benzer cevap verirler.

Söz konusu temporal epilepsi hastalarında, beyinde Ammon boynuzunda bulunduğu gösterilen skleroz odağı kindling'e yol açan doğal stimulus kaynağını oluşturabilir. Sıçanlarda Ammon boynuzuna kainik asid injekte edilerek nöron tahribi ve buna bağlı skleroz oluşturulması, elektriksel stimülasyonla oluşturulana uyan bir latent süreden sonra kindling'e neden olur.

Kindling olayının, nöronların plastisiteleri nedeniyle meydana gelen düzenleme sonucu lokal dar bir alanda veya substantia nigra'yı ve diğer bazı yapıları içine alacak şekilde geniş bir alanda içinden devamlı impuls dolanımı (reverberation) olan bir durumun oluşmasına bağlı olduğu varsayım şeklinde ileri sürülmüştür. Böyle bir durumun, eksitatör sinapslarda **uzun süreli potansiyalizasyon** (LTP, long-term potentiation) gelişmesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Kindling olayının insanda epileptojeneze katkısının olduğuna inanılmakta ve bu olayın incelenmesi ile epilepsi oluşumunun aydınlatılması üzerinde halen yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Sadece elektriksel stimülasyonla değil, kimyasal etkenlerle de kindling yapılabilir. Bunun için pentilentetrazol, kokain, lidokain, karbakol, penisilin ve diğer bazı konvülsiyon-yapıcı ilaçların subkonvülsif dozları, sistemik olarak veya beynin belirli yerlerine periyodik olarak lokal uygulanır.

Epileptojenez'de eksitabilite artmasının temeli: Beyindeki nöronlarda eksitabilite düzeyi eksitatör ve inhibitör etkiler arasındaki dengeye bağlıdır. Eksitabilite artması, teorik olarak eksitatör etkinliğin artmasına veya inhibitör etkinliğin azalmasına yani disinhibisyona bağlıdır. Nöron düzeyinde eksitabilitenin ayarlanmasında temel olay, Na^+, Ca^{2+}, K^+ ve Cl^- iyonlarına karşı permeabilitenin (yani iyon konduktansının veya akımının) değiştirilmesidir. Nöron düzeyinde eksitasyon, membranın Na^+'a ve bazı nöronlarda (hipokampusun piramidal hücreleri gibi) Ca^{2+}'a permeabilitesinin artmasına bağlıdır. Nöron düzeyindeki inhibisyon klorür veya K^+'a permeabilitenin artması sonucu meydana gelir; sonuncu olayın **bir şekli** intraselüler Ca^{2+}'a bağımlı olan potasyum konduktansının artması yani bu kanalların açılmasıdır. Son yıllarda bazi ailevi epilepsi olgularının voltaja-bağımlı potasyum kanallarında (KCNA1), M-akımını oluşturan potasyum kanallarının subünitelerinde (KCNQ2, KCNQ3) ya da voltaja-bağımlı sodyum kanalı subünitlerinde (SCNA1, SCNA1B) mutasyonlara bağlı oiduğu gösterilmiştir.

Çeşitli nöromediyatör sistemleri esas olarak, nöromediyatör reseptörünün pre-veya postsinaptik membranda kenetlendiği iyon kanallarının konduktansını (veya daha somut bir deyimle kanalların açıklığını veya açılıp kapanma frekansını) değiştirmek suretiyle eksitabiliteyi değiştirirler. Eksitabilitenin ayarlanmasında önemli rol oynayan **üç nöromodülatör sistem**, GABAerjik ve adenozinerjik inhibitör sistemler ve glutamerjik eksitatör sistemdir. Dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik, kolinerjik ve enkefalinerjik sistemlerin de beynin çeşitli bölgelerinde eksitabilitenin düzeyinin ayarlanmasına katkılarının olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir; bu sistemler sözkonusu etkilerini kısmen, daha önce belirtilen üç sistemle etkileşmek suretiyle yaparlar. Ancak epilepsinin çeşitli türlerinde belirli bir nöromediyatör sisteminin bozukluğu halen gösterilememiştir. Fakat bazı ailevi epilepsilerde GABA (A) reseptörü (GABRG2) ve nöronal nikotinik asetilkolin reseptörü (CHRNA4, CHRNB2) subünitelerinde mutasyonlar ve bunların hastalıkla ilişkisi gösterilebilmiştir.

Antiepileptik İlaçların Temel Etki Mekanizmaları

Epilepsinin çeşitli türlerinin patojenezi hakkındaki bilgilerin halen yeterli olmaması ve bunların altında yatan temel bozuklukların açıkça henüz ortaya konulamaması, antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarının belirlenmesinde önemli bir engel yaratır. İn vivo ve özellikle in vitro sistemlerde yapılan çeşitli incelemeler, bu ilaçların klinik antiepileptik etkinlikleri ile ilgili olabilecek bazı elementer etkilerinin aydınlatılmasına yol açmıştır. Ancak bu incelemelerin bazılarının terapötik konsantrasyon düzeyinin üstündeki yüksek konsantrasyonlarda yapılması veya belirli bir etkinin ortaya çıkması için ilacın aşırı konsantrasyonlarda verilmesinin gerekmesi, bu tür elementer etkilerin antiepileptik etki mekanizmasına katkısı yönünden önemlerini azaltır. Söz konusu ilaçların antiepileptik etkinliğinde rol oynayabilecek **temel etkilerin başlıcaları** aşağıda belirtilmiştir.

(1) Fenitoin ve benzeri "anti-maksimal elektroşok etkili" ilaçlar, nöron depolarizasyonunda önemli rol oynayan **Na^+ ve Ca^{2+} influksunu azaltırlar.** Böylece, lokal anesteziklerin veya kalsiyum antagonistlerinin yaptığına benzer şekilde, nöron ve diğer eksitabl hücrelerin membranını stabilize ederler. Bu tür ilaçlar, epileptojenik odaktakiler gibi yüksek frekanslı deşarj yapan nöronları, daha fazla inhibe ederler (bak. 40, 41. ve 56. Konular). Presinaptik kalsiyum influksunun inhibe edilmesi çeşitli nöromediyatörlerin salıverilmesini azaltır. Flunarizin, verapamil ve diğer bazı kalsiyum antagonistlerinin (Ca^{2+} kanal blokörlerinin) deneysel epilepsi modelle-

rinde etkili oldukları saptanmıştır; ancak bu ilaçların beyin nöronlarının membranındaki P,N ve Q tipi hızlı kalsiyum kanallarına afiniteleri fazla olmadığından etkilerinin başka mekanizmalara bağlı olması olasıdır. Valproik asidin ise Na+ konduktansı üzerinde pek etkili olmadığı bulunmuştur.

(2) Potasyum efluks'unun (dışarı çıkışının) **artırılması,** hiperpolarizasyona yol açan bir olaydır. Valproik asidin yüksek dozda bu şekilde bir etki oluşturduğu ve bunun, diğer etkiler yanında, antiepileptik etkinliğe katkısının olacağı ileri sürülmüştür. Nöronlarda hücre içindeki bağlanmanın azaltılması sonucu sitoplazmadaki serbest Ca^{2+}_i düzeyinin yükselmesi, K^+ konduktansını artırarak hiperpolarizasyon yapabilir ve eksitabiliteyi azaltabilir.

(3) $GABA_A$/benzodiazepin reseptör kompleksinin aktive edilmesi ve klorür konduktansının artırılması, önemli bir mekanizma olarak görünmektedir. Antiepileptik ilaçların birçoğu terapötik konsantrasyonda veya daha yüksek konsantrasyonda, içindeki klorür kanalının açılmasını sağlayan bu kompleksi aktive ederek nöronlarda hiperpolarizasyona (inhibisyona) neden olurlar (bak. 59. Konu). Bazı ilaçlar (benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi) kompleks üzerindeki reseptörlerine bağlanarak, onu aktive ederler. Diğer bazı ilaçlar GABAerjik aşırımı başka yollardan güçlendirerek etki yaparlar. Bu, GABA biyosentezinin ve salıverilmesinin artırılması, GABA yıkımını azaltılması veya GABA uptake'inin azaltılması suretiyle ya da diğer bazı şekillerde yapılır (bak. 54. Konu). Başta benzodiazepinler, barbitüratlar ve valproik asid olmak üzere, etosuksimid, trimetadion ve fenitoin gibi ilaçlar, derecesi ilaca göre değişmek üzere, GABAerjik aşırımı güçlendirirler. Progabid $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörlerinin agonistidir ve kan-beyin engelini geçer, deneysel epilepsi modellerinde ve insandaki bazı epilepsi türlerinde etkili olduğu bulunmuştur. GABA-T enziminin inhibitörü, vigabatrin ve GABA uptake inhibitörü THPO maddeleri de antiepileptik etkinlik gösterir. Vigabatrin Türkiyede antiepileptik ilaç olarak pazarlanmıştır. Karbamazepin'in GABAerjik sistemle etkileşmediği ve onun antiepileptik etkinliğinde bu sistemin rolünün olmadığı sanılmaktadır. Etosüksimid ve valproik asid yüksek konsantrasyonda GABA-T'yi inhibe eder. Öte yandan, **GABAerjik sistemin blokajı,** pikrotoksin, pentilentetrazol, bikukulin, tetanus toksini ve izoniazid gibi ilaçların konvülsan etkilerinin mekanizmasında rol oynar.

(4) Adenozinerjik nöromodülatör sistemin aktivasyonu antiepileptik etkinliğe katkısı olabilecek bir olaydır. SSS'de oldukça yaygın inhibitör etkinlik gösteren bu sistemin fizyolojik önemine 54. konuda değinilmiştir. Karbamazepin'in bu sistemle etkileştiği ve bu etkileşmenin onun antiepileptik etkinliğine katkısının olabileceği ileri sürülmüştür. Adenozin, odiyojenik tutarıkları ve pentilentetrazol, pikrotoksin, kainik asid ve merkaptopropionik asidle oluşturulan deneysel tutarıkları önleyebilir. Kafein ve teofilin ise, adenozin reseptörlerini bloke ederek yüksek dozda konvülsiyon yaparlar.

(5) Eksitatör amino asidlerle (EAA'larla) etkileşme: Glutamerjik sinapslarda aşırımın inhibe edilmesi antikonvülsan etkinliğe yol açar. Dizosilpin (MK-801) ve diğer glutamat NMDA reseptör blokörlerinin (bak. 54. Konu) güçlü antikonvülsan etkinlik gösterdikleri bulunmuştur. Fenitoin, fenobarbital ve adenozin glutamerjik etkinliği antagonize ederler. Lamotrigin, EAA'ların salıverilmesini inhibe eder; felbamat, NMDA reseptörlerinin etkinliğini azaltır; magnezyum sülfat da NMDA reseptörlerini bloke eder ve antikonvülsan olarak kullanılır.

(6) Diğer nöromediyatör sistemleriyle etkileşme: Daha önce belirtildiği gibi dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik, kolinerjik ve enkefalinerjik sistemlerin beyinin eksitabilite düzeyi ile ilişkileri vardır. Ancak, kullanılan ilaçlar arasında bu sistemlerle spesifik olarak etkileşerek antiepileptik etkinlik gösteren bir ilaç yoktur. Bu sistemlerle spesifik olarak etkileşme bazı ilaçların prokonvülsif yan tesirlerinde rol oynayabilir.

(7) Diğer etkiler: Fenitoin beyinden hazırlanan sinaptozomlarda **Na^+, K^+-ATPazı** stimüle eder. Bu durum, nöron ve diğer eksitabl hücrelerin membranındaki sodyum pompasını teşkil eden bu enzimle yapılan Na^+/K^+ değiştokuşunun elektrojenik özeliği (bak. 42. Konu) nedeniyle, hücreleri hiperpolarize eder; ayrıca hücre içi serbest Na^+ düzeyini düşürdüğü için Ca^{2+} influksunu azaltır. Kimyasal bakımdan dallanmış bir yağ asidi olan valproik asid, doğal yağ asidlerinin β-oksidasyonunu inhibe ederek kanda keton cisimlerinin düzeyini yükseltir ve asidoz yapar (ketoasidotik etki). Keton cisimleri nöronlar tarafından glikojen yapımında kullanılır ve nöronda glikojen düzeyinin artması eksitabiliteyi düşürür.

Antiepileptik İlaç Etkinliğinin Deneysel Olarak Değerlendirilmesi

İlaçların veya ilaç olarak geliştirilen maddelerin insanda antiepileptik etkinliklerinin bulunup bulunmadığını ve hangi epilepsi türlerinde etkili olabileceğini öngörmeye yarayan ve deney hayvanlarında yapılan çeşitli testler veya epilepsi modelleri vardır.

İlacın jeneralize tonik-klonik tutarıklara karşı etkinliğini öngörmeye yarayan testler:

1. Kafaya maksimal elektroşok uygulanması. Fareler ve bazen sıçanlarda dış kulağa veya kornea üzerine konulan bir çift elektrod aracılığı ile belli bir maksimum şiddette (genellikle eşik akım şiddetinin 5-10 katı şiddette) alternatif veya kesintili doğru akım uygulanarak elektriksel stimülasyon yapılır (maksimal elektroşok, MES). Bu şekilde stimülasyon arka ekstremitelerde, 1-2 saniye süren fleksiyondan sonra 10-15 saniye kadar devam eden tonik ekstansiyona neden olur, bunu klonik kasılmalar ve diğer belirtiler izler. Bazı hayvanlar tonik dönemde asfiksi nedeniyle ölebilirler. İlacın etkisi, başlangıçtaki fleksiyon süresini uzatması veya tonik ekstansiyonun süresini kısaltması ya da onu önlemesi üzerinden değerlendirilir. Ayrıca tonik ekstansiyonun latent periyodundaki uzama üzerinden de değerlendirme yapılabilir.

2. Pentilentetrazol şoku. Konvülsiyon yapıcı bir ilaç olan pentilentetrazol, deney hayvanlarında başlangıçta tonik tipte ve sonra klonik tipte kasılmalar oluşturur. Farelere ciltaltından sabit bir dozda (100 mg/kg) pentilentetrazol verilerek konvülsiyon oluşturulur ya da bu ilaç i.v. infüzyonla verilerek minimal konvülsiyon yapan eşik dozu saptanır. Denenen ilacın etkinliği, pentilentetrazol'un eşik dozunu yükseltmesi ya da sabit dozda verilen pentilentetrazol'a bağlı tonik ve klonik kasılmaları önlemesi üzerinden değerlendirilir.

Pentilentetrazol yerine jeneralize konvülsif dozda striknin, pikrotoksin, bikukulin, konvülsan barbitüratlar, GABA sentez inhibitörleri, benzodiazepin ters agonistleri (Ro 19-4603 gibi) ve aminofilin de injekte edilebilir. Diğer bir yöntem, uçucu bir sıvı olan flurotil'in deney hayvanlarına inhale ettirilmesidir.

Bu gruptaki odiyojenik tutarığın önlenmesi testine, absens tipi jeneralize tutarıkları önlemeyi öngörmeye yarayan testlere, sekonder olarak jeneralize olan tutarıklara, parsiyel tutarıklara ve kompleks semptomatoloji gösteren **parsiyel tutarıklara karşı etkinliği öngörmeye yarayan testlere** Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2032-33).

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Sınıflandırma: Antiepileptik ilaçlar kimyasal yapılarına göre aşağıdaki gruplara ayrılırlar.

Bu ilaçlardan 1., 2., 3. ve 7. gruplardakiler, genellikle kısmi tutarıklara ve/veya jeneralize tutarıklardan sadece jeneralize tonik-klonik tutarıklara (grand mal'a) karşı etkilidirler. 4., 5. ve 6. gruptaki ilaçlar ise genellikle jeneralize tutarıklara karşı etkilidirler. 8. gruptaki ilaçlar diğer ilaçlara dirençli, sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan kısmi tutarıklara karşı kullanılır. Bu ilaçların çeşitli epilepsi türlerinde tercih sıraları Tablo 68.2'de gösterilmiştir. Bu ilaçların hepsi epilepside, tutarıkları önlemek için (profilaktik olarak) sürekli kullanılırlar; ağızdan uygulanırlar. Epilepsi tedavisi denilince **profilaktik "tedavi" anlaşılmalıdır.** Nöbet sırasında verilmezler; nöbetler (tutarıklar) zaten kısa sürdüğü için kendiliğinden geçerler. Bunun bir ayrıcası, status epileptikus adı verilen uzun süren konvülsif nöbetin ilaçla tedavisidir.

1. FENİTOİN VE BENZERLERİ

Fenitoin (difenilhidantion) belirgin derecede sedasyon yapmaksızın antiepileptik etki oluşturan oldukça selektif bir ilaçtır. Okul çağındaki çocuklarda ve erişkinliklerde jeneralize epilepsinin konvülsif tutarıklarının ve sekonder olarak jeneralize olsun veya olmasın bütün kısmi epilepsilerin profilaktik tedavisinde kullanılır. Absense etkisizdir. Postoperatif epilepsiyi önleyebilir. Status epileptikus tedavisinde i.v. infüzyonla kullanılabilir.

Antiepileptik etkisinin selektif olmasına rağmen, nöron düzeyindeki etkisi selektiflik göstermez. SSS'deki ve periferdeki bütün nöronlarda membran stabilizasyonu yapar, böylece stimülasyon eşiğini yükseltir, refrakter periyodu uzatır, sinaptik aşırımı inhibe eder ve posttetanik potansiyalizasyonu güçlü bir şekilde deprese eder. Bu nöronal etkilerinden dolayı, deşarjların primer odaktan SSS'nin normal bölgelerine yayılmasını inhibe etmek suretiyle epileptik tutarıkların oluşmasını önlediği kabul edilmektedir. Myokard membranı üzerinde de stabilizan etkisi vardır (bak. 41. Konu).

Mide-barsak kanalından absorpsiyon hızı nisbeten yavaştır ve kişiler arasında fazla farklılık gösterir. Ağız yolundan alındıktan 8 saat sonra plazmadaki konsantrasyonu doruğa erişir. Alınan dozun yarıdan fazlası, karaciğerin mikrozomal enzimleri tarafından para-hidroksilasyonla inaktive edilir. Absorpsiyon hızı gibi, karaciğerin fenitoini bu şekilde inaktive etme hızı ve kapasitesi de kişiler arasında önemli farklar gösterir. Nadir görülen bir genetik bozukluğu olan kişilerde bu dönüşümü yapan enzim çok yetersizdir ve bu kişiler fenitoine dayanıksızdırlar. Para-hidroksilli metabolit glüküronik asidle birleştirilmek suretiyle böbreklerden idrara ve kısmen de karaciğerden safraya itrah edilir. Fenitoin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Beyinde kortekste, beyaz cevherden daha fazla toplanır. Eliminasyon yarılanma ömrü, metabolizma hızındaki bireysel değişkenlik nedeniyle 7-42 saat arasında değişir, ortalama olarak 24 saat (çocuklarda 20 saat)tir. Eliminasyonu non-lineer (doza bağımlı) kinetik gösterir. Tedaviye başladıktan sonra plazmadaki konsantrasyonu geç olarak (yaklaşık bir haftada) platoya erişir. Başlangıçta 1 g'lık yükleme dozu verilirse plato konsantrasyona 72 saatte erişebilir. Etki süresinin uzunluğu ve belirgin sedatif etki yapmaması nedeniyle günlük dozu genellikle bir kezde verilir; istenirse iki kezde de verilebilir. Sodyum tuzu şeklinde kullanıldığından ve bu şekli fazla kalevi olduğundan mideyi fazla tahriş eder; onun için yemekten sonra alınması gerekir. Bu tahriş edici etki nedeniyle, özellikle günlük doz yüksek olduğunda, tek doz halinde verilmesi bazı kimselerde sakıncalı olabilir.

Antiepileptik etkinlik gösterebilmesi için, plazmadaki konsantrasyonunun 10 mg/ml'nin üstünde olması gerekir. Absorpsiyon ve metabolizmasındaki değişkenlik ve kapsüllerindeki katkı maddelerinin türüne göre biyoyararlanımının değişmesi, bu ilaç ile tedavi sırasında hastanın plazmadaki ilaç konsantrasyonunun izlenmesini gerektirir. Epilepside nöbetlerin seyrekliği nedeniyle, kullanılan dozun yeterli olup olmadığı nöbetleri önleme derecesine bakarak pek saptanamaz; bu amaçla **ilacın plazmadaki konsantrasyonuna** göre değerlendirme yapılması bu hastalıkta önem kazanır. Aynı durum diğer an-

tiepileptikler için de geçerlidir. Plazmadaki konsantrasyonun ölçümü yapılamıyorsa ilacın başarısızlığının mutlaka yanlış ilaç seçimine bağlanması doğru olmaz; ilacın dozunun hastanın gereksinmesine göre ayarlanması, plazma ilaç konsantrasyonu ölçümü yapılamaması nedeniyle mümkün olmayabilir ve bu durum tedavinin başarısız kalmasının nedenini oluşturabilir.

Plazmadaki ilaç konsantrasyonu 8 µg/ml'nin üstüne çıktığında nistagmus gelişebilir; eğer konsantrasyon 20 mg/ml'nin üstünde ise bu yan etki çok sık görülür. Konsantrasyon yaklaşık olarak 30 mg/ml'ye eriştiğinde ataksi ve dizartri belirir, 40 mg/ml'nin üzerinde ise mental bozukluklar ortaya çıkar.

Fenitoin tedavisinin jeneralize tonik-klonik tutarık olgularının yaklaşık % 60'ında tutarıkları tamamiyle önlediği, % 20'sinde sıklık ve şiddetini azalttığı ve geri kalanlarda etkisiz olduğu, bu nedenle başka bir ilaç kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Kompleks kısmi tutarıklarda, fokal serebral epilepsilerde ve ikincil olarak jeneralize olan tutarıklarda da kullanılır. Hastada jeneralize tonik-klonik epilepsi ile birlikte absens de varsa tek başına fenitoin verilmesi absens tutarıklarının sıklaşmasına neden olur. Böyle bir durumda tek başına fenitoin ile tedavi yapılması kontrindikedir. Fenitoin, **migren ve trigeminus nevralijisinde** ağrıyı geçirebilir. Kalpteki **ritm bozukluklarında** kullanılışına 41. Konuda değinilmiştir.

Epilepsi tedavisinde ağızdan günde 300-600 mg dozunda verilir. Çocuklarda günlük doz 5-8 mg/kg'dır. Mutad terapötik serum konsantrasyonu 10-20 mg/ml'dir. Status epileptikus olgularında i.v. yoldan 150-250 mg dozunda en az beş dakika içinde (dakikada 50 mg'ı geçemeyecek şekilde) yavaş injekte edilerek kullanılır; ampul içeriğinin 10 mg/ml'ye dilüe edilmesi ve kristalizasyona bağlı partikülleri yakalamak için filtre içinden i.v. injeksiyon yapılması tavsiye edilir. Solüsyonun ekstravasyonu dokuyu zedeler. Parenteral verilişi sadece i.v. yoldan yapılır. Hastada daha önce kullanılmakta olan ilaç fenitoin'den başka bir ilaç ise status tedavisinde fenitoini daha yüksek (500 mg) vermek gerekir. İntravenöz veriliş sırasında kalpte depresyon yapabilir, yavaş injekte edilmelidir. İnjeksiyon kan basıncı ve EKG kontrolu altında yapılmalıdır. Nöbetler geçmediği takdirde 15 dakikada bir 100-150 mg'lık dozlar halinde toplam doz 1000 mg olana kadar tekrarlanabilir. Çocuklardaki status epileptikus'ta başlangıç dozu 6 mg/kg'dır; 24 saat içinde aynı dozda 1 kez daha verilir. Fenitoin, i.m. injekte edilirse absorpsiyonu çok yavaş ve değişken olur; bu yoldan tavsiye edilmez.

Sodyum fosfenitoin: Fenitoin'in ön ilaç şeklidir. Sadece status epileptikus veya beyin cerrahisi girişimleri ya da kafa travması gibi fenitoinin intravenöz verilmesi gereken durumlarda kullanılır. İnjeksiyon yerinde daha az reaksiyon yaptığı için daha hızlı injekte edilebilir.

Fenitoinin yan tesirleri:

(i) Nörolojik belirtiler: En sık görülen fonksiyonel yan tesirleri oluştururlar. Bunların çoğu, ilacın yüksek dozda vestibüloserebeller sistemde disinhibisyon yapmasına bağlıdır. En erken gelişen nörolojik belirti nistagmustur ve özellikle göz dışa bakarken belirir. Daha yüksek dozda, ataksi, dizartri ve diğer diskinezi belirtileri ortaya çıkar. Bu ana belirtilerle birlikte uykusuzluk hali, sinirlilik ve tremorlar da belirebilir. Plazma konsantrasyonu 40 mg/ml'nin üstünde ise deliryum ve koma oluşabilir. Deney hayvanlarına yüksek dozda verildiğinde deserebrasyon rijiditesi yapar. Uzun süre ve yüksek dozda verilmesinin belleği, zihinsel konsantrasyonu, mental ve motor işlemlerin hızını bozduğu, tartışmalı olmakla beraber, genellikle kabul edilmektedir. Uzun süre kullanılışı olguların % 10-20'sinde duyusal ögesi egemen hafif polinöropati yapabilir.

(ii) Gingiva hipertrofisi: Fenitoin alanlarda yaklaşık % 30 oranında görülen bir histolojik bozukluktur. Genellikle uygulamanın ilk 6 ayında ortaya çıkar. Çocuklarda, erişkinlerdekinden daha sık görülür. Gingivanın bağ dokusunda kolajen metabolizmasının bozulmasına bağlıdır; diş eti kanamasına neden olabilir. Başlangıçta C vitamini eksikliğine bağlı olduğu sanılmış, fakat daha sonra böyle bir ilişki bulunmadığı anlaşılmıştır. Fenitoin değişmemiş şekilde az miktarda tükrük bezlerinden salgılanır. Tedavi sırasında salyada devamlı olarak bulunuşu ve böylece diş etlerinin ilaca devamlı maruz kalışı ile hipertrofi arasında bir ilişki olduğu sanılmaktadır. Hipertrofi reversibl değildir; ilaç kesildikten sonra da kalır. Hastanın estetiğini bozmaktan ve arada sırada kanamaya neden olmaktan başka bir sorun yaratmaz. Cerrahi girişimle düzeltilebilir.

Bazı olgularda akciğerde de bağ dokusu hiperplazisi yaptığı ve akciğer fibrozisine neden olduğu bildirilmiştir.

(iii) Alerjik belirtiler: Genellikle morbiliform döküntüler şeklinde ve tedavinin ilk on günü içinde belirirler. Nadiren eksfoliyatif dermatit ya da Stevens-Johnson sendromuna dönüşebilirler. Döküntü oluştuğunda ilacın kesilmesi ve tedaviye başka bir ilaçla devam edilmesi tavsiye edilir. Alerjik belirtilerin görülme oranı bazı istatistiklerde % 10'a kadar çıkar. Bazen cilt döküntüsüne ilaç ateşi, lenfadenopati ve eozinofili eşlik eder. Diğer yerlerde de alerjik bozukluk yapabilir.

(iv) Hematolojik bozukluklar: Uzun süren fenitoin tedavisi, folik asid ütilizasyonunu artırdığı için, folik asid eksikliği belirtilerine neden olur. Makrositozis, kronik kullananların % 30-40'ında görülür. Hiperkrom makrositik anemiye neden olur; bu yan tesir genellikle en az beş yıldan beri ilaç almakta olan hastalarda görülür. Ütilizasyon artmasının nedeni, folik asidin vücutta fenitoini para-hidroksilasyona uğratan enzimin kofaktörü olması

ve bundan dolayı ilacın folik aside olan gereksinmeyi artırmasıdır. Fenitoin'in, besin içinde poliglutamat'lar şeklinde bulunan folik asidin absorpsiyona elverişli monoglutamat şekline dönüşümünü inhibe ederek, onun absorpsiyonunu azaltmasının da vitamin eksikliğine katkısı vardır. Aynı durum **fenobarbital ve primidon ile de** olur. Alerjik nitelikte kemik iliği depresyonu nadiren yapabilir.

Beyin ve BOS'ta folinik asid düzeyinin düşüklüğü daha önce belirtilen nörolojik belirtilerin bir kısmından sorumlu olabilir; eksiklik belirtilerinin önlenmesi için rutin olarak ilaçla birlikte ilave folik asid verilmesine çoğu kez gerek yoktur. Çünkü: (i) sözkonusu hematolojik bozukluklar fazla bir sorun teşkil etmez, (ii) fazla folik asid alınması ilacın para-hidroksillenme ile inaktivasyonunu artırır ve ilacın plazmadaki düzeyini düşürerek nöbetleri sıklaştırabilir, (iii) nadir de olsa epilepsili hastada pernisyöz anemi geliştiğinde folik asid bu hastalığın nörolojik komplikasyonu için zemin hazırlar (bak. 94. Konu).

(v) D vitamini eksikliği: Uzun süre fenitoin ile tedavi gören çocuklarda raşitizm ve erişkinlerde osteomalasi gelişebilir. Bu yan tesirin mekanizması 11. Konuda açıklanmıştır. Önlenmesi için, fenitoin tedavisi uzun sürdüğü takdirde hastaya koruyucu olarak ilave D vitamini verilmelidir.

(vi) Mide bozukluğu: Fenitoin, fazla kalevi olan sodyum tuzu şeklinde kullanıldığından mideyi tahriş eder ve özellikle aç karna alındığında bulantı, kusma, epigastriyumda ağrı ve akut karın krizine neden olabilir.

(vii) Diğer yan tesirler: Uzun süren fenitoin tedavisi hirsutizm yapar, böylece kızlarda ve kadınlarda estetik bakımdan istenmiyen bir durum yaratır. Serumun total serbest T4 düzeyini düşürür; fakat tiroid fonksiyonlarında genellikle bir bozukluk yapmaz. Serumda K vitamini düzeyini düşürdüğü ve bu ilaç ile tedavi edilen gebelerden doğan çocuklarda kanamalar oluştuğu bildirilmiştir. Nadiren agranülositoz, periferik nörit, lupus eritematosus ve hepatite neden olabilir. Diyabetojenik etkinlik gösterir; hiperglisemi oluşturabilir.

Teratojenik etkisi vardır; gebeliğin ilk üç ayında bu ilacı kullananların malformasyonlu bebek doğurma riski, ileride değinildiği gibi, artar.

Fenitoin'in metabolik inaktivasyonu diğer bazı ilaçlar tarafından inhibe edilir. Fenitoin ise, diğer birçok ilacı inaktive eden hepatik mikrozomal enzimleri (CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A4 gibi) indükler. Bu ilaçla ilgili farmakokinetik etkileşmelere ileride ve 11. Konuda değinilmiştir.

2. FENOBARBİTAL VE TÜREVLERİ

Barbitüratların hepsi yeterli dozda verildiklerinde antikonvülsan etki yaparlar. Bunlardan antiepileptik olarak sadece, uzun etki süreli olan **fenobarbital, mefobarbital, metarbital ve primidon** kullanılır.

Fenobarbital halen kullanılan antiepileptik ilaçların en eskisidir. **Aşağıdaki tutarıklara karşı** kullanılır: i) Sekonder olarak jeneralize olsun veya olmasın bütün kısmi epilepsiler, ii) Tonik-klonik veya tonik ya da myoklonik tutarıklar şeklindeki jeneralize epilepsi (özellikle adolesans ve daha ileri yaşta başlamışsa). Absansa etkisizdir.

Gerçekte bir epilepsi türü olmayan bebek ve küçük **çocukların febril** (ateş yükselmesine bağlı) **tutarıklarını** önleyebilir; bu indikasyonda en tercih edilen ilaçtır.

Fenitoin'in aksine nöronal membran üzerine belirgin bir stabilizan etki yapmaz. Antiepileptik tesirinin, asandan retiküler aktive edici sistem (ARAS) üzerindeki depresör etkisine ve kısmen bunun sonucu oluşan sedatif etkiye bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Fakat amfetamin tarafından ARAS üzerindeki elektrofizyolojik etkileri ve yaptığı sedasyon antagonize edildiği halde antiepileptik etkisi azaltılmaz. Ayrıca bir süre kullanıldığında sedatif etkisine karşı tolerans geliştiği halde antiepileptik etkinliğinde azalma olmaz. Fenitoin gibi, fakat farklı bir mekanizmayla, primer odaktan çıkan deşarjların beyinde yayılmasını önlemek suretiyle epilepsi tutarıklarını önlediği sanılmaktadır. Elektriksel stimülasyona bağlı deşarjlara karşı stimülasyon eşiğini yükseltir. Nöron membranındaki $GABA_A$ reseptör kompleksi üzerindeki barbitürat bağlanma yerini aktive ederek Cl^- kondüktansını artırması ve böylece inhibisyon yapması antiepileptik etkisinde rol oynayabilir.

Ağız yolundan kullanılır. Mide-barsak kanalından tamamen, fakat yavaş bir şekilde absorbe edilir. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Alınan dozun büyük bir kısmı karaciğerde fenil grubunun para-hidroksilasyonu sonucu inaktive edilir. % 10-25'i böbreklerden değişmeden atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 80 saattir; plazmada optimal etkin konsantarsyonu 20-40 µg/ml'dir.

Fenobarbital, etkili olduğu epilepsi türlerine karşı özellikle bebeklerde ve okul öncesi çağındaki çocuklarda kullanılır. Bu çağdaki hastalarda fenobarbitalin, aynı derecede etkin olan **fenitoin'e tercih edilmesinin nedenleri** şunlardır: (i) Çocuklarda, fenitoinin yan tesirleri erişkin kişilerde olduğundan daha sık görülür ve (ii) fenobarbitalin sedatif etkisi bu çağdaki hastalarda bir sakınca oluşturmaz. Tek başına fenobarbital ile kontrol edilemeyen hastalarda tedaviye tam dozda fenitoin de katılır. Erişkin hastada fenitoin, fenobarbitale genellikle tercih edilir; ancak hasta fenitoine dayanıksızlık gösterirse veya etkinliği daha düşükse onun yerine fenobarbital verilebilir. **Absansa karşı kullanılmaz;** nöbetleri önlemedikten başka sıklaşmasına neden olabilir. Fenobarbital epilepsi tedavisinde günde ağızdan 150-250 mg dozunda bir kezde verilir, çocuklarda günde 4-6 mg/kg dozunda verilir. Bebeklerde febril tutarıkları önlemek veya tedavi

etmek için yüksek dozda (8 mg/kg) verilir; bu durumda supozituvar şeklinde rektal kullanılabilir.

Status epileptikus'un tedavisi için injeksiyonluk solüsyon halindeki fenobarbital sodyum i.v. olarak 150–400 mg başlangıç dozunda verilir. İnjeksiyon dakikada 25–50 mg ilaç dolaşıma girecek şekilde yavaş yapılmalıdır, gerekirse injeksiyon 20 dakikada bir 100 mg ilaç vermek suretiyle tekrarlanabilir. Erişkinde günlük doz 1 g'ı geçmemelidir. İntravenöz injeksiyon solunum depresyonu yapabilir.

Fenobarbitalin yan tesirlerinin bir kısmı fenitoininkilere benzer.

(i) Nörolojik ve psişik tesirler: Sedasyon, uyuşukluk hali, başdönmesi, ataksi, nistagmus ve bazen diplopi yapar. Sedasyon en sık görülen yan tesiri teşkil eder, özellikle tedavinin ilk haftalarında belirgindir; zamanla tolerans geliştiğinden azalır. Kişilik bozukluğu yapabilir. Küçük çocuklarda paradoksik olarak hiperaktivite ve huzursuzluk hali oluşturabilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda uzun süre verildiğinde zeka ve diğer kognitif fonksiyonların gelişmesini bozabilir. Yaşı 8 ile 36 ay olan 217 çocukta 2 yıl süre fenobarbital verilerek yapılan plasebo kontrollu bir incelemede tedavi grubunda zeka indeksinin (IQ) 8.4 puan daha düşük olduğu ve farkın azalmakla beraber ilaç kesildikten sonraki 6 aylık gözlem süresi sırasında da devam ettiği bulunmuştur (Farwell ve diğ., 1990).

(ii) Alerjik belirtiler: Nisbeten seyrek görülür. Ciltte makülopapüler, skarlatiniform veya morbiliform döküntüler, lenfadenopati, lökopeni, trombositopeni ve sistemik lupus eritematosus gibi durumlar şeklinde ortaya çıkabilir.

(iii) Diğer yan tesirler: Fenitoin ile olduğu gibi hiperkrom makrositik anemi, raşitizm, osteomalasi ve K avitaminozuna bağlı kanamalar uzun süren tedaviden sonra görülebilir. Fenobarbital ile tedavi edilmekte olan hastalarda bu ilacın birden kesilmesi nöbetlerin sıklaşmasına neden olur. Bu nedenle, uzun süren tedaviden sonra **birden kesilmemelidir.**

Fenobarbital karaciğer mikrozomal enzimleri (CYP2C9 ve CYP3A4 gibi) üzerinde güçlü indükleyici etki yaptığından, birlikte kullanılan diğer bazı ilaçların etkinliğini azaltabilir (bak. 11. Konu). Fenobarbital ve fenitoin bir arada kullanıldıklarında biri diğerinin metabolizmasını önemli ölçüde değiştirmez.

Farelerde besinle kronik fenobarbital uygulanması karaciğer tümörü oluşturur. İnsanlar üzerinde yapılan epidemiyolojik incelemeler fenobarbitalin karsinojenik olmadığını göstermiştir.

Primidon: Fenobarbitalin üre karbonu üzerindeki oksijenin yerine iki hidrojen girmesiyle oluşan dezoksi türevidir. Vücutta büyük kısmı fenobarbital'e dönüşür ve 4–5 günlük tedaviden sonra kandaki fenobarbital düzeyi, tedavi dozunda fenobarbital verilen hastalardakine aşağı yukarı eşit olur. Primidon'un diğer bir metaboliti olan feniletilmalonamid de antiepileptik etkinlik gösterir. Fenobarbital'e dönüşmemiş ana bileşiğin de güçlü antiepileptik etkinliği vardır. **Fenobarbitalin kullanıldığı epilepsi türleri**nde kullanılır. Esansiyel tremora karşı da etkilidir.

Ağız yolundan alındığında mide ve barsaktan tam ve çabuk absorbe edilir. Doruk plazma konsantrasyonu fenobarbital ve fenitoin'inkine göre çok daha çabuk (2–4 saatte) oluşur. Plazmadaki yarılanma ömrü aktif metabolitlerininkinden daha kısadır.

Primidon, fenobarbital için sayılan epilepsi tiplerinde onun yerine veya onunla ya da fenitoin ile birlikte kullanılabilir. Primidon erişkinlerde günde 750–1500 mg dozunda uygulanır. Bu doz mutad olarak iki kezde verilir. Çocuklarda günlük dozu 10–20 mg/kg'dır.

Yan tesirleri fenobarbitalinkilere benzer. Tedavinin başlangıcında fenobarbitale göre daha fazla sedasyon ve baş dönmesi yapar. Bu nedenle daha önce barbitürat almamış hastalarda bu ilaç kullanılmaya başlandığında günde 50–100 mg gibi ufak dozlarda ve yatarken verilir; sonra 2–3 günde bir, günlük doz giderek artırılır. Böylece adı geçen yan tesirlere tolerans gelişmesi sağlanır.

Mefobarbital: N-metilfenobarbital'dir. Vücutta N-demetilasyon sonucu fenobarbital'e dönüşür. Bu dönüşüm sayesinde etkinlik kazanır. Mide-barsak kanalından kısmen absorbe edilir. Fenobarbital'e göre bir üstünlüğü yoktur.

3. KARBAMAZEPİN

İminostilben türevidir; yapısı bakımından imipramine benzer. **Absans tutarıkları ve myoklonik tutarıklar hariç, bütün tutarık tiplerine** karşı kullanılır. Etkinliği fenitoininkine göre biraz daha düşüktür; öyle yandan, fenitoin gibi non-lineer kinetik göstermemesi, eliminasyonunun değişken olmaması ve nörolojik ve behevyoral yan tesirleri daha az göstermesi nedeniyle tercih edilir. Antimanik ve antidepresan etkinlik de gösterir (bak. 63. Konu). Antiepileptik ilaçları değerlendirmek için kullanılan testlerdeki durumu fenitoininkine benzer. Elektroşoka bağlı tonik ekstansör kasılmasını bloke eder, fakat pentilentetrazol şokuna karşı etkisizdir. Adenozin antagonisti etkinliği vardır.

Karaciğerde karbamazepin, 10, 11-epoksid türevine oksidlenir, bu stabil türev ana bileşiğin etkinliğini gösterir ve dihidroksi türevine dönüştürülerek inaktive edilir. Nörotoksik yan tesirlerinin epoksid metabolitine bağlı olduğu ileri sürülmüşse de bu metabolitin bazı bakımlardan karbamazepine göre daha az toksik olduğunu gösteren incelemeler de vardır. Başlangıçta eliminasyonu yavaştır ve yarılanma ömrü 30–35 saat kadardır.

Üç-dört haftalık uygulamadan sonra CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerinde belirgin indükleme meydana getirir. **Otoindüksiyon** (bak. 5. Konu) nedeniyle eliminasyon (metabolizma) hızı artar ve yarılanma ömrü ortalama 12 saate (çocuklarda 3 saate) iner.

Trigeminus nöraljisinde tek başına veya fenitoin ile birlikte kullanıldığında ağrıyı keser. Bu ağrı türüne karşı karbamazepin, fenitoine göre çok daha etkilidir. Deney hayvanlarında trigeminus sinirinin duyusal gangliyonu olan Gasser gangliyonundan kaydedilen elektriksel deşarjların, bu ilaç tarafından azaltıldığı bulunmuştur. Tek başına karbamazepin veya onun fenitoinle kombinasyonunu kullanarak yapılan ilaç tedavisi sayesinde, trigeminus nöraljisi olgularının yaklaşık 3/4'ünde, gangliyona alkol injeksiyonu veya cerrahi kesi gibi drastik yöntemlere gerek kalmadan ağrıyı geçirmek mümkündür. Ayrıca **diyabetik nöralji, postherpetik nöralji, amiloid nöraljisi, üremik nöralji** ve **nöropatik beriberiye** bağlı nöraljide etkili bulunmuştur. **Kanser ağrısına** karşı, gereken durumlarda klasik analjeziklere yardımcı (adjuvant) olarak yararlı olur (bak. 64. Konu).

Diabetes insipidus tedavisinde kullanılabilir; plazma vazopresin düzeyini yükseltir.

Karbamazepin'in mutad günlük dozu 600–1200 mg'dır. Çocuklarda günde 20–30 mg/kg dozunda kullanılır. Yan tesir insidensini azaltmak için tedavinin başlangıcında, ilk gün 200 mg dozunda verilmesi ve daha sonraki günlerde dozun her gün 200 mg'lık ilavelerle artırılması tavsiye edilir. Optimal etkisini 6–8 mg/ml'lik plazma konsantrasyonlarına eriştiğinde oluşturur. Sık olarak yan tesir yapan bir ilaçtır. Plazma konsantrasyonu yukarda belirtilen aralığın üst sınırını aşarsa olguların % 50'sinde yan tesir oluştuğu bildirilmiştir.

En sık görülen **yan tesirler** şunlardır: (i) **Gastrointestinal bozukluklar:** Bulantı, kusma, mide sıkıntısı, karın ağrısı, iştahsızlık, diyare ve bazen kabızlık yapabilir. (ii) **Nörolojik bozukluklar:** Uyuşukluk, sersemlik, ataksi, baş dönmesi, diplopi ve nistagmus yapabilir. Baş dönmesi ve sersemlik küçük dozla başlanmamışsa şiddetli olabilir. Yaşlı hastalarda uzun süre kullanıldığında mental ve fiziksel dürtüyü kaybettirerek yavaşlama (retardasyon) yapabilir; çevresindekiler, yanlış olarak, bu durumu hastanın kocamasına bağlayabilirler. (iii) **Antikolinerjik etkiler:** Karbamazepin, imipramine yapıca çok benzediğinden antikolinerjik etkiler oluşturur; ağızda kuruluk, midriyazis, yakın görmede bozulma ve idrar retansiyonu yapabilir. (iv) **Alerjik cilt bozuklukları:** Uygulamanın başlangıcında görülen yan tesirlerin yaklaşık 1/3'ünün cilt ile ilgili olduğu ve bunların ilacı alanların yaklaşık % 5'inde görüldüğü bulunmuştur. Başlangıç döneminden sonra insidens azalır. Bazı cilt reaksiyonları ciddi niteliktedir; bunlar arasında eritroderma, eksfoliyatif dermatit, toksik püstüloderma, sistemik lupus eritematosus-benzeri reaksiyon, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz bulunur. (v) **Kemik iliği depresyonu ve lenfadenopati:** Seyrek olarak lökopeni, trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi yapabilir. Jeneralize lenfadenopati, karaciğer ve kan bozukluklarının eşlik ettiği ağır febril döküntülere neden olduğu nadir de olsa bildirilmiştir. Bunlar genellikle ilaç kesilince geçer; bazı olgularda lenfoma veya fulminant hepatit gelişebilir. (vi) Uzun süre uygulanması, uygunsuz vazopresin salgılanmasına ve buna bağlı su retansiyonu ve **dilüsyonel hiponatremiye** neden olabilir; bu durum genellikle semptom vermezse de, bazı hastalarda hiponatremiye bağlı tutarık sıklaşmasını önlemek için su alımını kısıtlamak gerekebilir. (vii) Seyrek olarak hipertansiyon, sol ventrikül yetmezliği ve kardiyovasküler kolaps gibi ciddi kalp-damar bozukluklarına neden olabilir. Teratojeniktir; intrauterin yaşam sırasında karbamazepine maruz kalan bebeklerin yarıdan fazlasında kraniofasiyal defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliği görülmüştür. Bu malformasyonlar fenitoin'in yaptıklarına yakından benzerler.

Karbamazepin, kalpte atriyoventriküler iletim bozukluğu olanlarda ve porfirialılarda kontrindikedir.

Oksikarbazepin: Karbamazepin'in 11-keto türevidir. Karbamazepin'in aksine, karaciğerde oksidatif biyotransformasyona uğramadığından mikrozomal oksidazları (bir tipi dışında) indüklemez. Bu nedenle diğer antiepileptik ilaçlarla veya karbamazepinin etkileştiği diğer ilaçların çoğu ile etkileşme göstermez. Karaciğerde indirgenmek suretiyle aktif metaboliti olan 10, 11-dihidro-10-hidroksi karbamazepin'e dönüşür. Bu dönüşüm hızlı olur ve yarılanma ömrü 1–2.5 saattir. Aktif metaboliti esas olarak böbreklerden elimine edilir ve yarılanma ömrü 8–9 saattir. Karbamazepin'in kullanıldığı yerlerde kullanılır. Antiepileptik ve antimanik efikasitesi onunkine eşittir. Günlük dozu 600–1200 mg'dır; bu doz ağızdan, ikiye veya üçe bölünerek verilir. Yan tesirleri karbamazepin'inkilere benzer. Hiponatremi yapma potansiyeli daha fazladır.

4. SÜKSİNİMİDLER

Süksinimidler, **absens tutarıklarının tedavisinde en tercih edilen ilaçlar**dır. Aynı indikasyonda kullanılmak üzere kendilerinden önce çıkarılan oksazolidindion türevlerinin yerini almışlardır. Süksinimidlerin terapötik etkinliği oksazolidindonlara göre daha güçlü, toksisiteleri ise onlarınkine göre daha düşüktür. Antiepileptik etki mekanizmaları halen aydınlatılmamıştır. Diğer bazı antiepileptik ilaçların aksine nöron membranının voltaja-bağımlı sodyum kanallarını bloke etmezler veya GABAerjik etkinliği artırmazlar. Bu gruptan etkinliği en yüksek olan ve sıklıkla kullanılan **etosüksimid**'dir. Fensüksimid ve metsüksimid'in antiepileptik etkinliği daha zayıftır.

Adı geçen indikasyonda sodyum valproat, etosüksimid kadar etkili ise de idiyosinkratik nitelikte ve ölümle sonuçlanabilen hepatotoksisite göstermesi nedeniyle etosüksimidden sonra ikinci sırada yer alır.

Süksinimidler absens tipi epilepsiden başka fenitoin veya fenobarbital ile yeterli derecede kontrol altına alınamayan jeneralize tonik-klonik tutarık hastalarında bu ilaçlarla birlikte kullanılırlar ve onların etkinliğini artırırlar. Diğer epilepsi türlerine karşı etkinlik göstermezler; jeneralize tonik-klonik tutarık bulunan olgularda tek başlarına verilirlerse seyrek de olsa bu tutarıkları sıklaştırabilirler.

Etosüksimid

Ağız yolundan alındığında mide-barsak kanalından oldukça çabuk ve tamamiyle absorbe edilir. Plazmadaki konsantrasyonu ortalama 5 saatte doruğa erişir. Büyük kısmı karaciğerde metabolize edilerek inaktif hale getirilir. Vücut doku ve sıvılarına homojen bir şekilde yayılır. Dokularda birikmez. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz.

Yukarıda belirtilen epilepsi tiplerinin tedavisi için günde 750-2000 mg dozunda kullanılır. Bu doz iki kezde verilir. Çocuk dozu 15-35 mg/kg dir. Tedaviye ufak dozlarla başlanılması (çocuklarda günde 250 mg ve erişkinlerde 500 mg) ve tutarıklar önlenilene veya toksik etki oluşana kadar haftada bir, dozun uygun miktarlarda artırılması tavsiye edilir.

Başlıca **yan tesirleri** şunlardır: (i) **Gastrointestinal bozukluklar:** SSS ile ilgili yan tesirlerle birlikte en sık görülen reaksiyonları teşkil ederler. Bulantı, kusma ve iştahsızlık şeklinde ortaya çıkarlar. (ii) **SSS belirtileri:** Daha ziyade psişik belirtiler şeklindedir. Uyuşukluk, letarji ve öfori oluşturabilir. Parkinson sendromu belirtileri, başağrısı, fotofobi ve başdönmesi gibi nörolojik bozukluklar da yapabilir. Toksik psikoz oluşturabilir. (iii) **Alerjik belirtiler:** Ürtikerden Stevens-Johnson sendromuna kadar değişen derecede cilt döküntüleri, eozinofili, lupus eritematosus, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni ve aplastik anemi yapabilir. Yaptığı kemik iliği depresyonu fatal olabilir. Eozinofili bu ilacı alanların % 10'unda görülür.

5. SODYUM VALPROAT

Kimyaca sodyum dipropilasetat'tır; yapısı bakımından, SSS'nin ana inhibitör nöromediyatörü olan GABA'ya benzer. Yüksek dozda verildiğinde deney hayvanlarında beyinde GABA transaminaz (GABA-T) enzimini inhibe ederek GABA yıkımını azaltır ve sinapstaki düzeyini yükseltir. Ancak, bu etki aynı hayvanda deneysel tutarıkları önlemeye yeten daha düşük konsantrasyonlarda meydana gelmez. Ayrıca, sodyum valproat'ın GABA'nın nöronal ve glial uptake'ini inhibe ettiği de gösterilmiştir; bu etki sonucu GABA'nın postsinaptik etkinliğini artırabilir. Beyin GABA düzeyi üzerindeki etkinin insanda tedavi dozlarında oluşması şüphelidir. Nöron membranındaki potasyum kanallarını direkt etkisi ile açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir.

Bütün tutarık türlerine etkili iki ilaçtan biridir (diğeri klonazepam). Absens tutarıklarına karşı sıklıkla kullanılır; tek başına etkilidir. Kompleks kısmi tutarıklara ve sekonder olarak jeneralize olan kısmi tutarıklara karşı da kullanılabilir. Mide-barsak kanalından hızlı absorbe edilir. Yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu yavaşlar, fakat azalmaz. Tama yakın derecede absorbe edilir. Plazma proteinlerine % 90-95 oranında bağlanır. Aspirin bağlanma oranını azaltır ve serbest fraksiyonunun konsantrasyonunu artırır; ayrıca metabolizmasını inhibe eder. Bu etkileşmenin klinik önemi belli değildir. Sodyum valproat mutad dozlarda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7-10 saattir. Aşırı dozda alındığında bu süre 30 saate çıkabilir.

Absens tutarıklarında tek başına kullanıldığında etosüksimid'inki ile kıyaslanabilir derecede terapötik etkinlik gösterir. Tipik (basit ve karmaşık) ve atipik absans epilepsili toplam 420 hastayı içeren bir incelemede sodyum valproat tedavisinin tipik gruptaki hastaların yaklaşık 2/3'ünde, atipik gruptaki hastaların ise 1/2'sinde nöbetleri en az % 75 oranında azalttığı bulunmuştur. Atipik hastaların % 30'u ve tipik hastaların % 13'ü valproat tedavisine cevap vermemiştir. Ancak valproatın seyrek de olsa, idiyosinkratik nitelikte ve ölümle sonuçlanabilen hepatit yapması nedeniyle absenste etosüksimid, bu ilaca tercih edilir. Fenobarbitale yardımcı olarak jeneralize tonik-klonik epilepsi tedavisinde yararlı olabilir. Bu iki tür epilepsinin bir arada bulunduğu olgularda tek ilaç olarak kullanılabilir. Bebeklerin hipsaritmi'li myoklonik epilepsisinde ACTH ve hidrokortizon'un etkinliğini artırır. Bebeklerde febril tutarıkları önler; bu indikasyonda diazepam'ın ve fenobarbitalin alternatifidir. Nöroleptik ilaçlarla yapılan kronik antipsikotik tedavi sırasında ortaya çıkan tardif diskineziyi düzeltebilir (bak. 62. Konu); bu indikasyonda halen denenmektedir. Postherpetik nöraljide trisiklik antidepresanlar ağrıyı kontrol altına alamamışsa onların yerine denenebilir.

Ağız yolundan başlangıçta günde 10-15 mg/kg dozunda uygulanır. Günlük dozlar bölünerek üç kezde verilir. Günlük doz, giderek 30 mg/kg düzeyine çıkarılır. Bazı hastalarda 60 mg/kg gibi oldukça yüksek bir doz düzeyine çıkmak gerektiği bildirilmiştir. Sodyum valproat, tavsiye edilenin aksine, başlangıçtan itibaren yüksek dozda uygulanırsa belirgin sedasyon, somnolans ve hatta koma, oluşturabilir. İlacın sedasyon yapıcı etkisine karşı birkaç haftada tolerans geliştiğinden dozun giderek yükseltilmesi halinde söz konusu etkiler genellikle önemli bir sorun oluşturmazlar.

En sık görülen **yan tesirleri** bulantı, kusma, karın krampı ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklardır. Sedasyon ve uyuşukluk hali oluşturabilir. Trombosit agregasyonunu inhibe edebildiği için kanama zamanını uzatabilir. Seyrek de olsa lökopeni ve pansitopeni yapabilir. Seyrek olarak geçici saç dökülmesi yapabilir. Hepatotoksik etki potansiyeli vardır; nadir de olsa fatal hepatit yapabilir. Serumda karaciğer enzim düzeyindeki yükselmeler görece sık görülür, ancak geçicidir; protrombin ve fibrinojen düzeyini düşürebilir. Hepatotoksik yan tesir doza bağımlı değildir; idiyosinkratik niteliktedir. Karaciğerde koenzim A'yı bağlayarak yağ asidlerinin β-oksidasyonunu inhibe eder; buna bağlı olarak ketoasidoz yapabilir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini (ureajenezis'i) inhibe ederek, yatkınlığı olan kimselerde hiperamoniemi ve buna bağlı ensefalopati yapabilir. Pankreatif bildirilmiştir; akut karın ağrısı oluşursa plazma amilaz düzeyi ölçülmelidir. Trisiklik antidepresan ilaçlarla etkileşme gösterir, onları potansiyalize eder. Fibrinojen düzeyini düşürür. Teratojenik olduğu için gebelere verilmesinden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Bir incelemede (Staunton, 1989), tek başına sodyum valproat alan 31 gebe kadından 3'ünde spontan düşük olduğu ve doğan bebeklerin 3'ünde dismorfi, spina bifida, belirgin immatürite ve diğer malformasyonlar bulunduğu bildirilmiştir.

6. OKSAZOLİDİNDİON'LAR

Bu grupta trimetadion ve parametadion vardır. Daha etkin ve özellikle daha az toksik süksinimid grubu ilaçların çıkması ile bu ilaçların epilepsi tedavisindeki önemi azalmıştır. Trimetadion sadece absens tutarıklarının profilaktik tedavisi için, etosüksimid'e alerji gösteren hastalarda onun yerine ikincil ilaç olarak kullanılabilir. Parametadion'un terapötik etkinliği zayıf olduğu için pek kullanılmaz.

Trimetadion

Nörolojik etkileri en fazla incelenmiş antiepileptik ilaçlardan biridir. **Absans tipi epilepsili hastalar**da nöbetleri önlemesi yanında, genellikle EEG'de devamlı ve yaygın olarak bulunan anormal deşarjları (3 Hertz frekansındaki anormal dalgaları) da düzeltir. İnsanda ve deney hayvanlarında maksimal elektroşoka bağlı tonik ekstansiyonlara karşı (çok yüksek dozda verilmesi durumu dışında) etkisizdir. Buna karşılık deney hayvanlarında pentilentetrazol'a bağlı konvülsiyonları spesifik bir şekilde önler. Striknin gibi disinhibisyon suretiyle etki yapan ilaçların yaptığı konvülsiyonlara karşı etkisizdir. Korteksteki fokal deşarjların korteks boyunca yayılmasını engellemez, fakat korteksten talamusa doğru yayılmalarını önler. Bu bakımdan ve striknin konvülsiyonlarına karşı etkisiz olması yönünden fenitoinden ayrılır. Beyinde kortikal deşarjların eşiğini yükseltir; fakat deşarj eşiğini yükseltici etkisini en fazla talamusta gösterir. Absans nöbetlerinin oluşmasında talamokortikal projeksiyon yoluyla gelen deşarjların rolü olduğu düşünüldüğünden, son etkisinin nöbetleri önlemesinde katkısı bulunabilir. Nöron düzeyinde GABA etkinliğini artırır.

Toksisitesinin fazlalığı nedeniyle trimetadion sadece diğer ilaçlara cevap vermeyen **refrakter absans** olgularında kullanılır. Absanslı hastada aynı zamanda jeneralize tonik-klonik tutarıklar da varsa, tedavi için tek başına trimetadion kullanılması bu tür nöbetlerin sıklaşmasına neden olur. Böyle durumlarda fenitoin veya fenobarbital ile birlikte kullanılmalıdır. Yalın absans olgularında trimetadion, tedavinin başlangıcında kısa bir süre için nöbetleri sıklaştırabilir.

Trimetadion ağızdan günde 900-1800 mg dozunda kullanılır. Çocuklarda günlük doz 20-25 mg/kg'dır. Bu dozlar 2-3 kezde verilir.

En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk, sedasyon ve göz kamaşması sonucu görme bulanıklığı (hemeralopi)'dir; ışıklı ortamda önem kazanır ve güneş gözlüğü takmak suretiyle hafifletilebilir. İlacın retina hücreleri üzerindeki etkisine bağlıdır. Daha seyrek olarak ciltte alerjik döküntülere, muhtemelen alerjik nitelikte olan kemik iliği depresyonuna, lenfadenopati ve lupus eritematosusa, hepatit ve nefroza neden olabilir. Fatal aplastik anemi yapabilir. Trimetadion tedavisi sırasında (özellikle başlangıçta), zaman zaman kan hücrelerinin sayımının yapılması suretiyle, hastanın hematolojik bozukluklar yönünden izlenmesi gerekir. Trimetadion'un güçlü teratojenik etkisi vardır gebelerde kullanılmamalıdır (bak. s. 1023).

7. ANTİEPİLEPTİK BENZODİAZEPİNLER

Klonazepam

Benzodiazepin türevi bir antiepileptiktir. Diazepam'ın **status epileptikus**'taki ve zayıf derecede olmak üzere **postanoksik myoklonik tutarıklar** ve **absans**'taki terapötik etkisi dışında, benzodiazepin türevi trankilizanların antiepileptik etkisi güçlü değildir. Klonazepam sedasyon yapması bakımından diğer benzodiazepinlere benzerse de belirgin antiepileptik etkinlik göstermesi nedeniyle onlardan ayrılır. Etki süresi oldukça uzundur.

Bu ilaç, etosüksimid'e cevap vermeyen absans olguları ile myoklonik tutarıklara, infantil spazmlara ve atonik tutarıklara karşı etkilidir. Absans olgularında nöbetleri önlediği gibi nöbetler arasında gözlenen anormal elektriksel deşarjları da ortadan kaldırır ve böylece EEG'de düzelme yapar. Yukarıda sayılan epilepsi çeşitlerinden başka jeneralize tonik-klonik epilepsi olgularına karşı da etkilidir; diğer ilaçlarla yeterli derecede kontrol edilemeyen olgularda tedaviye ilave edilebilir. İntravenöz yoldan verildiğinde, yapıca benzeri olduğu diazepam gibi, status epileptikus nöbetlerini geçirir. Absansa karşı diğer bir benzodiazepin türü olan **klorazepat** da kullanılabilir. Klonazepam, **antidepresan etkinlik** gösterir ve ayrıca **panik bozukluğunun tedavisi**nde kullanılır (bak. 59. ve 63. Konu).

Erişkinlerde tedavinin başlangıcında günde 1.5 mg dozunda iki kezde verilir. Üç günde bir günlük doz 0.5-1 mg artırılarak 20 mg'a kadar çıkartılabilir. Çocuklarda başlangıçtaki günlük doz 0.01-0.3 mg/kg ve maksimum günlük doz 0.1-0.2 mg/kg'dır.

Yan tesir insidensi yüksektir; fakat bunlar hayatı tehdit eder nitelikte değildirler. Bu ilacı alanların yarısında uyuşukluk hali ve yaklaşık 1/4'ünde ataksi ortaya çıkar. Nistagmus ve dizartri de yapabilir. Agresif davranış, huzursuzluk ve hiperkinezi de sık görülür. Nadiren solunum depresyonu yapabilir.

Tedaviye birden son vermeyip ilacın dozunu giderek azaltmak gerekir; aksi takdirde ilaç kesilmesine bağlı status epileptikus oluşabilir. Antiepileptik etkisine karşı tolerans gelişebilmesi bu ilacın terapötik değerini azaltır. Fenitoin veya fenobarbital ile tedavi edilmekte olan hastalarda klonazepamın metabolizması hızlanmış olduğundan etkinliği azalır.

Diazepam

Sık olarak kullanılan benzodiazepin türevi bir anksiyolitik ilaçtır (bak. 59. Konu). Deneysel testlerde pentilentetrazol şokunu ve striknin'in yaptığı konvülsiyonları güçlü bir şekilde önler; maksimal elektroşokla oluşturulan tonik ekstansör kasılması üzerinde ise ancak yüksek dozlarda etkinlik gösterir. Deney hayvanlarında korteks-te ve beyinin diğer yerlerinde meydana getirilen yüksek frekanslı deşarj odaklarını etkilemeksizin, deşarjların oralardan diğer yerlere yayılmasını inhibe eder.

Diazepam ve diğer benzodiazepinler kısıtlı sayıdaki epilepsi tiplerinde (postanoksik myoklonik epilepsi, atonik epilepsi ve absans gibi) etkilidir. Fakat etkisinin aynı yerde etkili diğer antiepileptiklere göre düşük olması, bu etkisine karşı tolerans gelişmesi ve belirgin derecede sedasyon yapması nedeniyle **status epileptikus** gibi kısa süreli tedavi ile iyileşen ve tolerans gelişmesi söz konusu olmayan durum dışında diazepam antilepileptik olarak kullanılmaz. Bir epilepsi türü olmayan bebek ve küçük çocuklarda görülen **febril tutanıklarda** en etkili ilaçtır; rektal yoldan uygulanabilir (0.2 mg/kg).

Status epileptikus'un tedavisinde diazepam en tercih edilen ilaçtır. Bu indikasyonda kullanılışına s. 1091'de değinilmiştir. Diazepam epilepsi dışında kalan konvülsiyonlu durumlarda da etkili genel antikonvülsan bir ilaçtır. Alkol ve barbitürat tipi bağımlılıkta **yoksunluk sendromu** sırasında oluşan, jeneralize tonik-klonik nöbetleri taklid eden konvülsiyonlara ve ajitasyona karşı da etkilidir. Diazepam i.v. yoldan infüzyon şeklinde de verilebilir. ancak injeksiyonluk solüsyonu içine prezervatif olarak katılan sodyum benzoatın parenteral sıvılar içindeki tuzlarla çöküntü yapmasından dolayı karışım, izotonik glukoz solüsyonu ile yapılmalıdır.

Status epileptikus tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ve dozları Tablo 68.4'te gösterilmiştir.

8. YENİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Gabapentin: Kan-beyin engelini geçmesini kolaylaştırmak için lipofilik sikloheksil halkası bağlanmış bir GABA analogudur. Antiepileptik etki mekanizması aydınlatılmamıştır. Nöron membranında $GABA_A$ reseptörü-klorür kanalı kompleksine bağlanmaz; henüz niteliği belirlenmemiş bir membran proteinine bağlanır. Bikukulin, pikrotoksin ve striknin gibi GABA veya glisin reseptörleri ile ilişkili antagonist ilaçların yaptığı deneysel tutanıklara karşı etkisizdir. Diğer ilaçlara **yeterli cevap vermeyen parsiyel tutanıklara** veya **sekonder olarak jeneralize olan tonik-klonik tutanıklara karşı** etkilidir. Diğer ilaçlara **ilave olarak kullanılır**. Absansa karşı etkisizdir.

Mide-barsak kanalından % 60'a yakın bir oranda absorbe edilir. Doz arttıkça absorbisyumu azalır. Bu nedenle plazma konsantrasyonu alınan doza paralel artmaz. Absorpsiyonu antasid ilaçlar tarafından azaltılabilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Karaciğerde metabolize edilmez ve değişmeden böbreklerden atılır. Bu farmakokinetik özellikleri nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşme göstermez. Bu durum epilepsi tedavisinde kombine kullanılacak bir ilaç için üstünlük sağlar. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saattir.

Yukarıda belirtilen indikasyonlarda ağızdan, erişkinlerde 3-4 keze bölünerek günde genellikle 900-1800 mg dozunda diğer ilaçlara eklenmek suretiyle kullanılır. Tek başına kullanılmaz. Çocuklarda günde 45 mg/kg'a kadar verilebilir.

Güvenlikli bir ilaçtır. Başlıca yan tesirleri uyuklama, baş dönmesi, ataksi, kesiklik ve nistagmustur.

Vigabatrin: Yapıca GABA'ya benzeyen sentetik bir ilaçtır (gama-vinil-GABA). GABA'yı inaktive eden GABA-transaminaz'ı (GABA-T'yi) irreversibl biçiminde inhibe ederek GABAerjik aşırımı güçlendirir. Kan-beyin engelini aşabildiğinden sistemik uygulandığında beyine girer. Deney hayvanlarında SSS'de GABA düzeyinde belirgin ve uzun süren yükselme yaptığı bulunmuştur. Hayvanlardaki epilepsi modellerinde maksimal elektroşoka, striknine ve amigdala kindling'ine bağlı tutarıkları ve ayrıca odiyojenik ve fotik tutarıkları inhibe eder, pentilentetrazol'a bağlı olanlara hiç, bikukulin ve pikrotoksin tutarıklarına az etkilidir.

Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Karaciğerde metabolize edilmez; değişmeden böbreklerden itrah suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saattir. Diğer ilaçlarla etkileşmez. Böbrek yetmezliğinde dozunun ayarlanması gerekir.

Sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan **kısmi tutanıklara karşı**, hasta **diğer antiepileptik ilaçlara dirençli ise onlara ilave olarak** kullanılır. Erişkinlerde başlangıçta günde 50 mg/kg dozunda ağızdan verilir; doz 100 mg/kg'a kadar artırılabilir. Günlük doz bir kezde veya iki keze bölünerek verilir. Belirtilen indikasyonlarda, tek başına, karbamazepin kadar etkili bulunmuştur. Özellikle kompleks kısmi tutarıklara karşı etkilidir; ancak bu indikasyonda günlük dozu 150 mg/kg'a çıkarmak gerekebilir. Lennox-Gastaut sendromuna karşı etkinliği konusunda görüş birliği yoktur.

En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk, ataksi, başdönmesi, başağrısı, irritabilite, ajitasyon ve kesikliktir. Çocuklarda hiperkinezi ve uykusuzluk yapabilir. Erişkinlerin % 2 kadarında psikoz yaptığı bildirilmiştir; bu yan tesir çocuklarda nadirdir. Kilo almaya neden olabilir. Uzun sürede, antiepileptik etkilerine karşı hastaların % 25'e kadar varabilen bir kısmında kısmi tolerans gelişir. Bazen tutarıkları daha kötüleştirebilir. Bazı hastalarda kognitif fonksiyonları daha iyileştirebilir. Seyrek olarak granülositopeni yapabilir. Deney hayvanlarında yüksek dozda beyinde organik lezyon (intramyelinik ödem) yaptığı bulunmuşsa da bu, demyelinizasyona yol açmamıştır. Ayrıca, maymunlarda ve insanlarda böyle bir lezyon görülmemiştir.

Lamotrigin: Feniltriazin türeyidir. Folik asid antimetabolitidir; antiepileptik olarak başlangıçta bu temel özelliği nedeniyle denenmiştir. Fakat antiepileptik etkinliğinin bu özelliğine bağlı olmadığı anlaşılmıştır. Deneysel epilepsi modellerinde maksimal elektroşoka veya pentilentetrazol injeksiyonuna bağlı tutarıklarda arka bacak ekstansiyonunu inhibe eder. **Diğer ilaçlara dirençli,** sekonder olarak jeneralizasyon gösteren veya göstermeyen **kısmi tutarıklara karşı** o ilaçlara **ilave olarak** kombine kullanılır. Tek başına (monoterapi olarak) kullanımı FDA'ce onaylanmıştır.

Lamotrigin, fenitoin gibi nöronların voltaja-bağımlı hızlı sodyum kanallarını inhibe eder. Böylece hızlı deşarj (firing) yapan nöronların membranını stabilize ederek deşarjları durdurur. Kısmen bu temel etkisine bağlı olarak eksitatör sinir uçlarından glutamat ve, daha düşük derecede olmak üzere, aspartat salıverilmesini inhibe eder.

Oral biyoyararlanımı % 100'e yakındır. Besinlerle alındığında absorpsiyonu yavaşlar. Plazma proteinlerine yaklaşık % 55 bağlanır. Karaciğerde, esas olarak glükuronatla konjügasyon suretiyle inaktive edilir; konjügatı idrarla atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 21-50 saat (ortalama 24 saat) kadardır. Karaciğer enzimlerini indüklemez. Fakat fenitoin, fenobarbital veya primidon ve karbamazepin gibi diğer antiepileptik ilaçlar lamotrigin'i inaktive eden enzimleri indüklerler, eliminasyon yarılanma ömrünü ortalama 16 saate düşürürler ve plazma düzeyini azaltırlar. Valproat ise, lamotrigin'in metabolizmasını kısmen inhibe eder.

Lamotrigin yukarıda belirtilen indikasyonlarda, kombinasyona giren diğer antiepileptik ilacın enzim indükleyici veya enzim inhibitörü olmasına göre, erişkinlerde ağızdan günde 50 mg ile 400 mg arasında değişen dozlarda kullanılır. Çocuklarda günlük doz, duruma göre 5 mg/kg ile 15 mg/kg arasında değişir.

Yan tesir insidensi nisbeten düşüktür. En sık görülen yan tesiri (ortalama % 3.2 olguda) cilt döküntüleridir. Bazen anjiyoödeme veya eksfoliyatif Stevens-Johnson sendromu gibi ciddi döküntülü durumlara neden olabilir. Diğer yan tesirleri arasında başdönmesi, başağrısı, ataksi, bulantı, kusma, uyuklama, görme bulanıklığı ve diplopi bulunur. Bazen tutarıkların sıklığının, devam süresinin ve şiddetinin artmasına neden olabilir. Folik asid antagonisti olmasının klinik bakımdan bir öneminin olmadığına inanılmaktadır; ancak gebelerde kullanılması tavsiye edilmez.

Felbamat: Kimyaca propandiol dikarbamat türevidir, Yapıca, dikarbamat türevi hipnosedatif olan meprobamat'a benzer. Ancak felbamat, yan tesir profili (uykusuzluk yapması ve iştahı azaltması) bakımından, hipnosedatiflere değil, santral sinir sistemi stimülanlarına benzer.

Antiepileptik etki mekanizması kısmen aydınlatılmıştır. Glutamat NMDA reseptörlerinin glisin bağlanma yerini bloke edebilir; böylece endojen glisine bağlı eksitatör etkinliği (bak. 54. Konu) azaltır. Ayrıca nöronların membranal kalsiyum kanallarını ve hızlı sodyum kanallarını inhibe eder. Felbamat, **kısmi tutarıklara ve sekonder olarak jeneralize olan tonik-klonik tutarıklara karşı** kullanılır. Yukarıda belirtilen deneysel etkinlik profili, bu klinik kullanılış yerine uygundur. Çocuklardaki **infantil spazmlara, absans** ve **Lennox-Gastaut sendromuna** karşı da etkilidir.

Mide-barsak kanalından iyi (% 90'dan fazla) absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 14-21 saattir.

Ağızdan günde 15-45 mg/kg (maksimum 3600 mg) dozunda verilir. Günlük doz genellikle 3 keze bölünerek verilir; 2 veya 4 kezde de verilebilir. En sık görülen yan tesirleri iştah azalması, kilo kaybı, uykusuzluk, bulantı ve kusma, diyare, baş dönmesi ve kesikliktir. Lökosit sayısını hafif azaltabilir. Önemli bir özelliği, karbamazepin, fenitoin ve valproat gibi birlikte kullanılma olasılığı olan antiepileptik ilaçlarla klinikçe önemli etkileşmeler göstermesidir. Fenitoin'in ve valproatın eliminasyonunu azaltır ve plazma düzeyini % 10-45 oranında yükseltir. Karbamazepinin düzeyini düşürür, fakat onun metaboliti olan karbamazepin -10, 11-epoksidin plazma düzeyini artırır. Fenitoin ve karbamazepin, felbamat düzeyini düşürür, eritromisin ise artırır. Felbamat, kumadin'in antikoagülan etkinliğini artırır.

9. DİĞER ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Topiramat, sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan parsiyel tutarıklarda diğer ilaçlara yeterli yanıt vermeyen olgularda ve primer jeneralize tonik-klonik tutarıklarda yardımcı ilaç olarak kullanılır. Başlangıçta ağızdan günde 100 mg verilir; doz giderek 600 mg'a kadar artırılabilir.

Tiagabin ve levetirasetam: Kullanılış yeri bakımından topiramata benzer.

Pirasetam, kortikal myoklonusun tedavisinde başlangıçta günde 7.2 g dozunda ağızdan kullanılır; doz 3–4 haftada bir 4.8 g'lık artışlarla günde 20 g'a çıkartılabilir.

Asetazolamid, karbonik anhidraz inhibitörü diüretik bir ilaçtır. Absens tipi epilepside ve kompleks kısmi tutarık türlerinde antiepileptik ilaçlara yardımcı olarak kullanılır. Asidoz yapması ve ekstraselüler sıvıda sodyum ve potasyum düzeyini düşürmesi ile antiepileptik etkisi arasında bir ilişki olduğu sanılmaktadır. Bu ilaç ve tiazid grubu diüretikler menstrüel veya premenstrüel periyod sırasında nöbetleri sıklaşan jeneralize tonik-klonik epilepsi olgularında da yararlı olabilir. Adı geçen ilaçlara 48. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLA İLGİLİ ETKİLEŞMELER

Antiepileptik ilaçlar epilepsili hastalar tarafından uzun süre kullanıldıklarından, genellikle karaciğerin mikrozomal oksidazları tarafından inaktive edildiklerinden ve bazıları bu enzimleri indükleyebildiklerinden kendi aralarında ve diğer ilaçlarla nisbeten sık bir şekilde etkileşirler. Başlıca örnekler, sık kullanılan antiepileptiklerin herbiri için aşağıda gösterilmiştir.

1. Fenitoin ile ilgili etkileşmeler : (i) Fenitoin, karbamazepin'in, etosüksimid, valproik asid ve primidonun serum konsantrasyonunu, enzim indüksiyonu sonucu azaltır. Fenobarbitalin serum konsantrasyonu üzerindeki etkisi değişkendir; azalma veya artma yapabilir. (ii) Kloramfenikol, simetidin, dikumarol, disulfiram, izoniazid, fenilbutazon, sulfonamidler, dekstropropoksifen, trimetoprim ve tioridazin fenitoin'in serum konsantrasyonunu yükseltirler. (iii) Farmakolojik dozda folik asid ve kronik alkol alınması fenitoin düzeyini düşürür.

2. Fenobarbital ile ilgili etkileşmeler : (i) Fenobarbital seyrek olarak enzim indükisyonu ile fenitoin'in metabolizmasını artırabilir ve serum düzeyini düşürebilir; ayrıca fenitoin'in gastrointestinal absorpsiyonunu azaltarak da onun serum konsantrasyonunu düşürebilir. Ancak bu etkiler, fenobarbital'ın daha sık görülen bir etkisi olan fenitoin metabolizmasının inhibisyonu ile kısmen veya tamamen ortadan kaldırılabilir; bu nedenle net etki değişkenlik gösterir. Fenobarbital, lamotriginin plazma düzeyini de düşürür. Valproik asid, fenobarbital'in serum konsantrasyonunu artırır; karbamazepin ise azaltır. Fenobarbital sedatif etkili diğer ilaçlarla aditif farmakodinamik etkileşme gösterir. (ii) Folik asid fenobarbital'ın serum konsantrasyonunu düşürür.

Fenobarbital türevi primidon ile ilgili etkileşmeler, fenobarbitalinkilere benzerler.

3. Etosüksimid ile ilgili etkileşmeler : (i) Etosüksimid diğer antiepileptiklerin serum konsantrasyonunda belirgin bir değişme yapmaz. Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon bu ilacın serum konsantrasyonunu düşürür.

4. Karbamazepin ile ilgili etkileşmeler : (i) Karbamazepin; klonazepam'ın, diazepam, etoksüksimid, fenitoin, fenobarbital, primidon ve valproik asidin serum konsantrasyonunu enzim indüksiyonu ile düşürür; fakat bu etkileşmelerin boyutları ve insidensi hastalar arasında büyük ölçüde fark gösterir. Karbamazepin, lamotrigin'in plazma konsantrasyonunu da azaltır. Karbamazepin kendi metabolizmasını **otoindüksiyon**la hızlandırır. Fenitoin ve fenobarbital (insanda nadiren) karbamazepin'in metabolizmasını hızlandırarak serum konsantrasyonunu düşürebilirler. (ii) Eritromisin, izoniazid, troleandomisin ve dekstropropoksifen karbamazepin'in serum konsantrasyonunu, enzim inhibisyonu sonucu yükseltirler.

5. Klonazepam ile ilgili etkileşmeler : (i) Klonazepam bu bölümdeki diğer beş antiepileptik ilacın serum konsantrasyonunu değiştirmez. Sedatif etkisi olanlarla aditif farmakodinamik etkileşme gösterir. (ii) Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon, klonazepamın serum konsantrasyonunu düşürürler.

6. Valproik asid ile ilgili etkileşmeler : Valproik asid, fenitoin ile karmaşık bir şekilde etkileşir. Bu ilaç başlangıçta birkaç gün içinde serbest fenitoin serum konsantrasyonunu artırabilir; sonra birkaç hafta içinde total fenitoin serum konsantrasyonunda genellikle düşme olur ve 1–4 ay içinde fenitoin düzeyi normale döner. Fenorbarbital verilmekte olan hastalarda valproik asid de verilmeye başlanırsa, bu ilaç fenobarbitalin serum düzeyini % 25–68 kadar artırır, belirgin sedasyona ve daha ciddi SSS depresyonu belirtilerine neden olabilir. Valproik asid fenobarbitalin para-hidroksilasyonunu inhibe ederek bu etkileşmeye neden olur. Valproik asid diazepamı plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerinden kovar ve onun sedatif etkisini özellikle tedavinin başlangıç döneminde artırabilir. Lamotrigin'in metabolizmasını inhibe eder ve plazma düzeyini artırır. Karbamazepin, fenobarbital, primidon ve fenitoin ise valproik asidin serum konsantrasyonunu düşürürler.

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİNİN TEMEL KAVRAMLARI

Antiepileptik ilaçlar antikonvülsan etkili ilaçların özel bir bölümünü oluşturur. Genel anestezikler ve çeşitli hipnosedatif ilaçlar gibi santral sinir sisteminde genel depresyon yapan bütün ilaçlar; bilinci belirgin derecede bozan veya yitirten yüksek dozlarda antikonvülsan etki yaparlar. Antiepileptikler esas itibariyle epilepside görülen konvülsiyon tiplerine karşı etkili olan ve genellikle fazla bir sedasyon yapmaksızın epilepsi nöbetlerini önliyen ilaçlardır. Yukarıda sayılan ilaç grupları gibi SSS'de selektif olmayan yaygın bir depresyon yapmazlar (istisnalar dışında); bu ilaçların çoğu selektif ve epileptojenik nöronlara kısıtlı depresyon yaparlar.

Antiepileptik ilaçlarla tedavi, epilepsiye karşı halen

mevcut **tek tedavi olanağı**nı teşkil eder. Bu ilaçlar epilepsi tedavisinde ağız yolundan **uzun süre (yıllarca)** kullanılırlar. Genellikle, verildikleri sürece nöbet oluşmasını önleyebilirler. Epilepsinin radikal tedavisini sağlamaları olağan değildir. Bir hastada birkaç epilepsi tipinin birlikte bulunması sık görüldüğünden, bu hastalarda **iki veya daha fazla antiepileptik ilacın** aynı zamanda kullanılması **gerekebilir.** Bazen de tek bir ilaçla (monoterapi ile) iki farklı epilepsi türü tedavi edilebilir. Örneğin absens olgularının yaklaşık % 50'sinde jeneralize tonik-klonik tutarıklar (grand mal) da bulunur; bunlarda etosüksimide ilave olarak, grand mal'a etkili olan fenitoin verilmesi sakıncalıdır; çünkü absens nöbetlerini sıklaştırabilir. O nedenle söz konuşu durumda tek başına sodyum valproatla, iki farklı tutarık türü kontrol altına alınabilir. Bazı hastalarda ise epilepsi tek ilaçla yeterince tedavi edilemediği için ikinci bir ilaçla kombinasyon gerekebilir.

Antiepileptik ilaçlar epilepsi türlerinden sadece bir kısmına karşı etkili olduklarından, tedaviye başlamadan önce, hastada hangi tür epilepsi bulunduğunu **teşhis etmek ve karma tutarıkların bulunup bulunmadığını saptamak gerekir.** Teşhisin sonucuna göre en uygun ilaç verilir. Bu ilacın, alınan sonuca ve hastanın dayancına göre mutad doz aralığının üst sınırına yakın dozlarda kullanılması gerekir. Başlangıçta doz ayarlandıktan sonra idame dozuna geçirilir. Tedavinin başlangıcında, ilacın terapötik etkinliğini değerlendirirken hatırda tutulması gereken önemli bir nokta, antiepileptik ilaçların eliminasyon yarılanma ömürlerinin genellikle uzun olması ve kanda etkin plato (kararlı durum) konsantrasyonuna erişmek için birkaç günlük ve bazı ilaçlarla bir veya birkaç haftalık süre **(plato süresi)** geçmesidir. Bu süre kural olarak eliminasyon yarılanma ömrünün 4 katı kadardır (bak. 7. Konu). Etkinin bu süreden önce ortaya çıkması beklenmemelidir. Doz artırıldığında, yeni doza bağlı etkinliğin görülmesi için de aynı sürenin geçmesi gerekir. Nisbeten sık görülen epilepsi türlerinde ilaç tercih sırası Tablo 68.2'de ve sık kullanılan ilaçların erişkin ve çocuk dozları ile etkin serum konsantrasyonları, ortalama eliminasyon yarılanma ömürleri ve plato süreleri

TABLO 68.2
Görece sık görülen epilepsi türlerinde ilaçların genel tercih sıraları [1]

EPİLEPSİ TÜRÜ	Ençok tercih edilenler	Seyrek Kullanılanlar[2]
I. KISMİ TUTARIKLAR		
Basit kısmi tutarıklar, karmaşık kısmi tutarıklar ve sekonder olarak jeneralize olan kısmi tutarıklar	Fenitoin Karbamazepin Fenobarbital Primidon	Mefenitoin Mefobarbital Asetazolamid Valproik asid Vigabatrin, lamotrigin[3], felbamat, gabapentin[3],
II. JENERALİZE TUTARIKLAR		
1. Absans (petit mal)	Etosüksimid Valproik asid Klonazepam	Klorazepat Diazepam Metsüksimid Fensüksimid Trimetadion Asetazolamid
2. Jeneralize tonik-klonik tutarıklar (grand mal)	Fenitoin Karbamazepin Fenobarbital Valproik asid Klonazepam	Primidon Etotoin Mefenitoin Mefobarbital Asetazolamid
3. Myoklonik tutarıklar	Kortikotropin (ACTH)	Karbamazepin
a) İnfantil myoklonik tutarık (infantil spazm)	Kortikosteroidler Klonazepam	Fenitoin Fenobarbital, primidon Vigabatrin
b) Diğerleri (postanoksik myoklonus dahil)	Valproik asid Klonazepam L-5-hidroksitriptofan	Karbamazepin Fenobarbital Diazepam
4. Atonik tutarıklar	Valproik asid Klonazepam	Etosüksimid Trimetadion

1. Kısmen AMA, 1986'dan yararlanılmıştır.
2. Bazıları tek başına değil, birinci sıradaki bir ilaçla kombine kullanılır.
3. Bu 4 yeni ilaç genellikle, diğer ilaçlara dirençli olgularda onlara ilave ("add-on") ilaç olarak kullanılır.

Tablo 68.3'te gösterilmiştir. Ayrıca status epileptikus tedavisi için kullanılan İlaçların dozları Tablo 68.4'te belirtilmiştir.

Antiepileptik ilaçların dozunun ayarlanmasında **plazma ilaç düzeyinin izlenmesi** tavsiye edilir; bu tavsiye bu grup ilaçlarla, diğer grup ilaçların çoğunda olduğundan daha önemlidir. Çünkü epilepside hekimin gözünün önünde bulunan ve alınan klinik sonuca bakarak dozun hemen ayarlanmasına olanak veren devamlı bir bozukluk yoktur (EEG'de bozukluğun eşlik ettiği bazı tutarık türleri hariç); ne zaman ortaya çıkacağı belli olmayan ve nisbeten seyrek ortaya çıkan nöbetlerin önlenmesi sözkonusudur. Bu nedenle klinik gözleme bakarak doz ayarlama, aylarca yetersiz dozda ilaçla boş yere tedavi yapılmasına yol açabilir. Türkiye'de antiepileptik ilaçların plazma düzeyinin ölçümü halen az yerde yapılabilmektedir.

Antiepileptik İlaçların Kesilmesi Sorunu

Antiepileptik ilaç tedavisi uygulananlarda, peşpeşe en az 2 yıl (tercihen 4 yıl) hiç tutarık meydana gelmedi ise tedavi genellikle kesilebilir. Ayrıca çeşitli yan tesirlerin veya kontrindikasyon teşkil eden durumların ortaya çıkması ilacın kesilmesini gerektirebilir. İlacın birden kesilmesi, tutarık epizodlarının sıklığını ve şiddetini artırabilir. Özellikle fenobarbital ve türevleri ve benzodiazepin türevi antiepileptikler gibi uzun süre kullanıldığında fiziksel bağımlılık yapan ilaçların kesilmesinde bu durum sıklıkla görülür. Bu ilaçların kesilmesi, fiziksel bağımlılık oluşmuş olması nedeniyle, normal kimselerde bile konvülsiyonlu yoksunluk sendromuna neden olabilir. Absens tedavisinde kullanılan ilaçların kesilmesi genellikle sorun oluşturmaz.

Yukarıda belirtilen koşul gerçekleşip de ilacın kesilmesine karar verildikten sonra ilacın dozu giderek azaltılır; bu işleme **yamuklama ("tapering")** adı verilir. Doz azaltmaya başlama ile ilacı kesme arasındaki süre çeşitli kaynaklarda birden kesme ile iki yıl arasında değişir. Bu süre çeşitli yayınlarda genellikle 3-6 aydır. Bu sırada tutarık nüksetmesi insidensi % 40'ın altında bulunmuştur. Toplam 149 epilepsili çocukta yapılan bir incelemede doz azaltma süresi sırasında ve ilaç kestikten sonra tutarık nüksetme insidensinin, 6 hafta içinde yapılan yamuklama ile 9 ayda yapılanı arasında fark göstermediği saptanmıştır (Tennison ve diğ., 1994).

İki antiepileptik ilaç almakta olanlarda, ciddi bir reaksiyon nedeniyle (örneğin alerjik reaksiyon gibi) bir ilacı hemen kesmek gerekirse beraberinde verilen diğer antiepileptik ilacın dozunu yükseltmek suretiyle ilaç kesilmelidir. Eğer kesilecek ilaçla beraber başka bir antiepileptik verilmiyorsa, ilacı kesmeden önce, onun yerini tutan bir ilaç hemen yüksek dozda verilmeye başlanır.

Status epileptikusun tedavisi

Status epileptikusun tedavisi için lorezepam yoksa diazepam tercih edilir. Lorezapam diazepamdam daha uzun etki süresine sahiptir ve daha yüksek oranda etkilidir. Dikkatli bir şekilde intravenöz injeksiyon yapılır. Solunum depresyonu riski nedeniyle, resüsitasyon olanağı olmayan durumlarda küçük dozlarda (5-10 mg) ve yavaş injekte edilmelidir. Resüsitasyon olanağı varsa 10-20 mg verilir. İnjeksiyon hızı dakikada 5 mg'ı geçmemelidir. İlk doz gerekirse 30-60 dakika sonra tekrarlanabilir. Gerekiyorsa sonra i.v. infüzyonla günlük maksimal doz olan 3 mg/kg'ı geçmemek üzere 24 saat boyunca diazepam verilerek tedaviye devam edilir. Çocuk dozu 200-300 μg/kg veya yaş başına 1 mg'dır. Mililitrede 2.5 mg diazepam solüsyonu, injeksiyon için belirtilen dozda rektal olarak uygulanabilir. Rektal yoldan doz erişkinler ve 10 kg'ın üstündeki çocuklar için 500 μg/kg'dır. Diğer ilaçlar ve günlük maksimal dozları Tablo 68.4'te gösterilmiştir. Klonezepam ve midazolam de aynı amaçla kullanılabilir. Benzadiazepinler kısa süreli etkili oldukları için beraberlerinde fenitoin infüzyonu veya fenobarbital (iv) verilmesi nöbet tekrarını önleyebilir. Bu ilaçlara cevap alınmazsa yoğun bakım olanakları altında intravenöz pentobarbital, tiopental veya propofol kullanılabilir.

TABLO 68.3
Epilepsi tedavisinde sık kullanılan ilaçların dozları, etkin serum konsantrasyonları, yarılanma ömürleri ve plato süreleri (uygulamaya başlandıktan sonra etkin serum konsantrasyonuna erişmek için geçen süreler)[1]

İlaç	Ortalama günlük idame dozu (mg/kg) Erişkin	Çocuk	Optimal etkin konsantrasyon (μg/ml)	Ortalama yarılanma ömrü, erişkin/çocuk (saat)	Plato erişme süresi (gün)
Etosüksimid	20-40	20-30	40-120	55/30	7-10
Fenitoin	3-5	4-7	10-20	24/20[2]	7-8[3]
Fenobarbital	2-3	3-5	15-30	120-144/72-96	21<
Karbamazepin	10-20	20-30	6-12	12/8	3-4
Klonazepam	0.05-0.2	0.1-0.2	0.013-0.072	23-34/23	6
Primidon	10-25	10-25	8-12	15/8	4-7
Valproik asid	15-30	20-30	50-100	15/14	1-4

1. AMA, 1986 ve Goldensohn ve diğ., 1989'dan yararlanarak hazırlanmıştır. Bazı ilaçların eliminasyon yarılanma ömrü kombine tedavide ilaç etkileşmesi nedeniyle değişebilir.
2. Non-lineer kinetik (bak. 6. Konu) gösterdiği için dozla ilişkili olarak $t_{1/2}$ artar.
3. Eliminasyon yarılanma ömrüne bağlı olarak değişkenlik gösterir.

TABLO 68.4
Status epileptikus tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar ve günlük maksimal dozları[1]

İlaç	Günlük doz Erişkin, mg (total)	Çocuk, mg/kg
Diazepam	250 (veya 3mg/kg)	0.2-0.3 mg/kg
Fenitoin	1000	12 mg/kg
Fenobarbital	1000	12 mg/kg
Lorazepam	4-8	
Paraldehid	10-20 ml rektal	(Çocukta azaltılmış doz)[2]

1. Bu ilaçlar status epileptikus tedavisinde (paraldehid hariç) yavaş i.v. injeksiyonla uygulanırlar. Belirtilen günlük dozlar, maksimum dozu gösterir. Erişkinlerde aşağıdaki bir kezlik dozlarda 10-15 dakikada bir injekte edilirler: Diazepam 5-10 mg,fenobarbital 100-400 mg fenitoin 150-500 mg ve lorazepam 4 mg.
2. Bak. 60. Konu

Gebelikte Antiepileptik İlaç Kullanılması

Epilepsi ve antiepileptik tedavi gebelikte bazı sorunlar yaratır. Epileptik olan ve ilaçla tedavi görmeyen gebelerden doğan bebeklerde **malformasyonlu doğum oranı**, epileptik olmayan kadınlardakine göre yaklaşık **iki kez daha yüksek** bulunmuştur; ancak epileptik kadın gebeliği sırasında nöbet geçirmezse malformasyonlu doğum riskinde artma olmaz. Epileptik kadınların yaklaşık % 40'ında gebelik sırasında nöbet sıklığı artar; % 50'sinde değişmediği ve % 10'unda azaldığı bulunmuştur.

Kural olarak gebelik sırasında, bazı risklere rağmen, antiepileptik tedavi sürdürülür; ancak son 2-3 yıl içinde nöbet geçirmeyenlerde ilaç kesilebilir. Antiepileptikler içinde **teratojenik etki potansiyeli en yüksek olanlar**, en başta **trimetadion** olmak üzere **fenitoin, valproik asid ve karbamazepin**'dir; gerçekte bütün antiepileptiklerin teratojenik etki potansiyeli olduğu kabul edilir. Bundan fenobarbital hariç tutulabilir. Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbitalin gebelikte metabolizmaları arttığı için dozlarının yükseltilmesi gerekir. Gebeliği sırasında antiepileptik ilaç kullanan kadınlardan doğan bebeklerde malformasyon oranı araştırıcı gruplarına göre değişmek üzere % 0'dan % 30'un ötesine kadar değişir. Görülen malformasyonlar genellikle sinir sistemi, damak ve kalp ile ilgilidir. Japonya'da Nakane ve diğ. (1980) tarafından yapılan bir incelemede aşağıdaki malformasyon oranları bulunmuştur:

Gebe ilaç almadı ve nöbet geçirmedi ise	% 1.8
İlaç almadı, fakat nöbet geçirdi ise	% 2.6
İlaç aldı, fakat nöbet geçirmedi ise	% 11.5
İlaç aldı ve nöbet geçirdi ise	% 12.7

Gebeliği sırasında fenitoin kullanan kadınlardan doğan bebeklerin bazılarında görülen **fenitoin sendromu**nun belirtileri şunlardır: kranyofasiyal anomaliler (kısa burun gibi), tırnak ve distal falanks hipoplazisi, gelişme gecikmesi, mental retardasyon ve ekstremite ve kalp defektleri; ancak bu bozuklukların hepsinin ilaca bağlı olması tartışmalıdır. Karbamazepin alan gebelerden doğan bebeklerde de benzer bozukluklar görülür. **Trimetadion sendromu**nda gelişme gecikmesi, kulak kepçesi, damak ve diş anomalileri ile konuşma bozuklukları görülür; kaşlar V-şeklinde olabilir. Bu ilacı alan gebelerde sık olarak düşük olur. Valproik asid nöral boru defektleri (spina bifida gibi), damak ve böbrek bozukluğu yapar. Nöral boru bozukluğu gebeliğin 20. haftasından önce amniyosentezle alınan amniyon sıvısında alfa-fötoprotein bakılarak farkedilebilir ve oluşmuşsa tıbbi aborsiyon yapılabilir.

Trimetadion gebelikte hiç kullanılmamalıdır; valproik asidden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır.

Uterusta gebelik boyunca antiepileptik ilaçlara maruz kalan yenidoğanda K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar olabilir. Bunlar, doğumdan sonra 2. ve 5. günler arasında ortaya çıkan fizyolojik vitamin eksikliğine bağlı kanamaya göre erken başlarlar (doğumdan sonraki ilk gün). Önlenmesi için anneye doğumdan önce ve yenidoğana doğumdan sonra K_1 vitamini (fitonadion) injeksiyonu yapılır. Taze dondurulmuş plazma, faktör II, VI, IX ve X konsantratları uygulanabilir.

Antiepileptikler fötal dolaşıma geçerler ve göbek kordonundan alınan kanla anne kanındaki konsantrasyonları aynı bulunmuştur.

Anne sütüne de geçerler; ancak bebekte uyuklama ve emmeye isteksizlik oluşturacak kadar fazla bir depresyon oluşmazsa, annenin emzirmeden vazgeçmesi tavsiye edilmez.

CERRAHİ TEDAVİ

Tümör, abse, sikatris ve benzerleri gibi lokal lezyonlara bağlı epilepsilerde cerrahi tedavi yapılabilir. Bazı

temporal lob epilepsilerinde de cerrahi girişimle lezyonlu temporal lobun ön ve medyal kısmı çıkarılmak suretiyle olguların çoğunda tutarıklar tamamiyle ortadan kaldırılabilir. Temporal lob epilepsilerinde cerrahi girişim, tutarıkları ilaçla kontrol altına almak mümkün olmadığı takdirde başvurulacak son çareyi teşkil eder.

Yukarıda sayılan özel durumlar dışında epilepsinin cerrahi tedavisi söz konusu değildir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. FENİTOİN–SODYUM MÜSTAHZARLARI.
- Epanutin (Eczacıbaşı): 100 mg'lık kapsül. 100 Kapsül/Kutu.
- Epanutin Ampul (Eczacıbaşı): 100 mg/2 ml'lik ampul 10Ampul/kutu (status epileptikus ve aritmi tedavisi için).
- Epdantoin (Embil): 100 mg'lık çentikli tablet. 80 Tablet/Kutu.
- Episar (Atabay): 100 mg'lık tablet. 80 Tablet/kutu.
- Hidantin Tablet(Sifar): 100 mg'lık tablet. 80 Tablet/kutu.
- Fenitonia Rubio(Sifar):100 mg'lık viyal. 1 Viyal/kutu.

2. FENOBARBİTAL MÜSTAHZARLARI.
- Bak 60. Konunun sonu.

3. PRİMİDON MÜSTAHZARLARI.
- Granmid (Tems): 250 mg'lık tablet. 30 Tablet/)kutu.

4. SÜKSİNİMİD TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) Etosüksimid müstahzarları:
- Petimid (Tems): 250 mg'lık kapsül, 16 Kapsül/kutu ve 50 Kapsül/kutu.

b) Fensüksimid müstahzarları:
- Fensüksim (Anka): 250 mg'lık ve 500 mg'lık kapsül (üretilmiyor).

5. TRİMETADİON MÜSTAHZARLARI.
- Tridione (Abbott, Almanya): 300 mg'lık kapsül. 100 Kapsül/kutu.

6. KARBAMAZEPİN MÜSTAHZARLARI.
- Tegretol Tablet (Novartis): 200 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu.
- Tegretol CR Tablet 200 mg ve 400 mg (Novartis): 200 mg'lık ve 400 mg'lık yavaş salıveren bölünebilir tablet. 20 Tablet/kutu (ikisi de).
- Tegretol % 2 Şurup (Novartis): Bir ölçek (5ml)'de 100 mg ilaç içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Temporol (A. İbrahim): 200 mg'lık tablet. 24 Tablet/kutu.
- Temporol Fort Tablet (A. İbrahim): 400 mg"lık tablet. 24 Tablet/kutu.
- Karbalex Retard Tablet (Liba):300 mg'lık ve 600 mg'lık yavaş salan tabletler. 50 Tablet/kutu (ikisi de).

7. OKSKARBAZEPİN MÜSTAHZARLARI:
- Trileptal Divitab (Novartis): 300 mg'lık ve 600 mg'lık bölünebilir tabletler. 50 Tablet/kutu.

8. BENZODİAZEPİN TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) Klonazepam müstahzarları:
- Rivotril Tablet (Roche): 2 mg'lık tablet (çift çentikli). 30 Tablet/kutu.
- Rivotril Damla (Roche): 1 damlada 0.1 mg ilaç içeren solüsyon (1 ml = 25 damla = 2.5 mg klonazepam). 10 ml/şişe.
- Rivotril Ampul (Roche): 1 mg/1 ml kuru toz halinde ilaç içeren ampul + 1 ml çözücü ampul. 5 Çift ampul/kutu.

b) Diazepam müstahzarları:
- Bak. 59. Konunun sonu.

9. SODYUM VALPROAT MÜSTAHZARLARI.
- Depakin Tablet 200 ve 500 (Sanofi–Doğu): 200 mg'lık ve 500 mg'lık enterik kaplamalı tablet (draje). 30 Tablet/kutu (ikisi de).
- Depakin Chrono Tablet(Sanofi–Doğu): 500 mg'lık yavaş salan tablet. 30 Tablet/kutu.
- Depakin Solüsyon (Sanofi–Doğu): Mililitresinde 200 mg ilaç içeren oral solüsyon. 40 ml/şişe (ölçek ile birlikte).
- Convulex Kapsül (Liba): 150 mglık, 300 mg'lık ve 500 mg'lık kapsüller. 60 Kapsül/kutu (üçü de).
- Convulex Ped. Şurup (Liba):50 mg/ml'lik pediatrik şurup. 100 ml/şişe.

10. YENİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) Vigabatrin müstahzarları:
- Sabril (Aventis): 500 mg'lık tablet. 100 Tablet/kutu.

b) Lamotrigin müstahzarları:
- Lamictal Tablet (GlaxoSmithKline): 25 mg'lık, 50 mg'lık ve 100 mg'lık tabletler. 30 Tablet/kutu (üçü de).

11. PİRASETAM MÜSTAHZARLARI:
- Bioacetam (Biofarma):400 mg'lık kapsül. 60 Kapsül/kutu.
- Nootropil Tablet (UCB): 800 mg'lık tablet. 30Tablet/kutu.
- Nootropil Şurup (UCB): 1 g/5ml'lik şurup. 200 ml/şişe.
- Nootropil Ampul (UCB):1 g/5ml'lik ampul. 12 Ampul/kutu.
- Nörotrop Kapsül ve Tablet (Biokem): Yukarıdaki benzerleri gibi.

12. DİĞER İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) Bebeklerin myoklonik spazmalarına karşı kullanılan ilaç müstahzarları:

i) Kortikopropin (ACTH) müstahzarları:
- Bak. 68. Konunun sonu.

ii) Glukokortikoid ilaç müstahzarları:
- Bak. 68. Konunun sonu.

69. Konu

PARKİNSON HASTALIĞININ VE DİĞER HAREKET BOZUKLUKLARI İLE ALZHEİMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

S. Oğuz KAYAALP ve Turgay DALKARA

Parkinson Hastalığı ve Sekonder Parkinsonizm Durumları Hakkında Genel Bilgi • Parkinson Hastalığında Nigrostriatal Dopaminerjik Sistemdeki Temel Değişiklikler • İlaçla Tedavi Yaklaşımının Esasları • Sınıflandırma • I. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan İlaçlar • 1. Dopaminerjik Etkinliği Artıran İlaçlar • Levodopa • Kombine Levodopa Müstahzarları • Yan tesirleri • Bromokriptin mezilat • Lizurid • Diğer ergot türevleri (ergolinler) • Amantadin • Selejilin • Tolkapon • 2. Santral Etkili Antikolinerjik İlaçlar • 3. Diğer İlaçlar • Cerrahi Tedavi • II. Diğer Hareket Bozuklukları ve Tedavisinde Kullanılan İlaçlar • Distoniler • Esanslyel Tremor • Kore • Tikler • Myoklonuslar • Tardif Diskinezi • III. Alzheimer Hastalığı ve Tedavisinde Kullanılan İlaçlar • Müstahzar Örnekleri •

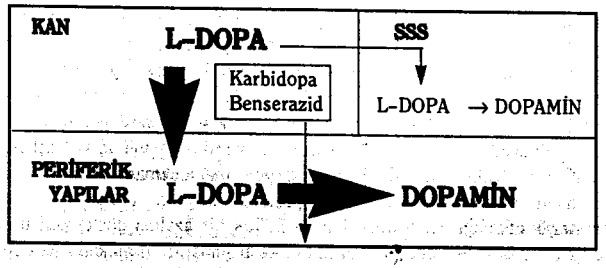
Parkinson Hastalığı ve Sekonder Parkinsonizm Durumları Hakkında Genel Bilgi:

Parkinson hastalığı beyinde nigrostriatal dopaminerjik yolağın nöronlarının sayıca azalmasına bağlı olarak bazal gangliyonlardaki (özellikle corpus striatum'daki) nöromediyatör dopaminin fazla azalması sonucu gelişen kronik idiopatik bir hastalıktır. Nisbeten sık görülen bir nörolojik hastalıktır; A.B.D. istatistiklerine göre yıllık yeni olgu sayısı 100.000 kişide yaklaşık 20'dir. Aşağıdaki dört ana belirti ile kendini gösterir:) İsteğe göre hareket yapma olanaksızlığı veya hareketlere başlamada zorluk, hareketlerde yavaşlama (**akinezi ve bradikinezi**), maske yüz (bradimimi), ii) Çizgili kaslarda **rijidite**, iii) İstirahat halinde oluşan karakteristik **tremor** (genellikle 4–6 Hertz frekansında ve "hap yuvarlama" biçiminde) ve iv) **Postüral instabilite, donakalım ve yürüme** bozukluğu (öne eğik, ayakları sürüyerek ve kolları sallamadan). Genellikle orta ve ileri yaşlarda belirir; olguların ekserisin-

A

BELİRTİLERİ AZALTANLAR		PARKİNSON BELİRTİLERİ	ARTIRANLAR
DOPAMİNERJİK ETKİNLİĞİ ARTIRANLAR	KOLİNERJİK ETKİNLİĞİ BLOKE EDENLER		
- L- DOPA - BROMOKRİPTİN - LİZURİD - PERGOLİD - AMANTADİN - SELEJİLİN DENEYSEL: - Trisiklik antidepresanlar - Apomorfin - Piribedil - 5- HTF	- SANTRAL ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR	AKİNEZİ BRADİKİNEZİ RİJİDİTE TREMOR POSTÜRAL BOZUKLUKLAR	KOLİNERJİK İLAÇLAR - Fizostigmin ANTİDOPAMİNERJİK İLAÇLAR - Fenotiazinler - Butirofenonlar - Rauwolfia alkaloidleri

B



Şekil 69.1. A) Parkinson hastalığının ana belirtileri ve bunları düzelten ve ağırlaştıran kimyasal etkenler.
B) L-dopa'nın metabolizması ve vücuttaki dağılımı; Benserazid ve karbidopa gibi dekarboksilaz inhibitörleri SSS'ne giremezler; periferde L-dopa'dan dopamin oluşumunu azaltarak daha fazla L-Dopa'nın SSS'ne girmesini sağlarlar. Periferde oluşan dopamin SSS'ne giremez.

de etiyoloji belli değildir (idiyopatik). Bazı maddelerle zehirlenmelerden (karbon monoksid, manganez, cıva, syanür, metanol, etanol ve MPTP gibi) sonra ve nöroleptik ilaçlarla uzun süren tedavi sırasında Parkinson hastalığına çok benzeyen bir sendrom (sekonder parkinsonizm) ortaya çıkabilir. Hastalığın çizgili kas tonus ve hareketlerinin kontrolunun bozulması ile ilgili **yukarıdaki temel belirtilerinden başka demans, depresyon, iyi tarif edilemiyen ağrı gibi duyusal bozukluklar, otonomik disfonksiyon, sık idrara gitme, kabızlık ve sebore gibi belirtileri de bulunabilir.**

Primer Parkinson hastalığının idiyopatik (klasik) şeklinden başka seyrek görülen ailevi formları da vardır. Son yıllarda alfa-sinüklerin ve parkin proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonların ailevi Parkinson hastalığının ortaya çıkmasına yol açtığı saptanmıştır. İlginç olarak alfa-sinüklein ve parkin ailevi-olmayan idiyopatik Parkinson hastalarının beyinlerinde bu hastalık için patognomonik bir bulgu olan Lewy cisimciklerinin içinde, ubikuvitin ile birlikte saptanmıştır. Parkin'in bir E3 ubikuvitin ligaz olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular idiyopatik Parkinson hastalığında da ubikuvitin-proteozom yolunun bozuk olabileceği hipotezine yol açmıştır.

İdiyopatik Parkinson hastaları L-DOPA tedavisine iyi yanıt verirler. **Parkinson artı (+) sendromları** olarak tanımlanan bir grup hastalıkta ise L-DOPA'ye yanıt ya baştan itibaren iyi değildir, ya da hastalığını ilk yılı içinde kaybolur. Multipl sistem atrofisi, progresif supranükleer paralizi (palzi), kortikobazal dejenerasyon bu gruba girerler. Bu hastalıklarda Parkinsonizme ek nörolojik bulgular vardır ve patolojileri idiyopatik Parkinson hastalığından farklı özellikler gösterir. Atipik Parkinson belirtileri gösteren veya L-DOPA'ye iyi yanıt vermeyen hastalarda Parkinson artı sendromunu düşünmek gerekir.

Çizgili kasların normal tonus ve kasılmalarında kontrol görevi bulunan corpus striatum'da asetilkolin ve dopamin beynin diğer pek çok yerlerine göre fazla bulunur. Bu iki endojen madde bu yerdeki sinapslarda impuls aşırımında nöromodülatör rolü oynarlar. Bunların striatumdaki nöronlar üzerinde zıt yönde etkileri vardır. Nigrostriatal dopaminerjik nöronlar intrastriatal kolinerjik nöronları inhibitör baskı altında tutarlar (bak. Şekil 54.3,). Parkinson hastalarında yapılan postmortem incelemelerde corpus striatum'da **dopamin içeriğinin ileri derecede azaldığı** görülmüştür.

Yukarıda belirtilen duruma göre Parkinson hastalarının striatumunda kolinerjik ve dopaminerjik sistemlerin etkinliği arasındaki denge kolinerjik etkinliğin lehine olarak bozulmuştur. Bundan dolayı Parkinson hastalığının tedavisinde esas itibariyle, ya **dopaminerjik etkinliği artıran ilaçlar** veya SSS ne girebilen ve striatumda **kolinerjik etkinliği azaltan antikolinerjik ilaçlar** ya da bunların **kombinasyonu** kullanılır. Kullanılan bütün ilaçlar palyatif tedavi sağlarlar; alındıkları sürece hastalık belirtilerinde düzelme yapabilirler. Tedavi kesildikten bir süre sonra hastalık tablosu yeniden belirir; bu hastalıkta **ilaçla radikal tedavi mümkün değildir.**

Parkinson hastalığındaki **rijidite**'nin omurilikteki gama motor nöronlar üzerinden **talamus kaynaklı inhibitör** etkinin kalkmasına bağlı olması olasıdır.Tremor ise talamustaki nucleus ventralis intermedius thalami'nin aşırı etkinlik kazanmasına bağlıdır Parkinson hastalığında talamus aşırı derecede inhibe edilmiş olduğu halde adı geçen subtalamik nukleus ve striatumdaki pallidumun internal bölümü aşırı aktiftir. Parkinson hastalığındaki **akinezi** internal pallidumun aşırı etkin oluşu ile ilişkilidir.

Parkinson hastalığında nigrostriatal dopaminerjik sistemdeki temel değişiklikler : Parkinson hastalığı, hareketlerin ve çizgili kas tonusunun istenç-dışı kontrolundan ve optimizasyonundan sorumlu olan ve piramidal (kortikospinal) motor sistemden bağımsız, fakat onunla paralel şekilde çalışan **ekstrapiramidal motor sistemin hastalığıdır**. Bu sistemin omurilikteki motor nöronlarla direkt efferent ("output") veya direkt aferent ("input") bağlantısı yoktur; sistemin başlıca yapıları ve yolakları Şekil 69.2'de gösterilmiştir.

Parkinson hastalığında primer bozukluğun mezensefalonda nigrostriatal dopaminerjik nöron somalarının toplandığı substantia nigra'nın pars compacta'sında olduğuna inanılmaktadır. Buradaki nöronların yıkılması sonucu, nöron sayısı ileri derecede azalmıştır. Nöron yıkımında, s. nigra'da meydana gelen aşağıdaki patolojik olayların rol oynadığı ileri sürülmüştür: i) Toksik oksijen radikallerinin ve hidrojen peroksidin oluşumunda artma ("oksidatif stres"). ii) Nöron membranında lipid peroksidasyonunun artması. iii) Demir metabolizmasının bozulması, hücre-içi demir içeriğinin artması. ve Haber-Weiss reaksiyonu ile serbest radikal oluşmasının artması. iv) İntraselüler Ca^{2+} homeostazının bozulması ve serbest Ca^{2+} düzeyinin artması (bu olayda kısmen eksitatör aminoasid nöromediyatör etkinliğinin artması rol oynayabilir).

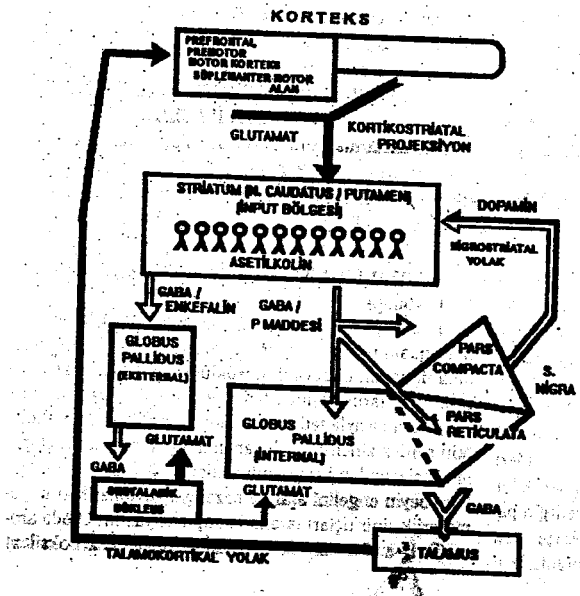
S. nigra'daki dopaminerjik nöronların yıkımı sonucu, bu nöronların aksonlarının sonlandığı **striatum (nucleus caudatus + putamen)**'deki dopaminerjik etkinlik belirgin şekilde azalır. Parkinson hastalığı belirtilerinin ortaya çıkması için striatumdaki dopamin düzeyinin **%80'den fazla bir azalma göstermesi gerektiği** saptanmıştır. Hastalığın pre-klinik döneminde ve başlangıcında, **iki kompansasyon mekanizması** etkinlik kazanır. Bunlardan biri presinaptik bir mekanizmadır ve dopamin düzeyinin % 30'luk bir azalma göstermesi üzerine etkinlik kazandığı kestirilmiştir; bu mekanizma dopaminerjik uçlarda **dopamin turnoveri'nin** artmasıdır. Bunun

göstergesi BOS'ta HVA/dopamin oranının yükselmesidir (HVA, homovanilik asid dopamin'in ana metabolitidir). İkinci mekanizma hastalık başladıktan ve striatal dopamin düzeyi daha fazla bir azalma gösterdikten sonra etkinlik kazanır; bu mekanizma striatumda postsinaptik dopamin **reseptör sıklığının artması**dır (upregulation); bunun sonucu postsinaptik membranda dopamine karşı supersensitivite gelişir. Bu bir denervasyon supersensitivitesi olayıdır. Tedavi edilmemiş Parkinson hastalarının striatumundan postmortem alınan nümuneler üzerinde radyoligand bağlama yöntemi ile yapılan incelemeler, dopamin D_2 reseptör sıklığının arttığını göstermiştir; levodopa tedavisi görenlerde ise azalma bulunmuştur. Postmortem incelemeler, Parkinson hastalarında nöron tahribinin ve buna bağlı striatal dopamin düzeyi azalmasının putamen'de nucleus caudatus'takinden daha fazla olduğunu göstermiştir. **Putamen**, motor korteks bölgesinden glutamerjik aferent yolak alır ve globus pallidus ve talamus üzerinden premotor ve motor kortekse polisinaptik **efferent yolak** gönderir. Bu durum nedeniyle putamen'in tahribi, ekstapiramidal motor bozuklukların oluşmasında önemli rol oynar. **N. caudatus** ise duyu ve asosiyasyon korteksinden **aferent** alır; bu nukleusun bozulması Parkinson hastalığının genellikle ilerlemiş döneminde ortaya çıkan kognitif ve motivasyonel davranış alanıyla ilgili davranış bozukluklarından sorumlu olabilir.

Striatumdaki dopamin reseptörleri D_1 ve D_2 tipindedir; bunların özelliklerine 54. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir. Levodopa ve diğer dopamin agonisti ilaçların anti-parkinson etkinliği, **esas itibariyle, postsinaptik D_2 reseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır.** Ancak aynı zamanda postsinaptik D_1 reseptörlerin aktive edilmesi, D_2 reseptörler üzerinden oluşan etkinliği güçlendirir. Gerek dopaminerjik sinir uçlarından salıverilen endojen dopamin ve gerekse ilaç olarak verilen levodopa'dan oluşan dopamin, hem D_1 ve hem de D_2 reseptörleri aktive eder. Sadece D_2 reseptörleri aktive eden **bromokriptin** ve diğer bazı agonistler, dopamin turnoverinin, azalmış olan dopaminerjik etkinliği telafi etmek için arttığı, hastalığın başlangıç döneminde etkili oldukları halde, ilerlemiş dönemde pek dopamin kalmadığı ve fasilitatör D_1 reseptörler yeterince aktive edilmediği için etki gösteremezler; ancak birlikte levodopa verilmesi bu durumu telafi eder.

Levodopa tedavisi esnasında meydana gelen, ilaca verilen cevaptaki fluktuasyonların, diskinezilerin ve psikotik reaksiyonların D_2 reseptörlerin sıklığındaki artma ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Levodopa tedavisine cevap vermeyen, ileri derecede nörolojik bozukluk gelişmiş Parkinson hastalarında ise D_2 reseptörlerin sayısının azalmış olduğu bildirilmiştir (Beaulieu, 1987).

İlaca ve toksik maddelere bağlı Parkinson sendromu ve çevresel toksinlerin olası rolü: Dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptik ilaçlar ve diğer bazı ilaçlar (flunarizin ve metoklopramid gibi) ve beyinde dopamin deplesyonu yapan rezerpin ve tetrabenazin gibi ilaçlar yüksek dozlarda reversibl iyatrojenik Parkinson sendromu (psödoparkinsonizm) belirtileri oluştururlar. Meperi-



Şekil 69.2. Striatumun beyin korteksi ile ilişkisi. striatumdan (**"input" nukleuslarından**) bazal gangliyonların **"output" nukleusları** olan g. pallidus'un internal segmentine ve s. nigra'nın pars reticulata'sına giden **direkt yolak** ve striatumdan g. pallidus'un eksternal segmenti aracılığı ile subtalamik nukleus'a giden **indirekt yolak**, "output" nukleusları ile talamus ve prefrontal korteks (premotor korteks ve süplemanter motor alan) arasındaki ilişkiler. Dolu oklar stimülan etkiyi ve boş oklar inhibitör etkiyi gösterir (Cote ve Crutcher, 1991'den yararlanılarak hazırlanmıştır).

din'in yüksek dozları ile de aynı durum olur. Psödoparkinsonizm'de genetik yatkınlık (soygeçmiş), cinsiyet (kadınlarda erkeklerden iki kez fazla bulunmuştur), premenopozal dönem ve estrojen tedavisi gibi risk faktörleri rol oynar.

A.B.D.'de "yapay heroin" üreten yeraltı laboratuvarlarında sentez edilip bağımlılara satılan meperidin-benzeri bir madde içinde çok az miktarda oluşan bir maddenin, o maddeyi kullananlarda idiyopatik Parkinson hastalığına çok benzeyen irreversibl bir sendrom oluşturduğu görülmüştür. Bu maddenin **MPTP** (N-metil4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin) olduğu saptanmıştır. MPTP bir prekürsördür ve s. nigra'daki nigrostriatal dopaminerjik nöronlar tarafından uptake ile hücre içine alınır ve orada MAO enzimi tarafıdan etkin nörotoksin olan 1-metil-4-fenil-piridinium iyonununa (**MPP+**'ye) dönüştürülür. Bu metabolit sözkonusu nöronları öldürür. Deney hayvanlarında MPP+'ye bağlı nöron yıkılması ve Parkinson belirtileri, non-selektif veya MAO B'ye selektif (selejilin gibi) MAO inhibitörleri ve dopamin uptake'i blokörü olan mazindol ve benztropin tarafından veya antioksidanlar (E vitamini gibi) tarafından önlenir. Bu olayın ortaya çıkması ile idiyopatik Parkinson hastalığı patojenezinde, halen bilinmeyen bir çevresel nörotoksin'in s. nigra'da zamanla birikmesinin rol oynayabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Ayrıca endojen dopamin'in s. nigra'da nöron içindeki MAO B tarafından oksidatif deaminasyonu sonucu meydana gelen **serbest oksijen radikallerinin** (oksiradikallerin) inaktivasyonunun bozulmasının veya aşırı miktarda oluşmasının da Parkinosn hastalığı gelişmesine katkısı olabileceği varsayım olarak ileri sürülmüştür. Çeşitli incelemeler Parkinsonlu hastaların s. nigra'sında oksiradikalleri nötralize eden enzim sistemlerinde bir eksiklik olduğunu göstermiştir. Bu varsayımdan hareketle başlangıç dönemindeki olgularda, MAO B tarafından dopamin'in oksidasyonunu azaltan selejilin ve serbest oksijen radikallerini inaktive eden **E vitamini** ilaç olarak Parkinson hastalığının tedavisinde tavsiye edilmektedir. Ancak, bu iki ilacın Parkinson hastalığındaki uzun süreli yararı konusunda A.B.D.'de ve Kanada'da yapılmakta olan etraflı bir deneme (DATATOP) E vitamininin Parkinson hastalığının gelişmesini yavaşlatmadığını ve selejilinin terapötik etkinliğini artırmadığını göstermiştir. (Parkinson Study Group, 1993).

Diğer beyin bölgelerindeki bozukluklar: Parkinson hastalarının beyninde nigrostriatal dopaminerjik sistemdeki bozuklukla birlikte dopamin veya katekolaminleri içermeyen vagus dorsal motor nukleusu ve kolinerjik bir yapı olan Meynert'in nukleus bazalis'inde de belirgin patolojik bozukluklar gözlemlenmiştir. Olasılıkla bu son bozukluğa bağlı olarak, ilerlemiş Parkinson olgularının yaklaşık 1/3'ünde demans gelişir. Talamus, nucleus ventralis intermedius thalami ve globus pallidus'taki patofizyolojik değişikliklere yukarıda kısaca değinilmiştir. Ayrıca bu hastalıkta ileri dönemde, bazı hastalarda ortaya çıkan disotonomiya'nın da non-dopaminerjik bir bölgedeki bozukluğa bağlı olduğu sanılmaktadır.

İlaçla Tedavi Yaklaşımının Esasları: Parkinson hastalığı tedavisinde ilaçlar belirli bir sıraya göre uygulanırlar. Kural olarak hastalık belirtilerinin günlük yaşamı pek bozmadığı **erken dönemde**, ilaçla tedaviye gerek yoktur. **Biraz daha ilerlemiş olgularda** önce selejilin, antikolinerjik ilaçlar veya amantadin denenmelidir. Amaantadin ayrıca L-DOPA'un yol açtığı diskinezilerin tadavisinde de yararlıdır. Hasta gençse ve/veya tremorlar belirgin ise antikolinerjik ilaçlar amantadin'e tercih edilir. Yaşlı hastalıklarda santral (unutkanlık) ve periferik yan etkileri nedeniyle antikolinerjikler tercih edilmez. **Hastalık ilerlemiş** ve adı geçen iki ilaçla hasta rehabilite edilemiyorsa, levodopa+dopa dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonuna geçilir. Bununla birlikte MAO B inhibitörü selejilin ve dopamin agonistleri (bromokriptin, lizurid, pergolid gibi) ileri dönem komplikasyonlrrını azaltmak için kullanılır. KOMT inhibitörü tolkapon L-DOPA'nın etkili süresini uzatmak gerektiğinde verilir.

İlaç dozunu saptarken **belirtilerin tümüyle geçirilmesi değil,** fakat hastanın günlük uğraşlarını yapacak hale getirilmesi ve böylece dozun minimal düzeyde tutulması hedeflenir. Levodopa ile birlikte, dozun minimal düzeyde tutulması için amantadin, selejilin, antikolinerjikler ve bromokriptin veya lizurid verilebilir. Levodopaya cevap vermeyen veya cevapta fluktuasyon meydana gelen hastalarda tek başına veya yardımcı ilaçlarla birlikte dopamin agonistleri verilebilir.

I. PARKİNSON HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Sınıflandırma: Anti-parkinson ilaçlar temel etki mekanizmalarına göre 3 gruba ayrılırlar. (i) Dopaminerjik etkinliği artıran ilaçlar, (ii) Santral etkili antikolinerjik ilaçlar ve (iii) Diğer ilaçlar.

1. DOPAMİNERJİK ETKİNLİĞİ ARTIRAN İLAÇLAR

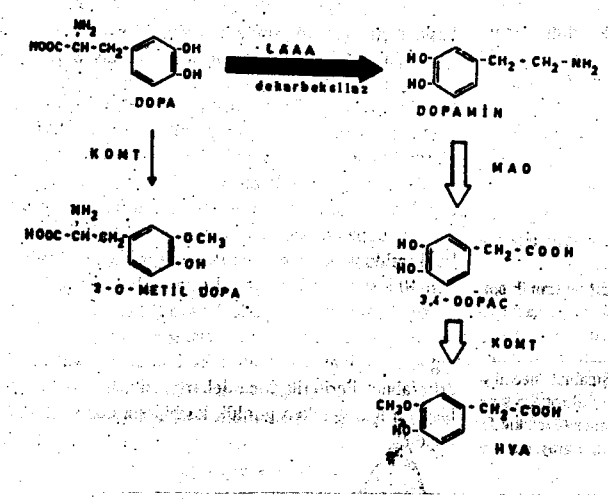
Levodopa

Levodopa (L-dihidroksifenilalanin), Parkinson hastalarındaki postmortem incelemelerde bazal gagliyonlardaki dopamin düzeyinin düşüklüğünün saptanması üzerine 1960'ların başında beyinde dopamin düzeyini yükseltmek amacıyla tedaviye sokulmuş bir ilaçtır. Katekolamin sentez zincirinde, dopamin'in prekürsörüdür. Dopamin dolaşımdan beyne nüfuz edemediği halde, levodopa **kan-beyin engelini aşar** ve bazal gangliyonlardaki dopaminerjik sinir uçları tarafından uptake yapılır. Orada **aromatik L-amino asid dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz)** enzimi tarafından dopamin'e çevrilir. Bu enzim başta barsak çeperi, karaciğer, böbrekler ve dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik sinir uçları olmak üzere vücutta oldukça yaygın bulunduğundan levodopa dokularda çabuk dekarboksile olarak çeşitli yerlerde dopamin'e dönüşür. Aynı enzim büyük bir olasılıkla beyin kapilerlerinin endotel hücrelerinde de bulunur. Levodopa, Parkinson hastalığı tedavisinde halen kullanılan ilaçlar arasında terapötik değeri en yüksek olan ilaçtır. Hastalığın doğal ilerlemesini durduramaz; sadece palyatif bir etkinlik gösterir. Hastalığın başlangıcında belirtilerin hafif olduğu veya diğer ilaçlarla kontrol altına alınabildiği erken dönemde kullanılması tavsiye edilmez. Levodopaya başlayan hastaların başlangıçta yaklaşık 1/3'ü bu ilaca iyi cevap verir; yaklaşık aynı orandaki olgularda daha az, fakat yeterli bir düzelme olur; ancak, cevap veren olgularda levodopanın terapötik etkinliği 2-10 yıllık bir uygulamadan sonra azalma gösterir ve zamanla kaybolur. Olguların geri kalan yaklaşık % 30-35'inde yeterli cevap alınmaz veya hasta ilaca dayançsızlık gösterir.

Farmakokinetiği: Levodopa ağız yolundan alınır. Mide-barsak kanalından tam ve hızlı bir şekilde absorbe edilir. Besinle birlikte alındığında absorpsiyonu gecikir ve biyoyararlanımı azalabilir. Bu olay besin içindeki proteinlerin sindirimi ile barsakta açığa çıkan amino asidlerin, kendilerini lumenden submukozadaki kapilerlere aktaran aktif transport mekanizmasına karşı levodopa ile yarışmasına bağlıdır. Bu etkileşmenin pratik önemi fazla değildir. Levodopa barsak çeperi ve karaciğerden geçişi sırasında dopamine dönüştürülür ve sistemik dolaşıma geçebilen miktarın büyük bir kısmı periferdeki noradrenerjik (sempatik) sinir uçları tarafından alınır. Bundan dolayı uygulanan dozun ancak **çok az bir kısmı (% 1-3'ü) kan-beyin engelini aşıp beyne nüfuz etmek ve santral etki yapmak olanağını bulur;** dopa dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte verildiğinde beyine geçen fraksiyon artar (% 5-10'a çıkar). Sözkonusu durum nedeniyle levodopa yüksek miktarda kullanılır; santral (terapötik) etkisi, muhtemelen periferik kaybolma yerlerinin doymasından sonra belirgin hale gelebildiğinden, haftalarca, hatta aylarca süren tedaviden sonra belirir. **Dopa dekarboksilaz inhibitörü bir ilaç ile birlikte kullanıldığında,** beyine geçen fraksiyon arttığından, daha ufak dozu ile etki yapabilir ve terapötik etkinliği daha çabuk başlar. Levodopadan noradrenerjik sinir uçlarında oluşan dopamin'in, dopamin-β-hidroksilaz tarafından noradrenalin'e dönüştürülmesi yavaş olur; fazla levodopa verildiğinde dopamin bu sinir uçlarında birikir ve **noradrenalin veziküllerinden bu amini kovar.** Bu nedenle, levodopa verildiğinde dopaminerjik sinir uçlarında dopamin miktarı arttığı halde, noradrenerjik uçlarda noradrenalin düzeyi artmaz, aksine azalabilir. Bu durum periferde sempatik adrenerjik (noradrenerjik) aşırımı zayıflatır.

Dopamin, monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferaz (KOMT) enzimlerinin etkisi altında, başta homovanilik asid (HVA, 3-metoksi-4-hidroksifenilasetik asid) olmak üzere çeşitli fenilkarboksilik asid türevlerine dönüşür. HVA, idrardaki levodopa metabolitlerinin % 40'ını teşkil eder. Az miktarda vanililmandelik asid (VMA) de meydana gelir. Levodopanın vücutta biyotransformasyonu sonucu oluşan metabolitlerin sayısı 30 kadardır. Bunlardan bir kısmı etkin bileşiklerdir ve toksik tesirlerin bazılarından sorumlu olabilirler. Levodopanın metabolitleri, özellikle kalevi ortamda, idrarda kırmızı-kahverengi renklenme yaparlar.

Kullanılışı: Levodopa, Parkinson hastalığında isteğe bağlı hareketlerde mevcut kısıtlılığı (akineziyi ve bradikineziyi) ve çizgili kas rijiditesini belirgin şekilde düzeltir; hastanın mobilitesini artırır ve onu günlük işlerini yapa-



Şekil 69.3. Levodopanın dopamin'e dönüşümü ve başlıca metabolitlerinin oluşumu (noradrenerjik sinir uçlarında dopamin noradrenalin'e dönüştürülür, bu özel durum burada gösterilmemiştir). Şemada belirtilen metabolik yolaklar dopaminerjik sinir uçları ile ekstranöronal yapılar için geçerlidir.

bilir duruma getirir. Tremor ise bu ilaç tarafından güç ve geç düzeltilir. Kişiler arasında ilacın terapötik tesirine karşı duyarlık yönünden büyük fark vardır ve ilacın dozu hastanın gereksinmesine göre bireyselleştirilmelidir. Daha önce değinildiği gibi, tedavinin başlangıç yıllarında levodopa hastaların yaklaşık ancak % 70 kadarında yeterli derecede düzelme oluşturur. Levodopanın yan tesirleri nedeniyle, doz hastalık belirtilerini tamamiyle düzeltecek düzeye kadar genellikle çıkarılmaz; bundan dolayı levodopa ile birlikte ona yardımcı olarak bromokriptin ve benzeri ilaçları, selejilini veya antikolinerjik ilaçları vermek gerekebilir. İlaca bağlı istek-dışı hareketlerin (**diskinezi**'nin) ortaya çıkması dozun daha artırılmaması gerektiğini haber veren iyi bir göstergedir. Diskinezi tedavinin ileri döneminde ortaya çıkar.

Levodopa ile yıllarca devamlı tedavi gören hastalarda yapılan incelemeler, tedavinin **ilk iki yılında ilacın etkinliğinin güçlü olduğunu**, daha sonra terapötik etkinliğin giderek azaldığını ve 3-5 yıllık uygulama sonunda kaybolduğunu ve hastalık belirtilerinin geri döndüğünü göstermektedir. Bu durum esas olarak, progresif nitelikte olan hastalığın altında yatan patolojik bozukluğun (dopaminerjik nöron yıkımının) zamanla ilerlemesine ve nigrostriatal nöronların tümünün veya tüme yakın bir kısmının kaybolmasına bağlıdır; ayrıca, agonist ilacın uzun süre etkisi altında striatumdaki postsinaptik D_2 reseptör sayısının azalmasına ve belki de sinir ucundan dopaminle birlikte salıverilen fasilitatör ya da trofik nitelikli bir ko-mediyatörün ortadan kalkmasına bağlıdır. Striatumda dopaminerjik sinir uçlarının tümüyle kaybolması, levodopanın dopamine dönüşmesini de olanaksız hale getirir.

Parkinson hastalığı tedavisinde **tek başına artık nadiren kullanılır**. Türkiye'de sadece levodopa içeren preparat artık üretilmemektedir. Aşağıdaki kombine preparatları şeklinde kullanılır. Tek başına kullanıldığı zaman, yemek sırasında alınan bölünmüş dozlar halinde günde 125-500 mg ile başlanır ve doz alınan yanıta göre 4-6 g'a kadar artırılırdı.

Levodopa ve diğer dopaminerjik agonist ilaçlar, çeşitli ilaçların (başta nöroleptikler olmak üzere) yaptığı ekstrapiramidal bozuklukların ya da parkinsonizmin tedavisinde **kullanılmazlar.** Bu durumlarda, ikinci gruptaki santral antikolinerjik ilaçlar parenteral ve duruma göre ağızdan kullanılır.

Levodopa, Parkinson hastalığı dışında, **akut ve kronik portasistemik (hepatik) ensefalopati** olgularında komaya kadar gidebilen bilinç bulanıklığı ile diğer mental belirtileri ve kardiyovasküler komplikasyonları düzeltmek için kullanılır. Sözkonusu durumda, karaciğerin yeterli derecede çalışmaması nedeniyle, besinsel kaynaklı amino asidlerin barsakta mikroflora tarafından dekarboksilasyonu sonucu oluşan aminler (özellikle feniletilaminler) oksidatif deaminasyonla yıkıma uğrayamazlar. Ayrıca amino asidler karaciğerde proteine dönüştürülmek suretiyle tutulamazlar. Dolaşan kanda düzeyi yükselen aminlerin ve amino asidlerin, β-hidroksilasyon sonucu, periferik sempatik sinir uçlarında noradrenalin'in ve beyindeki dopaminerjik sinir uçlarında dopamin'in yerini alan yalancı nöromediyatörlere (bak. 54. Konu) dönüştükleri ileri sürülmüştür. Hastalık belirtilerinden bu olayların sorumlu olduğu sanılmaktadır. Levodopa tedavisinin, mental bozukluğu beyinde dopamin düzeyini yükseltmek suretiyle düzelttiği sanılmaktadır. Bu ilaç komalı hastalarda mide kateteri ile mideye veya enema şeklinde rektuma, günde 2-5 g dozunda uygulanır. Aynı amaçla bromokriptin'in de yararlı olduğu bildirilmiştir. Söz konusu tedavi yaklaşımının hepatik ensefalopatilerdeki etkinliği tartışmalıdır.

Kombine levodopa müstahzarları: Levodopanın, periferde yıkılmasını azaltmak ve böylece SSS'ne daha yüksek oranda girmesini sağlamak için, kan-beyin engelini aşamayan ve periferik adrenerjik sinir uçları ile karaciğer ve diğer yerlerde bulunan aromatik L-amino asid dekarboksilaz (dopa-dekarboksilaz) enzimini inhibe eden **karbidopa** (alfa-metildopa hidrazin) ve **benserazid** adlı ilaçlar levodopa ile birlikte kombine müstahzar halinde kullanılmaktadır. Böyle bir kombinasyon, levodopanın terapötik etkisinin birkaç gün içinde ve mutad dozunun 1/4'ünü kullanarak oluşturulmasına ve ayrıca periferik yan tesirlerinin ortadan kalkmasına olanak verir. Böylece, dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte kullanıldığında levodopa dozu % 75 oranında azaltılabilir.

Antihipertansif bir ilaç olan **metildopa** hem periferde ve hem de SSS'de levodopanın dekarboksilasyonunu önler. Ufak dozlarda verilirse (günde 2-4 kez 125-250 mg). esas itibariyle sadece periferdeki dekarboksilasyonu önler. Levodopanın günlük dozunu bu ilaç ile beraber verildiğinde yarıyarıya azaltmak mümkün olabilir. Böyle bir kombinasyon özellikle hipertansiyonlu hastalarda tavsiye edilir.

Dört kısım levodopa 1 kısım benzerazidden oluşan kombinasyona **ko-beneldopa** adı verilir. Hafif olgularda başlangıçta ağızdan günde 3-4 kez 50 mg/12.5 mg verilir; ağır olgularda başlangıç dozu günde 3 kez 100 mg/25 mg'dır. Hafta bir veya iki kez her seferinde günlük doz 100 mg /25 mg artırılır.Mutad günlük idame dozu 400 mg/100 mg ile 800 mg/200 mg arasındadır. Yaşlılarda başlangıç dozu günde 1 veya 2 kez 50 mg/12.5 mg'dır. 3 veya 4 günde bir, günlük doz 50 mg/12.5 mg artırılarak alınan yanıta göre optimal düzeye çıkarılır.

Levodopanın karbidopa ile olan kombinasyonuna **ko-kareldopa** adı verilir. Türkiye'de pazarlanan müstahzarı 10 kısım levodopa ve 1 kısım karbidopa içerir. Başlangıç dozu ağızdan günde 1 veya 2 kez 125 mg /12.5 mg'dır; günlük doz her gün veya gün aşırı 125 mg/12.5 mg artırılarak alınan yanıta göre 800 mg/80 mg'a kadar artırılabilir. Periferik dopa dekarboksilazın tam bir inhibisyonu için gereken günlük karbidopa dozu 70 - 100 mg'dır.

Yan tesirleri: Levodopa yeterli dozda kullanıldığında yan tesirleri nisbeten fazla olan bir ilaçtır. Yan tesirlerin bir kısmı ilacın periferik etkilerine, diğerleri ise santral etkilerine bağlıdır. Başlıca yan tesirler şunlardır:

1. Gastrointestinal bozukluk: Bulantı, kusma ve iştahsızlık en sık görülen yan tesirlerdir. Özellikle tedavinin başlangıcında belirirler. İlk iki yan tesir, kısmen **mide tahrişi**ne bağlıdır; bunları önlemek için ilacın yemeklerden sonra verilmesi tavsiye edilir. Levodopa'dan oluşan dopamin'in **chemoreceptor trigger zone**'u stimüle etmesi de bulantı ve kusma oluşmasına katkıda bulunur. Nitekim, ilaç, i.v. yoldan verildiğinde de emetik etki oluşturabilir. Anılan bölgede kümelenmiş ve kusma oluşması ile ilgili olan nöronlar dopaminerjik reseptör içerdiklerinden dopamin agonisti diğer ilaçlar verildiğinde de sözkonusu yan tesir ortaya çıkar. Dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte verildiğinde levodopanın kusturucu etkisi azalır. Kan-beyin engelini aşamayan bir dopamin antagonisti olan **domperidon,** bulantı-kusmayı önlemek için kullanılabilir (bak. 98. Konu).

2. Kardiyovasküler yan tesirler: Kardiyovasküler yan tesirlerin en sık görüleni ortostatik hipotansiyondur. Tedavinin başlangıcında olguların yaklaşık % 30'unda ortaya çıkar. Bu etkiye karşı zamanla kısmi tolerans geliştiğinden hafifler. Mekanizması kesinlikle bilinmemektedir. Dopamin'in bazı damar yataklarında kendine özgü dopaminerjik reseptörleri aktive ederek yaptığı vazodilatasyonun, adrenerjik sinir uçlarını etkileyerek noradrenalin salıverilmesini inhibe etmesinin ve bu sinir uçlarında kısmen noradrenalin'in yerini almasının hipotansiyon oluşmasında katkısı bulunabilir. Santral kaynaklı hipotansif etki de rol oynayabilir. Levodopa yüksek dozda verildiğinde veya MAO inhibitörleri ile ya da sempatomimetik ilaçlarla birlikte verildiğinde hipertansiyona da neden olabilir.

Levodopa olguların nisbeten az bir kısmında kalpte **aritmiler** oluşturabilir; bunlar daha ziyade taşikardi ve ventriküler ektopik atışlar şeklindedir. Nadiren atriyum fibrilasyonu oluşabilir. Aritmiler levodopadan oluşan dopamin'in ve **beta-mimetik etkili metabolitler**in kalbi stimüle etmesine bağlıdır. Beta-reseptör blokörü ilaçlarla önlenebilirler. Koroner kalp hastalığı olan hastalarda ciddi sorun oluşturabilirler. Birlikte dekarboksilaz inhibitörlerinin verilmesi aritmi oluşumunu önleyebilir. Kalp hastalığı bulunan olgularda levodopa tedavisinin yarar/zarar oranı olguların durumuna göre değerlendirilmelidir.

3. İstek-dışı anormal hareketler (diskineziler): Genellikle tedavinin düzeltici etkisinin belirdiği bir sırada, en az iki aylık bir tedaviden sonra ortaya çıkarlar. Ekseriya başçak, el ve dil-yüz-ağız kaslarında görülürler. Nadiren gövde kaslarında meydana gelirler. Diskinezilere göre, balizmus, atetoz, distoni, myoklonus ve tikler gibi olduk-ça çeşitli şekillerde ortaya çıkarlar. Hastada bunlardan biri veya birkaçı meydana gelir. En çok **koreiform diskinezi** şeklinde olurlar. Diskinezilerin levodopa tedavisi gören olguların % 40-80'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Diskineziler doza-bağımlıdır; dozun azaltılması diskinezinin hafiflemesine neden olur; fakat aynı zamanda Parkinson belirtilerinin tekrar ortaya çıkmasına da yol açar. Dekarboksilaz inhibitörleri, bu yan tesiri azaltmazlar; beyinde daha fazla dopamin oluşmasına neden olduklarından aksine artırabilirler. Diskinezi yapıcı etkiye duyarlık bakımından bireyler arasında fazla değişkenlik vardır. Kore tedavisinde kullanılan ilaçlara (s. 1100) iyi cevap vermezler. Myoklonus şeklindeki diskineziler serotonin antagonisti metizerjidle ortadan kaldırılabilir.

Levodopa'nın yaptığı diskinezinin mekanizması kesinlikle belli değildir. Tedavi sırasında striatumdaki dopaminerjik reseptörlerde denervasyon aşırı-duyarlığına benzer bir durum oluşmasının diskineziden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

4. Yanıttaki dalgalanmalar: Tedavinin genellikle ilk yılından sonra ortaya çıkan doz-sonu akinezisi ve on-off olayı şeklinde olur. Tedavinin 5'inci yılında olguların yaklaşık % 50'sinde ortaya çıktıkları bildirilmiştir. Bu iki yan tesir aynı hastada oluşabilir. **Doz-sonu akinezisi,** ikinci olaya göre daha erken başlar ve daha sık görülür. Bu yan tesir ilaç dozunun plazmada oluşturduğu konsantrasyon profiline uygun olarak öngörülebilir bir şekilde ortaya çıkar. Her bir levodopa dozunun etkinlik süresinin (3-4 saat) sonuna doğru, ilacın plazma düzeyinin düşme döneminde düzenli bir şekilde, hastalık belirtilerinin (rijidite, tremor ve akinezi gibi) geri dönmesinden ibarettir. Hastalık ilerledikçe, her bir dozdan sonra daha erken ortaya çıkar. **Önlenilmesi için,** levodopanın daha küçük dozda ve daha kısa intervallerle verilmesi yoluna gidilebilir.

On-off (aç-kapa) olayı her gün genellikle belirsiz zamanlarda bir veya birkaç kez veya daha seyrek olarak birkaç günde bir, tedavinin sürdürülmesine rağmen ilacın etkinliğinin kısa bir süre için (birkaç dakikadan bir kaç saate kadar) hemen kaybolması ile kendini gösterir. Ne zaman ortaya çıkacağı genellikle öngörülemez. Bazen plazmadaki ilaç düzeyinin düşme döneminde olur. Levodopa ile birlikte karbidopa veya benzeri bir enzim inhibitörü kullanıldığında daha seyrek ortaya çıkar. Aynı şekilde bromokriptin gibi direkt dopaminerjik etkili ve etki süresi uzun olan ilaçlarla tedavi sırasında da seyrek oluşur. **On-off olayının önlenilmesi için,** levodopa dozunun azaltılıp doz aralığının kısaltılması, ilacın bir süre kesilmesi (ilaç tatili), levodopa'nın enzim inhibitörleri ile birlikte kullanılması, tedaviye yardımcı olarak

amantadin, antikolinerjik ilaçlar, selejilin veya bromokriptinin ilave edilmesi gibi önlemlere başvurulabilir. Düşük protein diyeti uygulanması, bazen yararlı olabilir; böyle bir uygulama barsaktan levodopa absorpsiyonunu artırabilir. On-off olayının nedenlerinden biri tedavi sırasında, hastalığın doğal seyri sonucu striatumdaki sağlam sinir uçlarının daha da azalması ve böylece striatumun levodopa ve dopamin tutma ve depolama kapasitesinin ileri derecede kısıtlanması olabilir. Bunun sonucu ilacın etki süresi kısalır ve striatumda ondan oluşan dopamin'in düzeyi geniş flüktüasyon gösterir. Reseptör desensitizasyonu da bu olayda rol oynayabilir. **Yavaş salıveren levodopa preparatları, levodopanın i.v. infüzyonu ve apomorfinin ciltaltı injeksiyonu** "off" dönemini hafifletir. On-off olayına benzeyen ve nadir görülen bir olay **akinezia paradoksika (geçici "donma")** olayıdır; mekanizması belli değildir.

5. Psişik tesirler: Levodopa uykusuzluk, öfori ve mani gibi psişik stimülasyon belirtileri oluşturabilir. Mani veya hipomani levodopa alanların % 12'ye kadar varabilen bir kısmında gelişir. Halüsinasyonlar, paranoid davranış, anksiyete hali ve kabus gibi psikotoksik belirtilere de neden olabilir. Seksüel arzuyu artırabilir; hiperseksüalite durumu oluşturabilir. Bu tesirlerin ilacın mezolimbik dopamin sistemini etkilemesine bağlı olması muhtemeldir. Bu yan tesirler striatal dopamin reseptörlerine daha az afinite gösteren dopamin antagonistleri olan klozapin, olanzapin, ketayapin ve risperidon gibi **nöroleptik ilaçlarla** azaltılabilir. Levodopa'nın demans oluşturduğu ileri sürülmüşse de bunun ilaca değil, yaşlanmaya ve hastalığın ilerlemesine bağlı olduğuna inanılmaktadır.

6. Diğer yan tesirler: Levodopa tedavisi sırasında ciltte geçici flushing (sıcak basması) sık görülür; cildteki geçici vazodilatasyona bağlıdır. Seyrek olarak midriyazis yapabilir; kişide dar-açılı glokom varsa glokom krizine neden olabilir. Diğer nadir yan tesirler arasında Coombs testinin pozitifleşmesi, salya ve diğer dış salgıların ve idrarın kahverengine dönmesi, serum üre azotunun, transaminazlarının, alkalin fosfatazının ve bilirubin düzeyinin yükselmesi bulunur.

Kontrindikasyonlar: Levopodanın başlıca kontrindikasyonları psikozlar, dar-açılı glokom, aktif peptik ülser ve maliyn melanoma veya teşhis konulmamış şüpheli cilt lezyonlarıdır. Kalp hastalıkları nisbi bir kontrindikasyondur. Aktif ülserlide kanama yapabilir. Levodopa melanin'in prekürsörü olduğu için maliyn melanomu aktive edebilir.

Etkileşmeler: Levodopa birçok ilaçla etkileşme gösterir. **Piridoksin,** levodopanın periferde dekarboksilasyonunu artırarak santral etkisini azaltır (levodopayı dekarboksile eden enzim piridoksin'e bağımlıdır). Bundan dolayı ilaç, piridoksin içeren mültivitamin müstahzarları ile birlikte kullanılmamalıdır. Levodopa ile birlikte dekarboksilaz inhibitörü içeren kombine müstahzarların etkinliği piridoksin tarafından azaltılmaz. **MAO inhibitörleri** ile birlikte alındığında hipertansif kriz ve hiperpireksi oluşturabilir. Antihipertansif bir ilaç olan **metildopa,** levodopanın terapötik etkilerini potansiyalize edebildiği gibi yan tesirlerini de artırır. **Rezerpin** ve dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçlar olan **nöroleptikler,** levodopa'nın santral etkilerini antagonize ederler, hastalık belirtilerinin yeniden ortaya çıkmasına neden olurlar. **Antikolinerjik ilaçlar,** midenin boşalmasını geciktirdiklerinden levodopanın barsaktan absorpsiyonunu geciktirirler ve biyoyararlanımını azaltabilirler. Hastaya i.v. infüzyonla amino asid yüklendiğinde, beyin kapilerlerinin çeperindeki amino asid transport sistemine karşı yarışma nedeniyle levodopanın beyine girişinin azaldığı gösterilmiştir.

Bromokriptin mezilat: Bromokriptin, ergot alkaloidlerinin ergotoksin fraksiyonu içinde bulunan ergokriptin'in bromlu yarı-sentetik türevidir. Dopamin D_2 reseptörlerini aktive etmek suretiyle güçlü dopaminerjik etki yapar. Hipofiz ön lobundan prolaktin salgısını inhibe ettiğinden hiperprolaktinemiye bağlı galaktore ve amenore olgularının tedavisi için çıkarılmıştır; bu indikasyonda daha küçük dozda kullanılır. Bromokriptin'in endokrin bozukluklardaki kullanılışına 3. Ciltte değinilmiştir. Bromokriptinin D_1 resöptörler üzerinde nisbeten zayıf antagonistik etkisi vardır.

Bromokriptin, levodopanın kontrindike olduğu hastalarda ve bu ilaca cevap vermeyen veya dayanç gösteremeyen hastalarda **levodopanın alternatifi olarak tek başına** kullanılır. Ayrıca levodopa, levodopa + karbidopa veya levodopa + benserazid tedavisi gören, fakat terapötik cevapta flüktüasyon oluşan hastalarda bu ilaçlarla **kombine olarak** kullanılır. Bromokriptin'in, tek başına kullanıldığı **hastaların yaklaşık yarısında,** yeterli terapötik etki oluşturduğu bildirilmiştir; geri kalan olgularda maksimum dozda bile yeterli etkinlik göstermemiş veya ciddi yan tesirler oluşturduğu için dozu etkin düzeye çıkarılamamıştır. Tek başına kullanılan bromokriptine cevap vermemenin önemli bir nedeni hastalığın ilerlemiş olmasıdır. Bromokriptin'in anti-parkinson etkinliği kısmen, sinir ucundan salıverilen dopamin'in etkinliğini artırmak suretiyle olur veya bromokriptin sadece D_2 reseptörleri aktive ettiğinden, etkisini tam olarak yapabilmesi için dopaminle D_1 reseptörlerin de aktive edilmesi gerekir. Bu nedenle; ilerlemiş olgularda striatal dopamin düzeyinin ileri derecede azalmış olması tek başına verilen bromokriptin'in etkinliğini önler.

Levodopa almakta olan hastalara, bromokriptin verileceği zaman, levodopa dozu giderek düşürülür. Amantadin veya antikolinerjik ilaçlarla kombine edilecekse onların dozunun azaltılması gerekmez.

Bromokriptin, mide-barsak kanalından kısmen absorbe edilir; karaciğerden ilk geçişte önemli ölçüde inaktive edilir. Ağızdan alındığında sistemik biyoyararlanımı yaklaşık % 30'dur. Eliminasyon yarılanma ömrü 3 saat kadardır. Etki süresi levodopanınkinden daha uzun ise de genelde kısa sayılır; bu nedenle yavaş-salıveren kapsül şekli yapılmıştır.

Bromokriptin ağızdan başlangıçta ufak dozda, günde 2 kez 1.25 mg (yarım tablet) verilir. Günlük doz 2-4 haftada bir 1.25-2.5 mg artırılır. Bazı hastalarda günlük dozun 30-40 mg'a çıkarılması gerekir. Bazen bu doz düzeyinde bile yeterli cevap alınmayabilir. Cevap veren hastalarda levodopa kadar etkili bulunmuştur. Levodopanın yaptığı on-off olayını düzeltmek için ona ilave edilecekse her iki ilacın da dozunun düşük tutulması mümkün olabilir.

En sık görülen **yan tesirleri** ortostatik hipotansiyon, eritromelalji, bulantı ve kusma, psikotomimetik belirtiler (halüsinasyonlar ve delüzyonlar gibi), diskinezi ve kalpte ritm bozuklukları dır. Emetik ve hipotansif etkisi tedavinin ilk günlerinde belirgindir ve zamanla bunlara karşı tolerans gelişir. Bu iki yan etki diğer dopaminerjik agonist ilaçlarla da görülür. Başağrısı, burunda konjestiyon, karın ağrısı, görme bulanıklığı ve parmaklarda vazospazm yapabilir. Bromokriptinin yaptığı bu yan tesirler levodopanınkilere benzer; ancak genellikle daha sık ve daha belirgin olur. Nadiren ilk-doz senkopuna benzeyen bir reaksiyona neden olur. Bu nedenle ilk dozun 1.25 mg olması ve alan hastanın bir süre yatması tavsiye edilebilir. Bu aşırı duyarlık ilaca devam edildiğinde çabuk kaybolur. Hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Angina pektorisli, myokard infarktusu geçirmiş veya psikoz öyküsü olan olgularda kullanılmamalıdır.

Lizurid: Yarı-sentetik bir ergot türevidir; hidrojen maleat tuzu şeklinde kullanılır. Postsinaptik D_2 reseptörleri güçlü bir şekilde aktive eder; gerçekte parsiyel agonisttir. Önceden rezerpin veya α-metil-p-tirozin verilerek beyinde dopamin deplesyonu yapılmış deney hayvanlarında dopaminerjik agonist etkinliğini korur; halbuki bu durumda bromokriptinin etkinliği azalır. D_1 reseptörleri daha zayıf bir şekilde etkiler. Ayrıca serotonin 5-HT_1 ve 5-HT_2 reseptörlerini de aktive eder. Yerine göre ve pre-veya postsinaptik reseptörlerin daha ziyade stimüle edilmesine göre, serotonin agonisti veya antagonisti etkinlik gösterir.

Mide-barsak kanalından tam olarak absorbe edilir; fakat karaciğerden ilk geçişte önemli ve değişken ölçüde yıkılır. Bu nedenle sistemik biyoyararlanımı % 10-22 kadardır. Karaciğerde metabolize edilmek ve kısmen safraya itrah edilmek suretiyle elimine edilir; yarılanma ömrü yaklaşık 8 saattir.

Parkinson hastalığı tedavisinde tek başına veya çoğu zaman levodopa ile birlikte kullanılır. Başlangıç dozu günde 0.2 mg'dır. Günlük doz 0.2 mg'lık ilaveler ile 5 mg'a kadar artırılabilir.Bu doz bölünerek genellikle 2-3 kezde verilir. Suda çözünmesi nedeniyle i.v. veya s.k. infüzyon şeklinde de verilebilir. Aynı doz düzeyinde hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılabilir. Yan tesirleri bromokriptininkilere benzer. Yan tesir insidensi nisbeten yüksektir. Dopaminerjik nitelikteki yan tesirleri haloperidol veya sulpirid ile antagonize edilebilir. Hipofiz tümöründe ve gebelikte kontrindikedir. Süte plazmadakinin % 10'una eşit bir konsantrasyon yapacak kadar geçer; emziren annelere verilmemelidir.

Diğer ergot türevleri (ergolinler) ve sentetik dopaminerjik ilaçlar: Güçlü anti-parkinson etkili yarı-sentetik ergot türevleri içinde en fazla incelenenlerden biri, bazı ülkelerde son zamanlarda pazarlanan **pergolid mezilat**'tır. D_2 reseptörlerden başka D_1 reseptörleri de aktive eder. Gravimetrik etki gücü bromokriptin'e göre 10-1000 kez fazladır ve daha uzun etkilidir. Ancak terapötik etkinliği levodopanınkinden düşüktür. Yan tesirleri onunkine benzer. Onun kadar fazla denenmemiştir; ona göre bir üstünlüğü olup olmadığı belli değildir. Başlangıçta ağızdan günde 0.05 mg verilir; günlük doz iki günde bir basamaklı bir biçimde artırılarak mutad doz olan 1.5-3 mg'a çıkarılır.

Diğer bir ergolin türü ilaç **kabergolin**'dir. Levodopa kombinasyonuna ek olarak Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılır. Başlangıçta günde 1 mg verilir; sonra 7-15 günde bir 0.5-1 mg artırılarak günde 6 mg'a kadar çıkartılabilir. Endokrinolojide hiperprolaktineminin tedavisinde de kullanılır. Sentetik dopamin D_2 agonisti olan **ropinirol** Parkinson hastalığı tedavisinde hafif olgularda tek başına ve sonra levodopa kombinasyonuna ek olarak küçük dozla başlanarak ağızdan günde 3-9 mg verilir. Bulantı-kusma, uyuşukluk, hipotansiyon, halisinasyonlar ve diskinezi gibi sınıfa özgü dopaminerjik yan tesirlerden başka somnolansa ve birden uykuya dalmaya neden olabilir. **Pramipeksol,** ilerlemiş Parkinson olgularında levodopa kombinasyonuna ek olarak kullanılır. Yan tesirleri bakımından ropirinola benzer.

Bütün bu dopaminerjik agonist ilaçlarla **tedaviye küçük dozla başlanır,** en az 1 haftalık aralarla doz alınan yanıta göre giderek artırılır. **Tedavi kesileceği,** zaman doz en az bir hafta boyunca azaltılarak kesilmeli, **birden kesilmemelidir.**

Amantadin: Amantadin, influenza A virusunun çeşitli suşlarına karşı profilaktik olarak salgın zamanlarında kullanılmak üzere çıkartılmış ve anti-parkinson etkisi olduğu tesadüfen bulunmuş 1-aminoadamantan türevi bir antiviral ilaçtır. Dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salıverilmesini artırmak ve re-uptake'ini azaltmak suretiyle etki yapar. Levodopa'ya göre **zayıf etkili,** fakat

antikolinerjik ilaçlardan biraz daha fazla etkilidir. Glutamat NMDA reseptörleri üzerinde kompetitif-olmayan antagonist etki yapar; bu etkisinin de anti-parkinson etkinliğine ve özellikle diskinezileri azaltıcı tesirine katkısının olabileceği ileri sürülmüştür.

Ağız yolundan günde 2 kez 100 mg dozunda alındığında, hastalığın belirtilerinde 48-72 saat gibi görece kısa bir süre içinde hafif, fakat yeterli bir iyileşme yapar. İlacın terapötik etkisine karşı 1-3 ay süren uygulama sırasında tolerans geliştiği gözlenmiştir. Amantadin tek başına kullanılmaz, levodopa veya antikolinerjik ilaçlarla birlikte kullanılır. Günlük dozu 300 mg'a kadar artırılabilir.

Yan tesirleri genellikle hafiftir ve seyrek görülür. Bunlara 34. Konuda değinilmiştir. Parkinson hastalığı tedavisinde olduğu gibi uzun süre kullanılması sırasında, seyrek olarak, periferik ödem, konjestif kalp yetmezliği ve livedo reticularis oluşturabilir.

Diğer dopamin agonistleri : Bunlar piribedil ve apomorfin'dir ve Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2159). **Apomorfin,** güçlü bir dopamin D_1 ve D_2 reseptör stimülanı olmasına karşın, yüksek dozda sıklıkla emezis yapması nedeniyle Parkinson hastalığında çok özel durumlarda uzman gözetimi altında kullanılır (levodopa kombinasyonu veya diğer dopamin agonistlerine dirençli "off" epizodları gösteren hastalar gibi). Ciltaltına günde 3-30 mg injekte edilir; bu doz 8-10'a bölünerek aralıklı uygulanır; ciltaltına pompa ile sürekli infüzyon suretiyle de verilebilir. Uygulamaya başlamadan önceki üç gün, kan-beyin engelini aşamayan bir dopamin antagonisti olan **domperidon uygulanarak** bulantı-kusma olasılığı azaltılır; başka önlemlere de gerek vardır. Emetik yan tesiri yanında "on" döneminde belirgin diskinezi de yapabilir.

Selejilin

Kimyaca l-amfetamin türevidir. Vücutta kısmen l-amfetamin ve onun metabolitlerine dönüşür. Beyindeki MAO etkinliğinin yaklaşık % 80'inden sorumlu olan ve dopamini ve tercihen feniletilamin ve benzerlerini yıkan, fakat dopaminerjik sinir uçlarında MAO A'dan daha fazla bulunan MAO B enziminin **selektif ve irreversibl inhibitörüdür.** Günlük dozu 10 mg'ı aşarsa selektifliği azalır. Beyinde dopamin düzeyini yükselterek ve kısmen de Parkinson hastalığının ilerlemesinde rol oynayan ve dopaminden oluşan serbest oksijen radikallerini azaltarak anti-parkinson etkinlik gösterdiği sanılmaktadır. Şöyle ki dopaminerjik uçlarda dopamin'in MAO ile oksidatif deaminasyonu, hidrojen peroksid ve diğer oksijen radikallerini oluşturur:

$$\text{Dopamin} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{MAO}} \text{3,4-dihidroksifenil asetaldehid} + H_2O_2 + NH_3$$

İndirgenmiş glutation H_2O_2 ile tepkimeye girerek GSH peroksidaz tarafından glutation disülfür'e (GSSG) dönüştürülür.

$$H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{\text{GSH peroksidaz}} GSSG + H_2O$$

H_2O_2 ve GSSG dopaminerjik uçların tahribine yol açan **"oksidan stres"** faktörleridir. Selejilin'in MAO B'yi inhibe etmesi yukarıda gösterilen reaksiyonları yavaşlatır ve oksidan stresini azaltır veya ortadan kaldırır. Deney hayvanlarında selejilin'in, MPTP'nin (bak. s. 1030) MPP+'ye dönüşümünü ve onun nörotoksik etkisini önlediği bulunmuştur.

Selejilin ilerlemiş olgularda yeterince etkili değildir. Parkinson hastalarında başlangıç tedavisi için tek ilaç olarak veya ilerlemiş olgularda diğer ilaçlara yardımcı olarak kullanılır. Başlangıç dönemindeki ve levodopa tedavisine gerek gösterecek kadar ilerlememiş olgularda günde 10 mg **tek başına** kullanılması levodopa tedavisine başlama gereksinimini geciktirir; ancak hastalığın ilerlemesini geciktirmesi tartışmalıdır. Ayrıca **levodopa alan hastalara** günde 5-10 mg dozunda verilmesi, levodopa dozunun azaltılmasına olanak verir. Levodopa veya levodopa + karbidopa tedavisine eklendiği takdirde onların etki süresini uzatır. On-off olaylarının sıklığı ve şiddetini azaltır; doz-sonu akinezini hafifletir. Bu etkileri beyinde levodopadan oluşan dopamin düzeyini yüksek tutmasına bağlıdır. Ancak böyle bir kombinasyon kan basıncında yükselme yapabilir; tek başına günde 10 mg ağızdan alınması böyle bir etki yapmaz. Antidepresan etkinliği de vardır. Depresyon tedavisi için denenmektedir; bu etkisi günde 10 mg'ın üstündeki dozlarda belirginleşir. Selektif MAO A inhibitörü moklobemid, antidepresan olarak selejilin'e tercih edilir. Selejilin, nisbeten sık yan tesir yapar (bulantı, ağız kuruması, hipotansiyon, diskinezide artma, uykusuzluk, konfüzyon, halüsinasyonlar, ajitasyon, "canlı rüyalar" gibi). Mide-barsak mukozasındaki MAO A enzimine dokunmadığı için mutad dozda selejilin ile birlikte tiraminden zengin besin alınması hipertansif reaksiyona ("peynir" reaksiyonuna) neden olmaz.

Selejilin'in günlük dozu, 5 mg kahvaltıda ve 5 mg öğle yemeğinde olmak üzere verilir. Bu zamanlama beyinde MAO etkinliğinin sirkadiyen ritmine (doruk etkinlik saat 12-18 arası) uygundur ve uykusuzluk, ajitasyon, halüsinasyonlar gibi yan tesirlerini azaltır. Akşam verilmemelidir, sözü edilen yan tesirlerin sıklığı ve şiddeti artar.

Günde 10 mg selejilin veya 10 mg selejilin + 2000 Ü α-tokoferol (E vitamini) verilen denekler üzerinde yapılan ve bu tedavilerin Parkinson hastalığının gelişmesini

yavaşlatıp yavaşlatmadığını incelemeye yönelik uzun süreli bir klinik deneme ("DATATOP, Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism" Denemesi) selejilinin yavaşlama yaptığını, fakat E vitamininin ilave bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Entakapon

Beyinde ve periferde dopamin'in KOMT ile inaktivasyonunu engeller; **adıgeçen enzimin selektif inhibitörüdür.** Levodopa + dopa dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonu verilmekte olan, buna karşın stabilize edilemeyen ya da doz-sonu akinezisi gösteren hastalarda **kombinasyonla birlikte** kullanılır. Dopa dekarboksilaz inhibitörünün açık bıraktığı tek alterniatif metabolizma yolağı olan 3-OH metillenmesi olayını inhibe ederek kandaki **levodopa konsantrasyonunu daha da artırır.** Kan-beyin engeleni aşar. Levodopa dozunun yaklaşık %10-30 azaltılmasına olanak verebilir. Ağızdan her bir levodopa kombinasyonu dozuyla birlikte 200 mg verilir; günlük maksimal dozu 2 g'dır. Bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, diskinezi ve sersemlik ve ağız kuruluğu yapabilir.Hepatotoksik etki potansiyeli düşüktür; serumda karaciğer enzimlerini nadiren yükseltir. KOMTinhibitörü diğer bir ilaç olan **tolkapon** hepatotoksik olması nedeniyle terkedilmiştir. Entakapon idrarı kırmızı veya kahve rengine boyayabilir.

2. SANTRAL ETKİLİ ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR:

Belladon'un galenik preparatları Parkinson hastalığında kullanılan en eski ilaçlardır. Bunların etkin maddesi olan atropin ve skopolamin halen de bu amaçla kullanılabilirler.

Santral etkili antikolinerjik ilaçlar: Bu ilaçlar, SSS'ne geçebilen kolinerjik ilaçların (nikotin, fizostigmin, organik fosfatlı insektisidler ve deneysel ilaçlar olan tremorin ile onun vücutta dönüştüğü aktif metaboliti olan oksotremorin gibi) insanlarda ve deney hayvanlarında yaptığı tremorları etkin bir şekilde antagonize ederler. Maymunlarda mezensefalonda yapılan lokal lezyonlara bağlı tremorları da geçirirler. Deney hayvanlarında antikolinerjik ilaçlar elektroensefalogramda depresyon belirtilerine (yüksek voltajlı yavaş aktiviteye) neden olurlar; nikotin ve benzeri kolinerjik stimülanların veya retiküler formasyonun elektriksel stimülasyonunun EEG'de yaptığı aktivasyonu* (düşük voltajlı hızlı aktiviteyi) inhibe ederler. Antikolinerjik ilaçların, deney havyanında EEG'de yaptıkları depresyona paradoksik olarak genellikle behevyoral eksitasyon eşlik eder; yani bu ilaç

TABLO 69.1
Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar ve günlük dozları

İLAÇLAR	Günlük idame dozu
Dopaminerjik etkinliği artıran ilaçlar:	
Levodopa (artık tek başına kullanılmamaktadır)	2-6 g
Levodopa + benserazid kombinasyonu (oran 4: 1) (Madopar)	300/75 - 1600/400 mg
Levodopa + karbidopa kombinasyonu (oran 10:1) (Sinemet)	400/40 - 800/80 mg
Bromokriptin	10 - 40 mg
Lisurid	1.2-5 mg
Pergolid	1.5-3 mg
Kabergolin	2-6 mg
Ropinirol	3 - 9 mg
Pramipeksol	0.264 - 3.3 mg
Selejilin	5-10 mg
Entakapon	300-600 mg
Amantadin	100-200 mg
Santral etkili antikolinerjik ilaçlar:	
Biperiden (Akineton)	2-8 mg
Triheksifenidil (Artane, Aparkan)	5-20 mg
Benztropin mezilat(Cogentin)	1-6 mg
Bornaprin hidroklorür (Sormodren)	4-12 mg
Fenotiazin türevi antikolinerjikler:	
Dietazin (Diparçol)	400-800 mg
Etopropazin (Parsidol)	100-600 mg
Antihistaminik etkili antikolinerjikler:	
Difenhidramin	75-150 mg
Orfenadrin	100-250 mg
Klorfenoksamin	60-80 mg

* Buna elektriksel uyanç (electrical arousal) adı da verilir.

ların EEG ve behevyor üzerinde yaptıkları etkiler arasında kopukluk (disosiyasyon) vardır.

Antikolinerjik ilaçlar **rijiditeyi azaltmada, tremor üzerinde** olduğundan daha az etkilidirler. Kuvaterner azot içeren antispazmodik antikolinerjikler (N-butilskopolamin, propantelin vb. gibi), kan-beyin engelini aşamadıklarından Parkinson hastalığında etkili değildirler. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan antikolinerjik ilaçlar, santral antikolinerjik etkileri periferik antikolinerjik etkilerine göre daha güçlü olan tersiyer veya sekonder amin yapılı maddelerdir. Bu ilaçların anti-parkinson tesirlerine karşı, uzun süre kullanıldıklarında tolerans gelişir.

Yan tesirlerinin diğer ilaçlarınkilere göre daha selim oluşu nedeniyle başlangıç halindeki **hafif olgularda ilk sırada kullanılan ilaçlardır**. Kognitif fonksiyon bozukluğu yapma olasılıklarının düşük olduğu genç hastalarda özellikle tercih edilirler. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan antikolinerjik ilaçların adları ve dozları Tablo 69.1'de gösterilmiştir. Bunlardan en fazla kullanılanlar **biperiden** (Akineton) ve **triheksifenidil** (Artane)'dir.

Antikolinerjik ilaçların çeşitli **yan tesirleri** vardır. Bunları periferik ve santral diye ikiye ayırmak mümkündür. Periferik yan tesirleri, görme bulanıklığı (siklopleji nedeniyle), ışıkta göz kamaşması (midriyazis nedeniyle), göz-içi basıncı artması (glokomda kullanılmamalıdırlar), ağız ve boğaz kuruluğu, anhidrozis, konstipasyon ve idrar retansiyonudur. Santral sinir sistemi ile ilgili yan tesirler, ataksi, dizartri, hipertermi ve bazı kognitif ve diğer mental bozukluk belirtileri (amnezi, ajitasyon, konfüzyon, delüzyon ve halüsinasyonlar)dır. Ôfori ve vizüel hallüsinasyonlara neden olmalarından dolayı seyrek de olsa biperiden, triheksifenidil,benztropin ve orfenadrin'in suistimal edildiği ve bu ilaçların bağımlılık oluşturduğu bildirilmiştir. (bak. 65. Konu).

Difenhidramin, orfenadrin ve klorfenoksamin gibi **antihistaminik ilaçlar** ilave olarak antikolinerjik etkiye de sahiptirler. Bunlar antikolinerjik ilaçlara göre daha düşük anti-parkinson etkinlik gösterirler. Antikolinerjik ilaçların yan tesirlerine dayanamayan yaşlı hastalarda kullanılabilirler. En sık kullanılan **difenhidramin** olup günde mutad olarak 3 kez 25-50 mg dozunda verilir. Yukarıda adı geçen antihistaminik ilaçların sedatif etkisi de vardır, hastalığın uykusuzluk ve anksiyete gibi belirtilerine de iyi gelirler.

3. DİĞER İLAÇLAR:

Trisiklik antidepresanlar: Bu tür antidepresan ilaçlar tek başlarına yüksek dozda kullanıldıklarında Parkinson hastalığı belirtilerine benzer yan tesirlere neden olabilirler. Buna karşılık, levodopa veya antikolinerjik ilaçlarla birlikte ufak dozda kullanıldıklarında bu ilaçların terapötik etkilerini artırırlar. Trisiklik antidepresanların antikolinerjik etkileri vardır. Bu ilaçlar ayrıca, periferde ve santral sinir sisteminde monoaminerjik sinir uçlarında amin pompasını inhibe ederek katekolaminlerin ve serotonin'in geri-alımını ("uptake"ini) inhibe eden ilaçlardır. Ancak dopamin re-uptake'i üzerindeki inhibitör etkileri zayıftır. Anti-parkinson etkileri, esas olarak antikolinerjik etkilerine bağlıdır.

Trisiklik antidepresanlar deney hayvanlarında levodopanın presör etkisini artırırlar. Ancak insanda levodopanın noradrenaline dönüşmesi önemsiz derecede olduğundan trisiklik antidepresanların levodopadan oluşan noradrenalin'in uptake'ini önleyerek hipertansif nöbet yapmaları beklenemez. Bundan dolayı bu iki grup ilaç bir arada kullanılabilirler.

E vitamini (Alfa-tokoferol): Serbest oksijen radikallerinin Parkinson hastalığı patojenezindeki öneminin anlaşılması üzerine güçlü antioksidan olan ve bu radikalleri nötralize eden E vitamininin bu hastalığın tedavisi için günde 1000-2000 İÜ dozunda kullanılması önerilmiştir. Bu indikasyonda etkinliği henüz kanıtlanmamıştır. DATATOP İncelemesinin sonuçlarına göre yararlı gözükmemektedir (bak. s. 1029).

CERRAHİ TEDAVİ

Motor korteksin corpus striatum tarafından kontrolunda rol oynayan yolaklar, bazı talamik çekirdeklerden geçerler. Özel durumlarda, **talamus üzerinde** stereotaksik cerrahi girişimle, Parkinson belirtileri giderilebilir. Cerrahi girişim esas itibariyle tek taraflı tremor ve rijidite gösteren ve ilaçla tedaviye yanıt vermeyen olgularda gerekli olabilir. Levodopanın, bromokriptin ve benzerlerinin tedaviye girmesi söz konusu hastalıkta talamotomi yapma gereğini ileri derecede azaltmıştır. Son zamanlarda hastanın (otolog) veya aborsiyon olgularından sağlanan fötusun (homolog) **ventral mezensefalon dokusu**nun (s. nigra'yı içerir) veya adrenal medulla dokusunun **putamen'e** veya lateral ventrikül içinde **n. caudatus'a transplantasyonu** yapılmıştır. Lokal dopamin, düzeyini yükseltmeye yönelik olan bu tedavi yaklaşımının başarısı tartışmalıdır. Motor fonksiyonda kısmi bir düzelme yapmakta ise de kullanılan ilaç dozunda azaltmaya olanak vermemekte ve postoperatif morbidite yüksek olmaktadır. Eğer yarar sağlamışsa, bu, kısa süreli olmaktadır. İleri dönemdeki hastalarda pallidotomi (termokoagülasyon yapılarak), veya subtalamik nukleus ve nucleus ventralis intermedius thalami'nin 100 Hertz üstünde frekanslı **elektriksel akımla stimülasyonu** gibi cerrahi girişimler de başarılı sonuçlar vermektedir. Bu cerrahi yöntemler bugün talamotominin yerini almıştır.

II. DİĞER HAREKET BOZUKLUKLARI VE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Parkinson hastalığı dışında kalan hareket bozukluklarının başlıcaları, jeneralize ve fokal distoniler, esansiyel tremor, kore, tikler, myoklonus ve iyatrojenik bir hareket bozukluğu olan tardif diskinezidir. Bu bozukluklara spesifik olarak etkili bir ilaç veya ilaç grubu yoktur, kitabın daha önceki konularında belirtilen ilaç veya ilaç gruplarından bazıları bunların tedavisinde de kulanılırlar. Sözü edilen hareket bozukluklarının kısa tanımları ve onların ilaçla tedavisinde uygulanan yaklaşımlar aşağıda belirtilmiştir.

Distoniler : Geniş anlamında, SSS lezyonlarına bağlı olarak gelişen çizgili kas tonusundaki bozukluklardır. Sıklıkla, burulmaya ve yinelenen hareketlere veya anormal duruşlara (postürlere) yol açan, sürekli kas kasılmaları sendromudur. Tuttuğu bölgenin boyutlarına ve dağılımına göre **fokal distoniler** (blefarospazm, oromandibuler distoni, tortikolis vb.), **segmental distoniler** (boyun ve gövdeyi tutan aksiyal distoni, baş-boyun bölgesini tutan kranyal distoni, brakial distoni ve krural distoniler gibi), **jeneralize distoni** (krural distoni + diğer bir veya birkaç segmental distoni türü) ve diğer bazı türleri ayırt edilir. Hepsinde postür bozukluğu olmamakla beraber, jeneralize distonilere, **torsiyon (burulma) distonileri** adı da verilir. İdiyopatik tipi ve çeşitli sistemik bozukluklara veya SSS'deki lokal bozukluklara bağlı olan sekonder tipleri vardır. Parkinson hastalığı çerçevesinde veya psikojenik olarak da gelişebilirler. Kural olarak, ekzersiz ve stres distoniyi artırır; istirahat, uyku ve hipnoz ise şiddetini azaltır. Sekonder distonilerde genellikle striatumda (özellikle putamen'de) ve daha az sayıdaki olguda lateroventral talamusta ve rostral mezensefalonda lezyon bulunmuştur; idiyopatik olgularda ışık mikroskopu ile histolojik bir bozukluk bulunamamıştır. İdiyopatik distoni olgularının çoğunda hastalık herediterdir; bu tür distoni genellikle çocuklukta ve adolesans döneminde başlar. Şu ana kadar 13 gen lokusu saptanmış ve bunlarda 3'ünde mutant protein gösterilmiştir. DYT5 ya da DOPA'ya yanıt veren distoni diye adlandırılan formu L-DOPA ile dramatik düzelme gösterir.

Tedavisinde en tercih edilen ilaçlar santral etkili **antikolinerjik** ilaçlardır. Bunlardan en fazla denenen triheksifenidil'dir. Bu ilaçların yüksek dozda kullanılması gerekir. Triheksifenidil günde en az 40 mg dozunda ağızdan verilir. Doz günde 80-100 mg'a kadar artırılabilir. Çocuklar ilacın, bu yüksek dozlarına iyi dayanırlar ve günlük doz 80 mg'ın altında olduğu sürece tipik antikolinerjik yan tesirlerin belirgin olmadığı görülmüştür. Erişkinlerin ve özellikle yaşlıların dayancı düşüktür. Yeterli cevap alınamazsa veya yan tesir nedeniyle doz yükseltilemezse, ikinci ilaç olarak **klonazepam, baklofen, dopaminerjik ajanlar** (bromokriptin, levodopa + dekarboksilaz inhibitörü , ve lizurid gibi), **karbamazepin veya diazepam** eklenir. Bu ikili kombinasyonlarla yeterli sonuç alınamazsa, nöroleptikler (pimozid gibi) veya tetrabenazin eklenebilir. Tetrabenazin dopaminerjik uçlarda deplesyon yaparak aşırımı zayıflatır. Kas içine **botulinum toksini** injeksiyonu suretiyle bazı distonilerin tedavisine, 57. Konuda değinilmiştir. İlaçla tedavi edilemeyen ağır jeneralize olgularda talamotomi yapılabilir. Herediter myoklonik distoniler ilginç olarak etil alkol alındığında geçici olarak düzelirler.

Esansiyel tremor : Ekstremiteler, parmaklar, baş, çene, ağız, göz kapakları, ses telleri dahil çeşitli vücut kısımlarının ritmik ve nisbeten ufak amplitüdlü osilasyonları (titreşimleri) ile kendini gösteren, etyopatojenezi bilinmeyen bir hastalıktır. Tremor, hasta herhangi bir iş yapmaya (örneğin su içmek için bardağı tutmaya) niyetlendiği zaman ortaya çıkar; esansiyel tremor bu bakımdan serebeller tremora benzer; çoğu zaman istirahat halinde görülen Parkinson hastalığı tremorundan ayrılır. İnceleme yapılan ülkelerde 40 yaşından yukarı nüfus kesiminde prevalansı % 0.4 ve 5.6 arasında bulunmuştur. Titreşim frekansı, fizyolojik tremorunkine aşağı yukarı eşit (6-12 Hertz) bulunmuştur. Genellikle titreşimlerin frekansı ile amplitüdü arasında ters orantı vardır. Başlangıçta tek taraflı olur; genellikle monosemptomatik, yavaş olarak ilerleyen ve kısmen herediteye bağlı olan kalıcı bir nörolojik bozukluktur. Hekime başvurma gereğini duyanlar, genellikle büyük amplitüdlü (tip II) olgulardır. Baştaki tremor, ilaçla tedaviye genellikle iyi yanıt vermez.

Tedavisinde en tercih edilen ilaçlar **beta-blokörler (özellikle propranolol)**'dur. Bu ilaçların farmakolojisine 48. Konuda değinilmiştir. Tremorolitik etkinliğin β_1 değil, β_2-reseptörlerin blokajına bağlı olduğu saptanmıştır. Bu nedenle kardiyoselektif beta-blokörler, propranolol gibi non-selektif olanlar kadar etkili değildirler. Her ne kadar ekstrafüzal ve intrafüzal kas liflerindeki β-reseptörler kasın kasılmasını modüle edebilirler ve katekolamin düzeyinin yükselmesine bağlı fizyolojik tremorda veya sempatomimetik ilaçlara bağlı tremorda rol oynayabilirlerse de, bu ilaçların sözkonusu etkinliğinin periferik mi, yoksa santral mı olduğu kesin olarak saptanmamıştır. Lipofilik olmayan ve dolayısıyla SSS'ne sokulması kısıtlı ilaçların da propranolol derecesinde etkili olabilmeleri, santral etkinin aleyhine bir bulgudur. İntrinsik sempatomimetik etkinliği olan beta-blokörler (pindolol gbi), bu indikasyonda kullanılmazlar; tremorda artma yapabilirler.

Propranolol'un ağızdan alınan tek dozundan sonra etkisi 1-3 saat içinde başlar. Bu ilaç esansiyel tremorda mutad olarak günlük 120-240 mg dozunda kullanılır. Titreşim amplitüdü büyük olan olgularda daha fazla etkilidir. Tremorun amplitüdünü, ortalama olarak yaklaşık % 45 oranında azaltır. Cevap olgudan olguya değişkenlik gösterir; yüksek frekanslı bazı olgular hiç yanıt ver-

meyebilirler, Beta-blokörlerle yapılan tedaviye birden son verilmemelidir; böyle yapılırsa tremorda 3-5 gün sonra rebound artma olur.

Sedatif ilaçlardan **primidon** ve **fenobarbital** beta-blokörlerin alternatifidir. Etil alkol de tremorolitik bir maddedir; fakat pratik nedenlerle tedavide kullanılmaz. Primidon vücutta fenobarbital'e ve diğer bir metabolite dönüşür; kendisinin tremorolitik etkisi bu metabolitlerinkinden daha fazladır. Primidonun tremor amplitüdü üzerindeki etki derecesi propranololunkine aşağı yukarı eşittir. Az sayıda hastada tremoru tamamiyle suprese ettiği bulunmuştur; böyle bir durum propranolol tedavisi ile nadir görülür. Primidon, başlangıçta çok küçük dozda (günde 62.5 mg p.o.) verilir; doz 2-3 hafta içinde, giderek mutad düzeye (günde 3 kez 250 mg'a) çıkarılır. Böyle bir yaklaşımla primidonun hepatik enzim indüksiyonu yapması sağlanır ve mutad dozun hemen verilmesi halinde sık görülen bulantı, kusma ve ataksiye karşı tolerans oluşturulmuş olur. Fenobarbital esansiyel tremorda günde 2 kez ağızdan 60 mg dozunda kullanılır. Şiddetli olgularla VIM nükleusun stimilasyonu ile çarpıcı olumlu sonuçlar alınmaktadır. **Serebeller tremor** ilaç tedavisine iyi cevap vermez, klonazepam, levodopa, antikolinerjik ilaçlar ve klozapin denenebilir.

Kore: Öngörülemeyen bir şekilde birden meydana gelen, kısa süreli, sıçrayıcı nitelikte, düzensiz, istem-dışı harekettir. Tek başına olur veya distoni, Parkinson sendromu, myoklonus ve daha birçok nörolojik hastalığa eşlik eder.

Korenin bütün bir ekstremiteyi ilgilendiren geniş amplitüdlü şekline **balizmus** adı verilir. Distonik postür bozukluğu zeminine binen şekline **koreoatetoz** denilir. Kore, **ekstrapiramidal yapıların (striatum, g. pallidus ve subtalamik nukleus) disfonksiyonuna bağlıdır.** Disfonksiyon yukarıda adı geçen bazal gangliyonların niyetlenilen veya devam eden hareketi pekiştirememesi ve istenmiyen bozucu hareketleri suprese edememesi şeklinde kendini gösterir. Disfonksiyona Şekil 69.2'de gösterilen ekstrapiramidal feeedback sistemleri arasındaki dengenin bozulmasının yol açtığı ileri sürülmüştür.

Kore tedavisi, yukarıda belirtilen disfonksiyonun düzeltilmesine yöneliktir; ya nigrostriatal dopaminerjik etkinliğin azaltılması veya GABAerjik etkinliğin artırılması hedeflenir. Ancak birinci yaklaşımı sağlayan **nöroleptik ilaçların** veya dopamin deplesyon yapan ilaçların (**tetrabenazin** gibi) ciddi yan tesirlerinin bulunması, ikinci yaklaşımın pek etkili olmaması ve diğer bazı pratik nedenlerle kore tedavisinde halen uzun süreli başarı şansı düşüktür.

Tikler : Bunlar çok kısa süreli istem-dışı bir hareket veya jest ya da ses çıkarma şeklinde olurlar. Genellikle yüz, boyun, omuz, solunum veya karın kaslarında olurlar. Tiklerin çoğu klonik niteliktedir ve myoklonusa benzerler; az bir kısmı distonik niteliktedir. Myoklonustan ve koreden farklı olarak istemle meydana gelebilirler ve geçici bir süre için istemle suprese edilebilirler; ayrıca, uykuda kaybolmazlar. Daha ziyade tipik ve atipik **Giles de la Tourette sendromu** şeklinde ortaya çıkarlar. Patojenezinde dopaminerjik reseptör supersensitivitesinin rol oynadığı varsayım olarak ileri sürülmüştür. Genellikle tiklerin tedavisi gerekmez; ancak kişinin sosyal ve meslek yaşamını bozacak kadar ciddi ise tedavisi gerekir. Halen **nöroleptik ilaçlarla** tedavi edilir. Bunlardan en fazla denenenler haloperidol, flufenazin sulpirid ve pimoziddir. Locus coeruleus'u inhibe eden **klonidin** fonik tiklere karşı yararlı bulunmuştur. Sözkonusu sendromda beyinde serotonerjik hipoaktiviteyi gösteren kanıtlar bulunduğundan **klomipramin ve klonazepam** gibi serotonerjik etkili ilaçlar halen denenmektedir. Lityum, MAO inhibitörleri, antikonvülsanlar, propranolol, levodopa, amantadin ve baklofen'in etkili olduğu bildirilmiş, fakat bunlarla yeterli sayıda deneme yapılmamıştır. Tiklerin tedavisinde **behevyoral terapi ve psikoterapi** de yararlı olur.

Myoklonuslar : Sıçrama şeklinde olan ritmik kısa süreli istem-dışı hareketlerdir. Çok çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşurlar. Bazı tiplerinde serebellumda Purkinje hücrelerinde ve n. dentatus ile ondan çıkan yolaklarda bozukluk saptanmıştır. Posthipoksik olanlarda bazal gangliyonlarda lezyon bulunmuştur. Deneysel hayvan modellerinde serotonerjik (belki de GABAerjik) aşırımın bozulmasının myoklonusta rol oynadığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir.

Bazı hastalarda **fenitoin, primidon ve barbitüratların** etkili olduğu bulunmuştur. Posthipoksik myoklonusa karşı klonazepam ve sodyum valproat etkili bulunmuştur; serotonerjik aşırımı güçlendiren 5-hidroksitriptofan (5-HTP)'nin ve dopaminerjik aşırımı güçlendiren levodopa'nın (bir MAO inhibitörü ile birlikte) posthipoksik bazı olgularda düzelme yaptığı bulunmuştur. 5-HTP günde 1000 mg dozunda ağızdan verilir. Sık olarak yan tesir yapar; bunların başlıcaları, bulantı, kusma, diyare ve afektif bozukluklar (mani ve depresyon)'dur. 5-HTP tek başına veya bir dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte (karbidopa gibi) verilir. Serotonin veya noradrenalin antagonistleri posthipoksik myoklonusu kötüleştirirler. Bu gözlemler sözkonusu durumda beyinde serotonerjik hipoaktivitenin bulunduğunu doğrular. İdiyopatik kortikal myoklonus olguları **pirasetam** ile tedavi edilebilir (Bak. 68. Konu).

Tardif diskinezi: Nöroleptik ilaçlarla yapılan uzun süreli tedavinin bir komplikasyonu olarak meydana gelen bu duruma 62. Konuda değinilmiştir.

III. ALZHEİMER HASTALIĞI ve TEDAVİSİ

Bir insanın günlük yaşamını etkileyecek derecede zihinsel yeteneğinin azalmasına demans adı verilir. Alzheimer hastalığı en sık görülen demans nedeni olup ilerleyici bir hastalıktır. Alzheimer hastalarının yaklaşık %5'ini oluşturan ailesel şeklinde 3 farklı gende (presenilin 1, presenilin 2 ve amiloid prokürsör protein) mutasyonlar gösterilmiştir. Sporadik şeklinde ise, en önemli risk faktörü yaştır. Alzheimer hastalığının 60-64 yaşları arasında %1 olan prevalansı 85 yaşında %35-40 düzeyine ulaşır Ailede Alzheimer hastalığı öyküsünün bulunması, düşük eğitim düzeyi, bilinç kaybına neden olmuş kafa travması, apolipoprotein-E'nin ε4 alelinin ve beta-amiloidin (Aβ) yıkımında görev yaptığı düşünülen α_2-makroglobulin gen silinmelerinin (delesyonlarının) sporadik Alzheimer hastalığına yatkınlık oluşturduğu saptanmıştır.

Hastalığın karakteristik patolojik bulguları beyinde ekstrasellüler senil plaklar, nöronların içinde nörofibriler yumaklar, sinaps ve nöron kaybıdır. Biyokimyasal çalışmalar kortekste bazı nöromediyatörlerin ve özellikle asetilkolinin azaldığını göstermiştir. Kolinerjik ana projeksiyon nükleusu olan Meynert'in bazal çekirdeğinde (bak. 54. Konu) dejenerasyon saptanmıştır. Kolinerjik nöronların dejenerasyonunun amnezi ve bilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir. Kortekste ki serotonerjik ve noradrenerjik yetmezlik de hastalığın depresyon gibi davranışsal semptomları ile ilişkili olabilir.

Alzheimer hastalığında **etkililiği gösterilmiş tek tedavi** kan-beyin engelini geçebilen antikolinesteraz ilaçlardır. Bunlardan fizostigminin sadece tarihsel önemi vardır. Hafif-orta şiddetteki Alzheimer hastalığında takrin, donepezil ve rivastigminin etkililikleri, plasebo kontrollü, prospektif, rastgellenmiş klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Takrin yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle artık kullanılmamaktdır. Ülkemizde donepezil ve rivastigmin bulunmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek sinaptik aralıkta asetilkolini, dolayısıyla kolinerjik aşırımı artırmaktır. Donepezil ve rivastigmin bu etkiyi periferdeki asetilkoinesteraz enzimini etkilemeden seçici bir şekilde yaparlar. Donapezil 5-10 mg, günde tek doz olarak, rivastigmin ise günde iki doz şeklinde (6-12 mg) verilir. İlaçların düşük dozda başlanarak yavaş bir şekilde doz artırımına gidilmesi, periferik yan etkilerin (bulantı, diyare gibi) tolere edilebilmesi için gerekebilir. Bu ilaçların aynı zamanda toksik amiloid b oluşumunu azalttığı, bu nedenle hastalığın ilerlemesini de önlediği öne sürülmüştür. Klinik çalışmalar kolinesteraz inhibitörlerinin uzun süreli kullanımlarında hastalığın ilerlemesini yavaşlattığını da göstermiştir. Antikolinesterazların aynı zamanda hastaların delüsyon, ajitasyon, halüsinasyon gibi semptomlarında da iyileşme yaptıkları ve çok Lewy cisimcikli demansta da yararlı olabildikleri gözlenmiştir.

Alzheimer hastalığında depresyon ve psikotik semptomlar da hastaların günlük yaşamlarını ileri derecede etkilemektedir. Depresyon tedavisinde serotonin veya serotonin-noradrenalin re-uptake (geri-alım) inhibitörleri (bak. 63. Konu) kullanılabilir. Ajitasyon ve psikotik semptomların varlığında düşük antikolinerjik ve ekstrapiramidal yan tesirli antipsikotik ilaçlar (klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon) tavsiye edilmektedir. Yaşlı hastaların ekstrapiramidal yan tesirlere daha duyarlı olmaları nedeniyle antipsikotik ilaçlar etkin olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Bu ilaçlar, Alzheimer hastalarında psikoz tadavisinde kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlarda etkin olabilmektedir (risperidon 1-2mg/gün, olanzapin 2,5 veya 10 mg/gün, ketiapin 25 mg/gün). Antipsikotik ilaçlarla çok kolay ekstrapiramidal yan tesir geliştiren hastalarda Alzheimer hastalığından çok, Lewy cisimcikli demans akla gelmelidir.

Hastalığın patojenezinden ve epidemiyolojik çalışmalardan yola çıkılarak denenmekte olan başka tedavi yöntemleri de vardır: estrojen tedavisi, anti-inflamatuvar ilaçlar, antioksidan ajanlar, ginkgo biloba ekstresi, nörotrofik faktörler, anti-amiloid (sekretaz inhibitörleri, aşı) yaklaşımlar gibi. Çoğu ümit verici olan bu tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir.

Ayrıca bazı ilaçların Alzheimer hastalarında kullanılmasından sakınmak gerekir. Bunlar; trisiklik antidepresanlar, antikolinerjik antiparkinson ilaçlar, kan-beyin engelini geçen belladon alkaloidleri ve antispazmodik ilaçlar, kinidin gibi bazı antiaritmik ilaçlar ile özellikle uzun etkili olan benzodiazepinlerdir. Dopaminerjik antiparkinson ilaçların bu hastalarda kolaylıkla halüsinasyon ve ortostatik hipotansiyona yol açabileceği hatırda tutulmalıdır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ:

1. LEVODOPA MÜSTAHZARLARI:

a) Sadece levodopa içerenler:

- Larodopa (Roche): 500 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu. (üretilmiyor).

b) Levodopa + benserazid içerenler:

- Madopar 62.5, 125 ve 250 (Roche): 50 mg levodopa ve 12.5 mg benserazid içeren kapsül (Madopar 62.5), 100 mg levodopa ve 25 mg benserazid içeren kapsül (Madopar 125) ve 200 mg levodopa ve 50 mg benserazid içeren kapsül (Madopar 250). 100 Kapsül/kutu (ilki) ve 30 Kapsül/kutu (son ikisi).
- Madopar HBS (Roche): 100 mg levodopa ve 25 mg benserazid içeren "hidrobalans sistemli" yavaş salıveren kapsül. 30 Kapsül/kutu (gece dozu olarak yatarken alınır).

c) Levodopa + karbidopa içerenler:
- Sinemet Tablet (MSD): 250 mg levodopa ve 25 mg karbidopa içeren tablet. 30 Tablet/kutu.

2. AMANTADİN MÜSTAHZARLARI.
- Bak. : 34. Konunun sonu.

3. BROMOKRİPTİN MEZİLAT MÜSTAHZARLARI
- Parlodel Tablet (Novartis): 2.5 mg'lık çentikli tablet 30 Tablet/kutu.
- Parlodel - SRO 2.5 mg ve 5 mg Kapsül (Novartis): 2.5 mg'lık ve 5 mg'lık yavaş salan kapsüller. 30 Kapsül/kutu.
- Laktodel (A. Raif) : 2.5 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.
- Apo - Bromocriptine (Biocer) : 2.5 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

4. LİZURİD HİDROJEN MALEAT MÜSTAHZARLARI:
- Dopergin (Schering): 0.2 mg'lik tablet. 30 Tablet/kutu

5. PERGOLİD MEZİLAT MÜSTAHZARLARI :
- Permax (Lilly) : 0.05 mg'lık, 0.25 mg'lık ve 1 mg'lık tabletler. 30 Tablet/kutu (0.05), 100 tablet/kutu (0.25 mg'lık) ve 60 tablet/kutu (1 mg'lık).

6. SELEJİLİN MÜSTAHZARLARI:
- Moverdin (Koçak): 5 mg'lık tablet. 30 ve 100 Tablet/kutu.
- Seldepar (İlsan): 5 mg'lık tablet. 30 ve 100 Tablet/kutu.

7. SANTRAL ETKİLİ ANTİKOLİNERJİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) Biperiden hidroklorür müstahzarları:
- Akineton Tablet (Knoll): 2 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
- Akineton Ampul (Knoll): 5 mg/1 ml'lik ampul (laktat şeklinde). 5 Ampul/kutu.

b) Bornaprin hidroklorür müstahzarları:
- Sormodren Tablet (Knoll): 4 mg bornaprin-HCl içeren tablet 50 Tablet/kutu.

c) Trihekzifenidil (benzheksol) hidroklorür müstahzarları:
- Aparkan (Türfarma): 5 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu. (üretilmiyor).

d) Difenhidramin hidroklorür müstahzarları:
- Bak. 51. Konunun sonu.

8. DİĞER HAREKET BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI:
- Ait oldukları genel ilaç gruplarının sonunda gösterilmiştir.

9. ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI
- Bak. 71. Konunun sonu.

VII. BÖLÜM

OTONOM SİNİR SİSTEMİ İLE İLİŞKİLİ İLAÇLAR

70. KONU OTONOM SİNİR SİSTEMİ, NÖROTRANSMİTERLERİ VE İLAÇLARI HAKKINDA TEMEL BİLGİLER, 1044

71. KONU KOLİNOMİMETİK İLAÇLAR: PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR VE ANTİKOLİNESTERAZLAR, 1075

I. PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR, 1075

II. ANTİKOLİNESTERAZ İLAÇLAR, 1081

72. KONU PARASEMPATOLİTİK (ANTİMUSKARİNİK) İLAÇLAR, 1093

73. KONU SEMPATOMİMETİK İLAÇLAR, 1105

I. KATEKOLAMİNLER, 1108

II. SEMPATOMİMETİK AMİNLER (KATEKOLAMİN-OLMAYANLAR), 1118

74. KONU SEMPATOLİTİK İLAÇLAR, 1130

I. ALFA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 1131

II. BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (bak. 43. Konu), 1139

III. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ, 1139

75. KONU NİKOTİN VE GANGLİYONLARI STİMÜLE EDEN DİĞER İLAÇLAR, GANGLİYON BLOKE EDİCİ İLAÇLAR, 1141

70. Konu

OTONOM SİNİR SİSTEMİ, NÖROTRANSMİTERLERİ VE İLAÇLARI HAKKINDA TEMEL BİLGİLER

S. Oğuz Kayaalp ve İsmail H. Ulus

Giriş • Genel Kavramlar • I. Otonom Sinir Sisteminin Anatomofizyolojik Bölümleri • 1. Sempatik Sinir Sistemi • 2. Parasempatik Sinir Sistemi • Sempatik ve Parasempatik Sistemlerin Sinapsları, Kavşakları ve Reseptörleri • 3. Enterik Sinir Sistemi • II. Otonom Sinir Sisteminin Nörokimyasal Bölümleri • 1. Kolinerjik Sistem • Asetilkolin'in Biyosentezi, Depolanması, Salıverilmesi ve İnaktivasyonu • Kolinerjik Reseptörler (Kolinoseptörler) • 2. Adrenerjik Sistem • Noradrenalin'in Biyosentezi, Depolanması ve Salıverilmesi • Salıverilen Noradrenalin'in Eliminasyonu • Adrenerjik Reseptörler (Adrenoseptörler) • Adrenoseptörlerle ilgili Sinyal Transdükleme Mekanizmaları • 3. Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik (NANK) Sinir Sistemi • Dopaminerjik Otonomik Sinirler • Purinerjik Otonomik Sinirler • Peptiderjik Otonomik Sinirler • Nitrerjik Sistem • III. Otonomik Sistemi Etkileyen İlaçların ve Diğer Kimyasal Etkenlerin Genel Etki Kalıpları • IV. Otonomik Sinir Sistemi İlaçlarının Sınıflandırılması ve Genel Özellikleri • Efektör organların otonomik sinir stimülasyonuna yanıtları (Tablo 70.6) •

Otonom (otonomik) sinir sistemi ilaçlarının köklü bir şekilde öğrenilebilmesi ve onların rasyonel olarak kullanılabilmesi için bu sistemin karmaşık gibi gözüken morfolojik, fizyolojik ve nörokimyasal özelliklerinin bilinmesi gerekir. Bu nedenle ilaçlardan önce, sözkonusu özelliklerin ayrıntılı olarak belirtilmesinde yarar görülmüştür.

Otonom sinir sistemi periferde en yaygın dağılım gösteren eferent (motor) sinir sistemidir; diğer eferent sinir sistemi olan **somatomotor sinir sistemi** sadece çizgili kasları innerve ettiği halde, otonom sinir sistemi çizgili kasların damar yatakları dahil bütün damar yataklarının, kalbin ve diğer fizyolojik sistemlerin düz kas, myokard, salgı bezi hücreleri vb. gibi **efektör hücreleri** innerve eder.

Otonom sinir sisteminin **santral** ve **periferik** bölümleri vardır. Periferik bölümü incelemeye çok daha elverişli olması nedeniyle etraflı bir şekilde aydınlatılmıştır; bu bölümün morfolojik ve fonksiyonel özellikleri açık bir şekilde ve subselüler yönünü, hatta son zamanlarda moleküler yönünü bile kapsayacak şekilde ortaya konmuştur. Periferik bölümün çalışmasını kontrol eden santral bölümün çekirdeklerinin bir kısmı beyin sapında yerleşmişlerdir (nucleus tractus sotitarii, nucleus ambiguus, rostral ventrolateral medulla ve locus coeruleus gibi);bunların çalışması beyinin daha yukarı kısımlarında, özellikle hipotalamusta ve limbik sistemde yerleşmiş çekirdekler tarafından düzenlenir. Hipotalamusta, sempatik sistemle ilgili çekirdekler, posterior ve lateral bölgede ve parasempatik sistemle ilgili olanlar anterior bölgede ve orta hat üzerinde yerleşmişlerdir.

Beyin sapındaki çekirdekler, periferden somatik veya otonom sinirler içindeki aferent liflerle gelen periferik uyarıları ve üst merkezlerden gelen uyarıları integre ederler. Otonom sinir sisteminin santral bölümüne ait olan çekirdeklerden halen en fazla incelenip yerleri ve özellikleri belirlenenler kardiyovasküler sistemin kontrolu ile ilgili olanlardır. Viserlerden gelen uyarılar, myelinsiz **viseral aferentler** içinde beyin sapına genellikle **vagus** içinde girerler; bu sinirin liflerinin yaklaşık %80'i aferent liflerdir. Karotik sinustaki kemoreseptörlerden gelen lifler ve aynı yerdeki presoreseptif (baroreseptör) lifler n. glossofaringeus içinde beyin sapına girerler. Viseral aferent liflerin diğer bir bölümü splanknik sinirler, pelvik sinirler ve diğer sinirler içinde omuriliğe girerler. Spinal aferentler ile omurilikten çıkan sempatik ve parasempatik eferentlerden oluşan **otonomik refleks yayları** nedeniyle, spinal insanda periferden gelen uyarılar, kan basıncında değişmeye, terlemeye, mesane, rektum ve vezikula seminalisin boşalmasına ve ereksiyona neden olabilirler. Çizgili kas, cilt ve eklem kapsüllerinin damar yatağından gelen aferentler, somatik sinirler içinde omuriliğe erişirler.

Otonom sinir sistemi ilaçları, esas olarak otonom sinir sisteminin periferik bölümünü ve özellikle onların innerve ettikleri efektör organları bu sistemle ilişkili bir şekilde etkilerler. Bu nedenle kitabın bu kısmında otonom sinir sisteminin periferik bölümü üzerinde ayrıntılı olarak durulmuştur.

Genel Kavramlar

Otonom sinir sistemi anatomi ve fizyoloji bakımından **sempatik sinir sistemi** ve **parasempatik sinir sistemi** adı verilen iki ana bölümden oluşur. Bu iki bölümün temel özellikleri bakımından ortak yanları yanında, farklı yanları da vardır.

İstek dışı çalışmaları, en başta gelen ortak özellikleridir. Diğer bir ortak özellikleri yapıları ile ilgilidir. Bu, SSS (santral sinir sistemi) dışında **tek bir sinapslarının** olması ve böylece periferik kısımlarının iki sıra nörondan oluşmasıdır. Söz konusu sinapslar, SSS dışında kalan ikinci sıra nöronların (gangliyon hücrelerinin) somalarından oluşan **sempatik ve parasempatik gangliyonlar** veya belirli bazı yerlerde gangliyon eşdeğeri **pleksuslar** içindedir. Her iki alt-bölümün de birinci sıra nöronlarının somaları SSS'indedir.

Nöroefektör kavşaklarda **kavşak-sonrası (postsinaptik) membran** genellikle farklılaşmamıştır. Bu nedenle düz kaslı organlardaki veya kalp kasındaki kavşaklar, çizgili kasların nöromüsküler kavşaklarına göre çok değişiktir. Otonomik innervasyona sahip efektör yapıların önemli bir bölümünü teşkil eden **düz kaslı organlar**dan bazılarında efektör birim tek bir düz kas hücresi değil, bir düz kas hücresi kümesidir. Bu kümeler içindeki düz kas hücreleri **sıkı kavşak** (tight junction) veya **neksus** adı verilen düşük rezistanslı (delikli) temas noktalarında sitoplazma köprüleri üzerinden birbirleri ile bir ağ (sinsisyum) oluşturacak şekilde birleşmişlerdir; her bir küme tek bir fonksiyonel birim gibi hareket eder ve uyarıya o şekilde cevap verir (**tek-üniteli yapı**); buna örnek mide-barsak çeperi, uterus, ureter ve safra yolları düz kaslarıdır. Kümeler içinde myojenik bir **tempocu odak** ("pacemaker") bulunması ve bu odaktan çıkan spontan deşarjlarla innervasyondan bağımsız kasılmalar oluşması da olağandır. Bazı düz kaslı organlarda ise düz kas hücreleri birbirinden tamamiyle ayrılmış bağımsız üniteler şeklindedir (**çok-üniteli yapı**); buna örnek trakea ve bronş düz kasları, iristeki dilatör ve konstriktör düz kaslar ve damar düz kaslarının çoğudur.

Sempatik ve parasempatik bölümlerin yukarıda belirtilen ortak genel özellikleri yanında, **fonksiyonla ilgili bazı temel farkları** da vardır. Bunlardan biri sempatik bölümün sinirsel kısmı yanında, bu kısmın fonksiyonunu pekiştiren ve adrenal medulladan oluşan endokrin (hormonal) kısmının da bulunmasıdır. Bu nedenle sempatik sisteme **sempatoadrenal sistem** adı da verilir. Adrenal bezin medullası, otonomik gangliyonlar gibi embriyolojik bakımdan nöral krista'dan kaynaklanır ve bir sempatik gangliyon eşdeğeridir. Diğer bir temel fark, iki bölümün genel çalışma kalıbı ile ilgilidir. Şöyleki parasempatik sistem nisbeten bağımsız fonksiyonel komponentlerden oluşur ve bunlar genellikle tek bir fonksiyonel birim gibi değil; fakat nisbeten bağımsız birimler gibi hareket ederler. Oysaki sempatoadrenal sistem çoğu zaman tek bir birimmiş gibi çalışır ve çeşitli yapıların sempatik innervasyonu aynı zamanda etkinliğe sokulur. Sempatik sistemin bu şekilde çalışması hormonal bir komponentle pekiştirilmiş olma özelliği ile bağdaşır. Sempatik sistemi fonksiyon-dışı bırakılmış veya oluşmamış bir hayvan, elverişsiz ve tehlikeli bir doğal ortamda fazla yaşayamaz. Böyle bir hayvanın canını kurtarabilmesi için kaçma veya döğüşme reaksiyonu sırasında, artan çizgili kas çalışmasına paralel olarak meydana gelmesi gereken kalp debisini artırma ve enerji depolarını mobilize etme gibi olaylar tetiklenemez; soğuk veya sıcak bir ortamda ısı homeostazı için gereken adaptif değişmeler meydana gelemez. Kanama ve oksijen azalması gibi acil durumlarda adaptif kardiyovasküler cevaplar meydana getirilemez.

Parasempatik sistem, sadece sinirsel bir şebekeden ibarettir ve hormonal bir komponenti bulunmaz. Bu sistem koşullara göre seçici ve lokal bir biçimde aktive edilir; aynı anda vücut genelinde aktivasyonu olmaz. Sempatik sistem, hayvanın veya insanın, yaşamını tehdit eden koşullar altında takındığı karşıkoyma veya kaçma ("fight or flight") davranışı sırasında ve öfke, heyecanlanma ve strese karşı cevap verme gibi durumlarda, sinirsel ve hormonal komponentleriyle bir bütün olarak aktive edildiği sırada parasempatik sistem genellikle inhibe edilir; bu sistem özellikle istirahat ve uyku sırasında etkinlik kazanır; sindirimin ve eksileni yerine koyucu metabolik olayların düzenlenmesi, atık ve artıkların boşaltılması gibi olaylarda rol oynar.

Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik alt- bölümlere ayrılması, esas olarak anatomik ve fizyolojik kriterlere göre yapılmıştır. Bu alt- bölümlerde nöroefektör kavşak oluşturan ikinci sıra nöronların nörokimyasal niteliği farklıdır. İkinci sıra nöronları büyük kısmı itibariyle noradrenerjik nöronlardan oluşan sempatik alt- bölüme, **adrenerjik alt-bölüm**, bu nöronları kolinerjik olan parasempatik-alt bölüme, **kolinerjik alt-bölüm** adı verilir. Gerek sempatik ve parasempatik sinir gövdeleri ve gerekse gangliyonlar veya pleksuslar içinde ne adrenerjik ve ne de kolinerjik olan sinir lifleri de bulunmuştur; bunlara **non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinir lifleri** denilir (bak. s. 1068).

İmpuls iletimi ve impuls aşırımı: Sinir hücresi somasında ve liflerinde (akson ve dendritlerde) ve diğer eksitabl hücrelerde membranın bir yerinde **elektriksel uyarı sonucu** veya postsinaptik membranda nörotransmiterin **eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) oluşturması sonucu** meydana getirilen lokal depolarizasyon, lokal devre akımı ("circuit current") aracılığı ile bütün hücre membranı boyunca yayılır. Bu olaya **iletim ("conduction)** adı verilir. Myelinli sinir liflerinde depolarizasyon dalgasının yayılması kesintisiz bir biçimde değil, bir Ranvier düğümünden onun yanındakine zıplamalı şekilde olur; boğumlar arasında kalan, myelinle kaplı sinir lifi segmentleri depolarize olmazlar.

Sinaps ve kavşaklarda presinaptik uç ile postsinaptik membran arasında kalan **sinaptik aralık** ("gap"), iletim için engel oluşturur. Burada impulsun bir taraftaki membrandan diğer taraftakine aktarılması söz konusudur ve impulsun aktarımını, salıverilen nörotransmiter sağlar; bu olaya **sinaptik aşırım** adı verilir. Bir kimyasal aracıya gerek göstermesi nedeniyle **nörohümoral aşırım** adı da verilir. Nöroefektör kavşaklardaki aşırım için kavşaksal ("junctional") aşırım denebileceği gibi ona da sinaptik aşırım adı verilebilir.

Presinaptik uçta her bir impulsun birkaç milisaniye

boyunca yaptığı depolarizasyon sırasında yüzlerce, hatta binlerce vezikül, içerdikleri onbinlerle ifade edilen sayıdaki nörotransmiter moleküllerini "yıldırım" hızıyla sinaps aralığına parsiyel ekzositoz olayı (bak. s. 1052) ile salıverirler. Bu moleküllerin postsinaptik membrana erişebilenleri orada Na^+ ve/veya Ca^{2+} kanalları ile ilişkili kendi reseptörlerini aktive ederek kademeli lokal bir depolarizasyon yaparlar **(EPSP, eksitatör postsinaptik potansiyel)**. Bu potansiyeli yeterli bir amplitüde ulaştıracak kadar fazla nörotransmiter salıverilmişse, aksiyon potansiyelini tetikleme için gereken **eşik transmembranal potansiyele** erişilir ve postsinaptik nöron boyunca **yayılan aksiyon potansiyeli** oluşur. Tek üniteli düz kas hücrelerinde, nöronlardan ve çizgili kas hücrelerinden farklı olarak, membran potansiyeli istirahat (bazal) durumunda sabit değildir; sürekli dalgalanmalar ve dikenler ("spike") gösterir. Asetilkolin ve katekolaminler gibi eksitatör nörotransmiterler, istirahat membran potansiyelini azaltırlar, (membranı daha az negatif yaparlar), dalgalanma ve dikenlerin frekansını artırırlar; sonuçta düz kas, uyarının şiddeti ile orantılı bir derecede kasılır. Nöromüsküler kavşakta motor akson ucu membranı ile çizgili kas membranı (son plak) birbirine çok yakın olduğu için, istirahat halinde spontan olarak kavşak aralığına boşalan her bir vezikül içeriği (nörotransmiter kuvantumu) vurduğu membran kısmında o noktaya kısıtlı kademeli depolarizasyon yapar; buna **minyatür son plak potansiyeli (MEPP)** denilir. Motor sinir ucu stimüle edilirse, aynı anda çok sayıda salıverilen vezikül içeriklerinin herbirinin yaptığı "minyatür" yanıtlar birbirine eklenir("summasyon") ve bu kavşakta son plak potansiyeli adı verilen EPSP'yi meydana getirir. Bu yeterince büyükse yayılan aksiyon potansiyelini tetikler ve çizgili kas kasılır.

İnhibitör nöromodülatörler postsinaptik veya kavşak- sonrası membranda hiperpolarzasyona bağlı inhibitör postsinaptik potansiyel (İPSP) meydana getirirler ve membranın eksitatör uyaranlara cevabını güçleştirirler.

Ko-transmiterler: Yakın zamana kadar otonom sinir sistemini oluşturan adrenerjik ve kolinerjik sinirlerin ucundan, sırasıyla sadece noradrenalin veya sadece asetilkolin salıverildiği kabul edilirdi. Bu klasik görüş değişikliğe uğramıştır. Şöyle ki belirli bazı organ ve yapılarda sözkonusu uçlardan adı geçen maddelerle birlikte onların sinaps veya kavşak düzeyindeki etkilerini modifiye eden ve sinir uçlarında daha büyük granüller içinde depolanan maddeler de salıverilir; bunlara **ko-transmiter** adı verilir. Otonom sinir sistemindeki ve bu sistemin periferik ucundaki sinaps ve kavşaklarda impuls aşırımını sağlayan asetilkolin veya noradrenalindir; bunlara **esas (majör) nörotransmiter** adı verilir. Ko-transmiter gerçekte impuls aşırımından (transmisyondan) sorumlu değildir ve eğer tek başına salıverilirse genellikle belirgin bir etkinlik göstermez; ancak birlikte salıverilen esas nörotransmiterin etkinliğini modüle eder. Bu nedenle ko-transmiterlere **modülatör transmiter** adı da verilir. Ko- transmiterler, esas nörotransmiterden farklı olarak bazal durumda veya otonom sinirler düşük frekanslı stimusluslarla uyarıldığı zaman salıverilemezler; genellikle hiperaktivasyon durumlarında salıverilirler. Peptid yapılı olanların (nöropeptidlerin) efektör hücreler üzerindeki etkileri esas (amin yapılı) nörotransmiterinkine göre geç başlar ve daha uzun sürer. Nöropeptidler, amin yapılı nörotransmiterlerin aksine, sinir ucundan salıverildikten sonra uca geri alınmazlar yani re-uptake yapılmazlar.

Ko- transmiterlerin sinaptik aşırımı modüle etmeleri genellikle **dört şekilde** olur: (i) postsinaptik membranın potansiyelini ve kondüktansını değiştirebilirler, (ü) aksiyon potansiyellerinin amplitüd veya zamana göre seyrini değiştirebilirler, (iii) salıverilen esas nörotransmiterin miktarını (salıverilme hızını) presinaptik etkileriyle değiştirebilirler. ve (iv) postsinaptik reseptörlerin esas nörotransmitere duyarlığını değiştirirler. Ko- transmiterin, esas nörotransmitere karşı desensitizasyon gelişmesini geciktirmesi de olasıdır.

Memelilerde otonom sinir sistemindeki ko-transmiterlerin başlıca örnekleri tükrük ve ter bezlerinde kolinerjik uçlardan asetilkolinle birlikte salıverilen **vazoaktif intestinal peptid (VİP)** ve çeşitli yerlerde adrenerjik uçlardan noradrenalin ile birlikte salıverilen **nöropeptid Y (NPY)** ve bazı yerlerde enkefalinlerdir. VİP, tek başına kolinerjik etki yapmaz; örneğin tükrük bezlerinin tükrük salgılamasında parasempatik stimülasyonun yaptığı artma atropin verildiğinde tamamiyle ortadan kalkar. Tükrük bezlerinin arteri içine VİP injekte edilmesi salgıyı artırmaz. Öte yandan deney hayvanına önceden VİP antiserumu injekte edilirse, parasempatik sinir stimülasyonu ile tükrük salgısında oluşturulan artma kısmen azaltılır. O halde birlikte salıverilen VİP, asetilkolinin salgılatıcı etkisini artırır, bu olayın, tükrük bezlerindeki muskarinlik asetilkolin reseptörlerinin asetilkoline karşı afinitesinin artırılmasından ve bezlerde vazidilatasyon sonucu kan akımının artırılmasından ileri geldiği sanılmaktadır. Trakea ve bronş çeperindeki bazı parasempatik kolinerjik sinir uçlarının asetilkolin yanında VİP ile birlikte salıverilen bronkodilatör kısa peptidler de vardır (bak. 9. Baskı 2. Cilt s.1113).

Adrenerjik sinir uçlarından noradrenalinle birlikte salıverilen ATP (adenozin trifosfat) da bazı kaynaklarda noradrenalin'in ko-transmiteri olarak nitelendirilir. Az sayıdaki bazı yerlerde, adrenerjik sinir uçları içinde noradrenalin ve NPY yanında opioid peptidler olan enkefalinlerin de depolanıp salıverildiği bulunmuştur.

I. OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN ANATOMOFİZYOLOJİK BÖLÜMLERİ

Otonom sinir sistemi, anatomofizyolojik özellikleri dikkate alınarak iki ana bölüm veya sistemden oluşur. Bunlar sempatik ve parasempatik sistemlerdir. Gerçekte bu sistemlerle benişiklik gösteren mide- barsak kanalı çeperindeki otonomik si-

nir şebekesi, nisbeten farklı anatomofizyolojik özellikleri nedeniyle ayrı bir bölüm olarak kabul edilir ve enterik sinir sistemi olarak adlandırılır.

Sempatik ve parasempatik sinirlerin çıkış yerleri ve bir kısım dağılım yerleri şematik olarak Şekil 70.1'de gösterilmiştir.

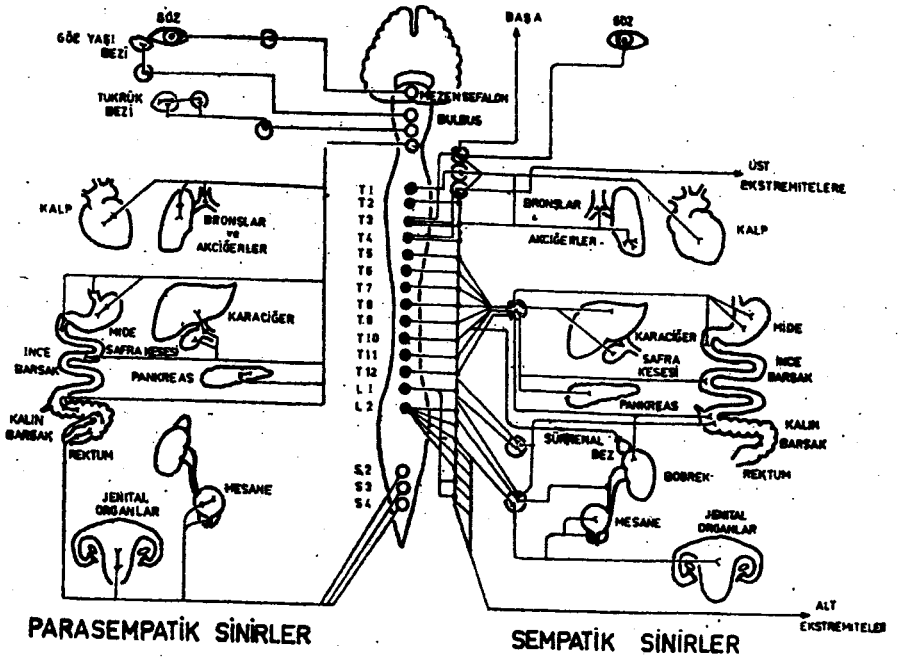
1. SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ

Sempatik sinir sisteminin birinci sıra nöronları omurilikte sekizinci servikal segmentten ikinci veya üçüncü lomber segmente kadar uzanan bölgede bulunur. Bu hücreler, omuriliğin enine kesitinde gri madenin dış yüzünde ön ve arka boynuzlar arasında yer alan **intermedyolateral boynuzu** oluştururlar. İntermedyolateral boynuzda yerleşmiş ve yukarıda belirtilen segmentler arasında kesintisiz bir şekilde dizilmiş bulunan bu nöronlar intermedyolateral sütunu meydana getirirler. Bu sütunda yerleşmiş nöronlar üzerinde medulla oblongata'da bulunan vazomotor merkezden, locus coeruleus'tan ve hipotalamusta bulunan çeşitli sempatik merkezlerden gelen yolaklar sonlanır. Bu hücreler üzerindeki sinapslardan bazılarında impuls aşırımının noradrenalin ve dopamin tarafından sağlandığı sanılmaktadır; diğer bir ilginç nokta bu sinapsları selektif olarak etkileyen bir ilacın henüz bulunmamış olmasıdır. Sempatik birinci sıra nöronların aksonları, bulundukları segmentlerden çıkan ön kökler içinde omuriliği terk ederler. Ön ve arka köklerin birleşmesiyle oluşan spinal sinirlerden, intervertebral deliklerden geçerken ayrılırlar; **rami communicantes albi** diye adlandırılan ve spinal sinirlerden paravertebral sempatik gangliyonlara kadar uzanan kısa sinir dalcıklarını oluştururlar. Bu aksonların bir kısmı **paravertebral gangliyonlarda** (sempatik zincirde) sonlanırlar, diğerleri ise bu gangliyonlardan transit geçerek **prevertebral gangliyonlarda** (sölïak gangliyon, superior mezenterik ve inferior mesenterik gangliyonlar ve aortikorenal gangliyon gibi) sonlanarak oradaki gangliyon hücreleri ile sinaps yaparlar.

Çeşitli tipteki sempatik gangliyonlardan çıkan ikinci sıra nöron aksonları hedef organlar ve diğer hedef yapılardaki efektör hücrelerle (düz kas hücreleri, ekzokrin veya endokrin bez hücreleri, kalp hücreleri vb. gibi) **nöroefektör kavşak** yaparak sonlanırlar.

Sempatik sinir sisteminde, birinci sıra nöronların aksonları **(preganglİyonik aksonlar)** kısa, ikinci sıra nöronların aksonları **(postganglİyonik aksonlar)** uzundur. Bunun bir istisnası, terminal gangliyonlardan çıkan aksonlardır; bu gangliyonlar pelviste ürojenital sistem organlarının yakınında veya dokusu içinde yerleşmişlerdir, bu gangliyonlardan çıkan "kısa" postgangliyonik sempatik sinirler mesanenin trigon bölgesini, erkeklerde aksesuvar jenital organları, dişilerde ise uterus damarları ile jenital kanalın diğer bazı kısımlarını innerve ederler.

Adrenal medulla, embriyolojik yönden ve innervasyonu bakımından sempatik gangliyonlara benzer. Adrenal medullanın kromafin hücreleri **paranöron sayılırlar** ve nöronlar gibi elektriksel olarak eksite edilirler; fonksiyon yönünden ise endokrin hücrelerdir. Bu yapı bir endokrin bezdir ve **intermedyolateral** sütundan **splanknik sinirler** içinde gelen preganglİyonik aksonlar tarafından innerve edilir. Bu sinirler içinde, egemen olan kolinerjik sinir lifleri yanında, P maddesi ve enkefalinler salıveren peptiderjik lifler de vardır. Adrenal medulla'nın fonksiyonel hücreleri olan **kromafin hücreler,** kromafin granüller içinde adrenalin ve noradrenalini, ATP, asidik proteinler olan kromograninler, enkefalinler (opioid peptidler) ile kompleks yapmış bir şekilde içerirler. Bazı türlerde (kedi gibi) kromafin hücreler nöropeptid Y de içerirler. İnsanda yaklaşık 0.5g olan medulla dokusunda 0.5 mg katekolamin bulunur; bunun **normal durumda %80'i adrenalin ve %19'u noradrenalindir.** Bu iki maddenin ayrı granüllerde yerleştiğine ve bazı durumlarda birbirinden bağımsız (diferansiyel) bir şekilde salgılandıklarına inanılmaktadır.



Şekil 70.1 Çeşitli organların otonomik innervasyonu (A. Goth: Tıbbi Farmakoloji-Prensipler ve Kavramlar. Çev.:Ş. Kaymakçalan ve diğ., Ankara Tıp F. Yay.336, 1976'dan alınmıştır.)

2. PARASEMPATİK SİNİR SİSTEMİ

Parasempatik sistemin birinci sıra nöronları, sempatik bölümün aksine SSS'de tek bir yerde kesintisiz bir şekilde toplanmamışlardır; **mezensefalon, bulbus(medulla oblongata)** ve **omuriliğin sakral kısmı** olmak üzere üç ayrı yerde toplanmışlardır. Mezensefalonda bulunan parasempatik nöronların aksonları III. kafa siniri (n. oculomotorius) içinde, medulla oblongata'da bulunanlar ise VII. (n. facialis), IX.(n. glossofaringeus) ve X. (n. vagus) kafa sinirleri içinde SSS'den ayrılırlar. Parasempatik sistemin kranyal bölümünden çıkan birinci sıra aksonlar, baş- boyun bölgesindeki organların (göz, tükrük bezleri ve mukozaların salgı bezleri gibi), göğüs, karın ve pelvis boşluğu içindeki organların (kalp, bronşlar, mide- barsak kanalı ve ekleri ve mesane gibi) çalışmasını düzenlerler. Bu aksonlar anılan organların yanında veya dokusu içinde bulunan parasempatik gangliyonlarda sonlanırlar. Omuriliğin sakral bölümünde ise parasempatik sistemin birinci sıra nöronları 1. sakral segmentten 4. sakral segmente kadar olan bölgede intermedyolateral boynuz içinde yerleşmişlerdir; bu sakral nöronların aksonları pelvis içinde bulunan ürojenital organların yanında veya dokusu içinde bulunan parasempatik gangliyonlarda sonlanırlar. Parasempatik sistemin diğer özelliklerine Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s.1115).

SEMPATİK VE PARASEMPATİK SİSTEMLERİN SİNAPSLARI, KAVŞAKLARI VE RESEPTÖRLERİ

Otonomik sinir sisteminin periferik bölümünde, gangliyonlarda yer alan **sinapslar** ve postgangliyonik sinir liflerinin ucu ile efektör hücreler arasında yer alan **nöroefektör kavşaklar** bulunur. Otonomik sinir sistemi ilaçları esas olarak bu sinaps ya da kavşaklardaki fizyolojik olayları etkileme suretiyle kendilerine özgü tesirleri oluştururlar (bak. Şekil 70.2). Sinaps ve kavşaklarda **ilaçların etkiledikleri fizyolojik olaylar** daha önce kitabın 1. Cildinde santral sinir sistemi ilaçları vesilesiyle belirtilen başlıca 12 olaydan ibarettir (bak. 54. Konu).

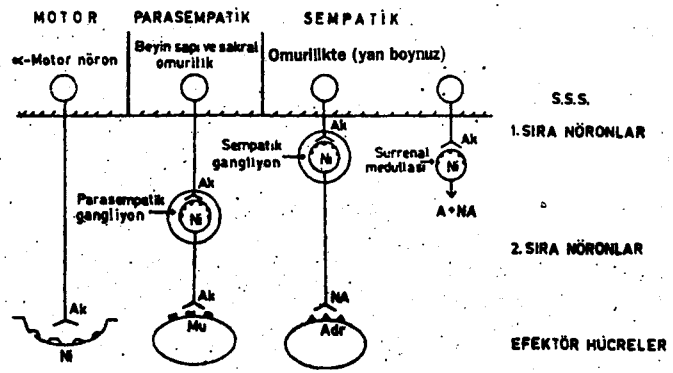
Otonomik sinir sistemi ile ilgili aşağıdaki sinaps veya kavşaklarda impuls aşırımından sorumlu **nörotransmiter, asetilkolindir (kolinerjik sinaps veya kavşaklar);** i) Sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki sinapslar, ii) Adrenal medullada preganglİyonik (splanknik) sempatik sinir lifleri ile kromafin hücreler arasındaki sinapslar ve iii) Parasempatik postgangliyonik sinir lifleri ile efektör hücreler arasındaki kavşaklar. İlk iki yer ile üçüncü arasında önemli bir fark vardır. Şöyle ki otonomik gangliyon hücrelerinin ve adrenal medulla hücrelerinin membranları üzerinde yer alan ve sinaptik aşırımda rol oynayan postsinaptik kolinerjik reseptörler **nikotinik tiptedir.** Oysaki efektör hücrelerdeki kolinerjik reseptörler **muskarinik tiptedir.** Birinci tür reseptörler tütünden elde edilen bir alkaloid olan **nikotin** tarafından aktive edildikleri için bu adı almışlardır. Nikotin ikinci tip kolinerjik reseptörleri aktive edemez; bu reseptörler, ilk olarak Amanita muscaria mantarından elde edilmiş olan **muskarin** adlı alkaloid tarafından aktive edilirler. Muskarin, nikotinik reseptörler üzerinde etkisizdir. Nikotinik tipteki kolinerjik reseptörler periferde nöromüsküler kavşaklarda da bulunur (bak. 57.Konu); ancak bu yerlerdekiler, yukarıda sayılan yerlerde bulunan otonomik sinir sisteminin nikotinik reseptörlerinden farklıdırlar.

Postgangliyonik sempatik sinirin ucu ile efektör hücreler arasındaki kavşakta impuls aşırımını sağlayan esas nörotransmiter **noradrenalin**'dir (**adrenerjik kavşak**). Bu kavşaklarda noradrenalin, kavşak-sonrası (post-junctional) membran üzerinde yerleşmiş olan **adrenerjik reseptörleri** aktive ederek impuls aşırımını sağlar. Adrenerjik reseptörlerin alfa ve beta tipleri ve onların da çeşitli alt-tipleri vardır.

Yukarıda belirtilen duruma göre otonomik sinir sisteminin aşağıda yazılı nöronları kolinerjiktir. (Şekil 70.2): i) Sempatik ve parasempatik sistemin birinci sıra nöronları ve ii) Parasempatik sistemin ikinci sıra nöronları. Sempatik sistemin ikinci sıra nöronları ise genellikle adrenerjiktir. Bunun iki istisnası şunlardır : i) Ekrin ter bezlerini innerve eden sempatik nöronların tümü kolinerjiktir ve ii) İskelet kaslarının damarlarını innerve eden sempatik nöronların bir kısmı kolinerjik, diğer kısmı ise adrenerjiktir.

Sempatik ve parasempatik gangliyonlarda sinaps yapan preganglİyonik sinir uçları **terminal buton** şeklindedirler. Tek bir preganglİyonik sinir lifi dallanmak suretiyle birden fazla (superior servikal gangliyonda 15-20, Auerbach pleksusunda 8000 kadar) gangliyon hücresi ile sinaps yapar. Postgangliyonik myelinsiz sinir liflerinin efektör hücrelerle kavşak yapan uç kısımları ise, daha önce belirtildiği gibi, tesbih dizisine benzer şekilde sıralanmış düğümler (**varikoziteler**) halindedir. Varikoziteler, efektör hücreye bakan yüzleri dışında Schwann hücreleri ile sarılmışlardır. Sinir ucu boyunca yayılan impuls her bir varikoziteden geçerken nörotransmiter salıverilmesine neden olur.

Aynı efektör hücre birden fazla türde sinir ucu tarafından innerve edilebilir (**polinöronal innervasyon**); böylece bir efektör hücre, hem adrenerjik, hem de kolinerjik varikoziteler ve bazı yapılarda ilave olarak peptiderjik varikoziteler ile kavşak yapabilir. Bu şekildeki kavşaklarda bir sinir ucu efektör hücreyi etkilerken, aynı zamanda diğer tür sinir uçlarından nöromediyatör salıverilmesini modüle edebilir. Örneğin, asetilkolin, mide- barsak kanalında olduğu gibi, çevresindeki adrenerjik uçlardan noradrenalin salıverilmesini azaltabilir ve adrenerjik uçtan salıverilen noradrenalin bu ucun yanındaki kolinerjik uçlardan asetilkolin salıverilmesini inhibe edebilir.



Şekil 70.2. Somatomotor ve otonomik sinir sistemleri ile ilgili birinci ve ikinci sıra nöronların konumları, sinir uçlarında salıverilen nörotransmiterler ve etkiledikleri reseptör tipleri (reseptör tipini simgeleyen harfler hücrenin içine konulmuştur) A: adrenalin, Adr: adrenerjik reseptörler, Ak: asetilkolin, Mu: muskarinik reseptörler, NA: noradrenalin, Ni: nikotinik reseptörler.

Nöroefektör kavşakların morfolojik durumu, elektron mikroskopisi ve histokimyasal teknikler kullanılmak suretiyle incelenir. En fazla incelenmiş olan kavşaklar adrenerjik ve kolinerjik sinir uçları ile düz kas hücreleri arasındaki kavşaklardır. Bunlardan bazılarında kavşak aralığı, yukarıda belirtildiği gibi dardır. Dar aralıklı kavşaklarda efektör hücrenin etkinliğinin sinirsel kontrolu, geniş aralıklı kavşaklardakine göre daha güçlü şekilde sağlanır. Sinaps aralığının genişliği yanında, efektör yapılar içindeki sinir uçları ve varikozitelerin sıklığı da bu kontrolun güçlülük derecesinde rol oynar. Sinaps aralığı geniş olan yerlerde gerçek bir sinaps veya kavşağın varlığı tartışılabilir bir durumdadır.

Sinaps ve kavşaklarda nörotransmiter molekülleri (peptid olanlar hariç) esas olarak **presinaptik veya kavşak- öncesi uçlarda** sentez edilirler ve özel veziküller içinde depolanarak tutulurlar. Peptid nörotransmiterler ise nöronların somasında sentez edilip akson ucuna taşınırlar. Sinir ucunun depolarizasyonu, veziküllerdeki nörotransmiterin **parsiyel ekzositos** olayı ile kavşak aralığına salıverilmesine neden olur.

Sinaps veya kavşak aralığına salıverilen nörotransmiter molekülleri, **postsinaptik membran** (örneğin gangliyon hücresi membranı) veya **kavşak- sonrası membran** (efektör hücre membranı) üzerinde kendilerine özgü reseptörleri aktive ederler. Bu moleküller, **reseptörleri** etkileme olanağı bulamadan veya etkiledikten sonra aralıktan elimine edilirler. Başlıca **eliminasyon mekanizmaları** şunlardır: i) Enzimatik yıkılma, ii) Sinir ucuna aktif transport suretiyle geri- alınma (reuptake), iii) Efektör hücreler ve kavşak çevresindeki diğer hücreler tarafından alınma (ekstranöronal uptake) ve iv) Sinaps veya kavşak çevresine ve oradan kapilerler içine difüzyon.

Yukarıda ana hatları ile belirtilen özellikler ve olaylar, ileride kolinerjik sistem ve adrenerjik sistem için ayrıntılı olarak belirtilmişlerdir.

Adrenerjik ve kolinerjik reseptörlerin genel yapısı ve genel fonksiyonel özellikleri: Adrenerjik ve kolinerjik reseptörler, diğer birçok reseptör türü gibi protein yapısındadırlar. Bunların tip veya alt- tiplerinden çoğunun izole edilip saflaştırılması, primer yapısının (amino asid rezidüsü ardışımının) ve hücre membranı içindeki konumunun (topografisini) aydınlatılması son yıllarda mümkün olmuştur. Ayrıca hücre içinde bunların sentezini kontrol eden genlerin ve o genlerin ekspresyonuna aracılık eden mRNA'ların izole edilip idantifiye edilmeleri, genlerin klonlanması ve saflaştırılmış reseptör proteininin hücrelere veya yapay fosfolipid membranlı vezikküllere yerleştirilmesi de (reconstitution) son yıllarda başarılmıştır. Böylece, çeşitli reseptörlerin klasik farmakolojik (fonksiyonel) yöntemler ve radyoligand bağlama yöntemleri yanında moleküler biyoloji yöntemleri ile incelenmesi bunlar hakkındaki bilgimizin hızla artmasına yol açmıştır. Bazı tip reseptörlerin genleri ve genlerin ekspresyonu sonucu olan mRNA'ları iyice belirlendiğinden, bu reseptörlerin dağılımının incelenmesi, artık mRNA'ların dokulardaki dağılımının "northern blot" tekniği ile incelenmesi suretiyle yapılabilmektedir. Ayrıca, reseptör proteini sentezini düzenleyen genin kısa bir DNA segmentinden oluşan ve hedef mRNA'ya uyan tamamlayıcı baz ardışımını içeren "antisense" oligonukleotidlerle mRNA bloke edilerek reseptörlerin fizyolojik fonksiyonları aydınlatılabilmektedir. Bazı durumlarda moleküler biyoloji yöntemleri ile yapılan incelemeler, klasik yönemlerle yapılan incelemelerin gösterdiğinden daha fazla sayıdaki reseptör alt- tiplerinin vücutta bulunduğunu göstermiştir(muskarinik reseptör alt-tipleri için olduğu gibi).

Adrenerjik ve kolinerjik reseptör alt-tipleri (nikotinik reseptörler hariç) esas olarak **G proteini [GTP (guanosin trifosfat) bağlayan düzenleyici protein] ile kenetli reseptörler superfamilyası**na girerler. Nikotinik tipteki reseptörler ise membrandaki Na^+ iyon kanalları ile direkt olarak kenetlenmiştirler veya başka bir deyişle iyon kanalı proteininin intrinsik bir parçasını oluştururlar; bu nedenle **iyon kanalı açıp-kapayan (ion channel gating) reseptörler superfamilyası**na sokulurlar.

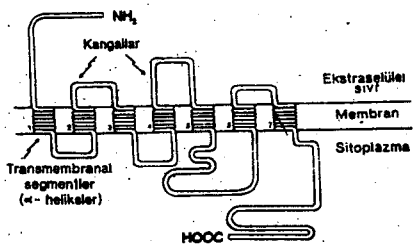
Bütün bu reseptörler efektör hücrelerin veya nöronların **sitoplazma membranı içinde** yerleşmişlerdir; bir hücrede binlercesi bir arada bulunur. Adrenerjik reseptörlerle muskarinik tipteki kolinerjik reseptörler membran içindeki konuşlandırılmaları veya topografileri bakımından birbirine benzerler; özel bir deyimle **yedi transmembranal segmentli (heptahelikal) reseptörlerdir** (Şekil 70.3). Şöyle ki 400'den fazla amino asid rezidüsünden oluşan lineer peptid zinciri amino ($-NH_2$) ucu (terminus'u) dışarda ve karboksil ($-COOH$) ucu sitoplazma içinde

kalacak şekilde hücre membranının bir yüzünden diğerine yedi kez gider gelir (spanning). Transmembranal yedi segmentte peptid zinciri α-**heliks** oluşturacak şekilde kıvrılmıştır ve her bir segment 20'den fazla amino asid rezidüsü içerir. Molekülün, segmentlerini birbirine bağlayan **kangal (loop) bölgeleri** dışta hücre-dışı ortama ve içte sitoplazma içine taşarlar.Kangalların ve zincirin amino ve karboksi uçlarının uzunluğu reseptör tipleri arasında farklılık gösterir. Noradrenalin veya asetilkolin'in reseptör proteinine bağlanma yerini oluşturan amino asid rezidüleri, transmembranal segmentler (α- heliksler) içindedir yani membranın lipid tabakası içine gömülmüştür. G proteini ile geçici olarak kenetlenen kısım, üçüncü intraseküler kangal içindeki belirli amino asidlerdir.

Nikotinik reseptörler iyon (Na^+) kanalı oluşturan, genellikle pentamerik nitelikli (beş alt-birimli) bir yapıdır. Her bir alt-birim 4 tane transmembranal segmentten oluşur.

Asetilkolin, noradrenalin ve vücuttaki diğer nörotransmiterler **agonist** maddelerdir yani reseptörlerle etkileştiklerinde onları aktive ederler. G proteinleri ile kenetli reseptör tipleri olan adrenerjik reseptörlerin ve muskarinik tipteki kolinerjik reseptörlerin, agonistlerle aktivasyonları sonucu membrandaki **efektör makromolekülleri** (enzimleri ve iyon kanallarını) etkilemeleri G proteinleri aracılığı ile olur. Reseptörlerin G proteinleri aracılığı ile etkiledikleri iyon kanallarına **reseptörle çalıştırılan (receptor-operated) iyon kanalları** denilir; bunları nikotinik tipteki kolinerjik reseptörler gibi **reseptörle kaynaşmış iyon kanalları** (ion channel intrinsic to the receptor) ile karıştırmamak gerekir.

Reseptörlerin membrandaki efektör makromolekülleri etkilemelerine aracılık eden **G proteinleri**nin SSS ve periferik yapılarda en az 12 çeşidinin bulunduğu saptanmıştır. Reseptörler, G proteinleri ve efektör makromolekülleri; asetilkolin, noradrenalin ve diğer amin yapılı nörotransmiterler ve nöropeptidler gibi, lipidde yeterli derecede çözünemedikleri için efektör hücre veya hedef hücre içine giremeyen ve son etkileri ile direkt olarak ilişkili intraseküler yapıları bu nedenle doğrudan doğruya etkileyemeyen nörotransmiterlerin, nöromodülatörlerin ve hormonların hücre yüzeyine (reseptöre) olan etkilerini hücre içine aktaran **transmembranal sinyalleme (signaling)** veya **trasmembranal sinyal transdükleme (transduction)** sistemlerinin **üç ana öğesi**ni oluştururlar.



Şekil 70.3. Adrenerjik reseptörler, muskarinik kolinerjik reseptörler ve diğer **yedi transmembranal segmentli (heptahelikal) reseptörler**de lineer reseptör proteini zincirinin membrandaki durumu ve çeşitli kısımları.

Reseptör- G proteini etkileşmesi: G proteinleri üç alt- birimden (alfa, beta ve gama alt- birimleri) oluşan heterotrimerik makromoleküllerdir. Fonksiyonel önemi olan, GTP bağlayan ve reseptörle ve efektör makromoleküllerle etkileşen alt-birim, G proteini türüne özel olan **alfa-alt-birimidir**. Sözü edilen sinyal transdükleme olayı, **aşağıdaki akış şemasına göre cereyan eder :** (i) Reseptörün agonist molekülü tarafından aktivasyonu reseptörü G proteini ile kısa bir süre için birleştirir; böylece ilaç molekülü+reseptör molekülü+G proteininden oluşan **üçlü kompleks** (ternary complex) oluşur ve G proteininin aktivasyonuna neden olur. Şöyle ki inaktif durumdaki G proteini **GDP** (guanozin difosfat) ile bağlanmış ve üç alt- birimi birleşmiş (alfa/ beta/ gama) durumdadır. Reseptör tarafından aktivasyon; GDP'nin ayrılmasına, onun yerini **GTP**'nin (**guanosin trifosfat**'ın) almasına ve α alt-biriminin beta/gama altbirimi kompleksinden ayrılmasına yol açar. GTP ile bağlanmış ve diğer iki alt- birimden kurtulmuş olan α alt- birimi (G_α), G proteininin aktif şeklini temsil eder. (ii) GTP'nin bağlanması, üçlü kompleksi **destabilize** eder; böylece G proteininin reseptörden ayrılmasına ve ayrıca reseptörün agoniste afinitesinin azalmasına yani **reseptör deaktivasyonu**na yol açar. (iii) Aktive edilmiş α-alt-birimi, efektör makromolekülle (örneğin adenilil siklazla) kenetlenir ve onu etkiler (söz konusu G proteini G_s ise adenilil siklazı aktive eder. G_i ise enzimi inhibe eder). Bazı efektör makromoleküller, kural-dışı olarak βγ alt-birimi ($G_{\beta\gamma}$) ile aktive edilir (adenilil siklazın bazı tipleri ve kalpteki reseptörle-çalıştırılan K^+ kanalları gibi). βγ alt-birimi diğer bazı adenilil siklaz tiplerini inhibe eder. (iv) GTP, **GTP fosfataz** tarafından hidroliz edilir; bir fosfat rezidüsü kaybederek GDP'ye dönüşür; aynı zamanda a alt-birimi beta/gama alt- birimi kompleksi ile birleşerek inaktif duruma geçer. Efektör makromolekül üzerindeki etki sona erer; reseptörün üçlü kompleksin destabilizasyonu sırasında azalmış olan, agoniste karşı afinitesi artar. (v) Agonist molekülü reseptörü tekrar aktive ederek yukarıda sayılan transdükleme siklusu yeniden oluşur. Şurası da vurgulanmalıdır ki, sözkonusu siklus sonrasında sinyal bir yandan trasdüklenirken, öte yandan önemli ölçüde **amplifiye edilir**. Şöyle ki bir agonist molekülünün aktive ettiği bir tek reseptör, birçok G proteini molekülünü aktive eder, onların her biri de birçok efektör makromolekülü etkilerler (enzim veya iyon kanalı moleküllerini aktive veya inhibe ederler).

Adrenerjik reseptörler ve muskarinik reseptörler gibi G proteini ile kenetlenen reseptörler üzerinde oluşan sinyali efektör hücre içine transdükleyen **efektör makromolekül'ler**in **başlıcaları şunlardır:** (i) Adenilil siklaz: ATP'yi yıkar ve ikinci ulak olarak sAMP oluşturur. En az 9 tipi vardır (AC1'den AC9'a kadar numaralanır). (ii) Fosfoinozitidaz (fosfolipaz C): Fosfoinozitidi (Pİ'yi) veya diğer adıyla fosfatidilinozitol 4,5- bifosfat'ı ($PİP_2$'yi) hidroliz eder ve ikinci ulak olarak inozitol trifosfat ($İP_3$) ve diasilgliserol (DAG) oluşturur. Bu enzim membranın diğer bazı fosfatidilinozitol polifosfatlarını da DAG'ye ve inozitol polifosfatlara hidroliz edebilir. (iii) Potasyum kanalları: Muskarinik M_2 reseptörler ve α_2 alt-tipi adrenerjik reseptörler tarafından açılır; K konduktansının bu şekilde artması efektör hücrede inhibisyon yapar; M_3 reseptörler tarafından bu kanallar kapatılabilir. (iv) Nöronal Ca^{2+} kanalları: α_2 adrenerjik reseptörler tarafından kapatılabilir.

3.ENTERİK SİNİR SİSTEMİ

Mide-barsak kanalının tonusu ve motilitesi ile salgılama ve absorpsiyon fonksiyonları: (i) nöronlar (sinirler) (ii) **"barsak**

hormonları" veya "mide- barsak hormonları" adı verilen hormonlar ve (iii) barsak mukozası içindeki enterokromafin hücrelerden salıverilen serotonin ve diğer lokal hormonlar (otakoidler) tarafından düzenlenir. Adı geçen hormonlar, kolesistokinin, gastrin, vazoaktif intestinal polipeptid (VİP), sekretin, glukagon, gastrik inhibitör peptid (GİP), motilin, enterogastron, somatostatin ve nörotensin gibi mide-barsak sisteminin ve eklerinin fonksiyonlarının kontrolunu ve eşgüdümünü sağlayan ve bu yerlerden salgılanan peptidlerdir. Bu yapıyı etkileyen sinirler **ekstrinsik** (dışarıdan gelen) sinirler ve **intrinsik** (çeper içinde yerleşmiş veya intraparyetal) sinirler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Ekstrinsik sinirler kesildiğinde (kesilip dışarı alınan izole barsak parçasında olduğu gibi), mide-barsak kanalı motor etkinliğini (örneğin barsak peristaltizmini) görece düzenli bir şekilde sürdürür. Bu olay esas olarak; mide- barsak düz kaslarının bir ağ (sinsisyum) oluşturan tek-birimli düz kas olmasına ve ağ içindeki bazı hücrelerin spontan impuls oluşturan tempocu hücre olmasına bağlıdır (bak. Kayaalp, 1993).

Ekstrinsik sinirler: Bunlar dört çeşittir: (i)vagus ve pelvik sinirler içinde gelen preganglivonik parasempatik sinirler, (ii) prevertebral gangliyonlardan arterler çevresinde gelen postgangliyonik sempatik sinirler, (iii) non-adrenerjik non-kolinerjik sinirler (bak. s. 2099) ve (iv) arterler çevresinde veya vagus ya da pelvik sinirler içinde mide-barsak kanalından otonomik gangliyonlara ve SSS'e doğru seyreden aferent (duyusal) sinirler.

Preganglivonik parasempatik sinirler, Auerbach ve Meissner plekuslarındaki intrinsik (primer) kolinerjik nöronlarla yani parasempatik gangliyon hücreleri ile sinaps yaparlar.

Postgangliyonik sempatik sinirler, mide-barsak çeperinde kolinerjik (parasempatik) intrinsik sinir uçlarındaki α2-adrenerjik reseptörleri aktive edip oradan asetilkolin salgılanmasını inhibe ederek düz kasları gevşetirler. Ayrıca düz kas hücrelerinin β2-adrenerjik reseptörlerini aktive ederek dolaysız gevşeme de yaparlar. Kardia, pilor ve anus gibi sfinkter yapılardaki düz kasların α2-reseptörlerini aktive ederler ve bu yapıların büzülmesine neden olurlar.

İntrinsik sinirler : Bunlar nöron gövdeleri dahil tümüyle mide-barsak çeperi içinde yerleşmiş bulunan kısa nöronlardan ve ara-nöronlardan oluşurlar. Mide-barsak kanalı çeperindeki **lokal refleks yaylarının** önemli öğelerini teşkil ederler. Bu nöronların içinde en yaygın bulunanlar, longitüdinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer alan **myenterik pleksus (Auerbach pleksusu)** ve submukoza tabakasında yer alan **submüköz pleksus (Meissner pleksusu)**'nun ana öğelerini oluşturan **parasempatik (kolinerjik) gangliyon hücreleri**dir. Bunların kısa boylu olan aksonları mide-barsak kanalının düz kas hücreleri ve salgı bezi hücreleri ile nöroefektör kavşak yaparlar. Diğer intrinsik nöron gruplarının bir bölümü **kısa duyusal nöronlar** ve **ara nöronlar**dır. Kısa duyusal nöronların somaları myenterik pleksus ve submukozal pleksusta yerleşmiştir. Bunların mukoza içindeki uçları (dendritleri) yanıbaşlarında bulunan **enterokromafin hücreler**le yakın temas halindedir. Barsak lumeninden gelen mekanik ve kimyasal uyarılar, enterokromafin hücrelerden lokal hormon görevi yapan serotonin, taşikininler ve benzeri maddelerin salıverilmesine neden olur; bunlar aracılığı ile duyusal kısa nöron üçları uyarılır. **Ara nöronlar** myenterik ve submukozal pleksus içinde yerleşmişlerdir. Bunların bir kısmı serotonerjik dopaminerjik ve kolinerjiktir. Serotonerjik olanlardan salıverilen serotonin, yukarıda adı geçen pleksuslar içindeki parasempatik kolinerjik motor veya salgılatıcı nöronları onlar üzerindeki 5-HT_4 reseptörler aracılığı ile uyarır veya NANK türü inhibitör ara nöronlar üzerindeki 5-HT_3 reseptörleri uyararak kolinerjik nöronları inhibe eder (bak. 98. Konu Şekil 98.1). Dopaminerjik ara nöronlar parasempatik kolinerjik nöronları inhibe, kolinerjik ara nöronlar ise stimüle ederler. Ara nöronların önemli bir bölümü **non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) nöronlar**dır. Bunların büyük kısmı **peptiderjik** (akson uçlarından P maddesi ve diğer taşikininleri, VİP -vazoaktif intestinal peptid-, enkefalinler ve somatostain gibi peptid nöromodülatörleri salıveren) ara nöronlardır. P maddesi ve diğer taşikininler ara nöronlardan başka, duyusal nöronların akson ucundan da salıverilirler ve diğer nöronları uyarırlar; diğer peptidler inhibe edici etki yaparlar. Peptiderjik nöronlar iki pleksus arasındaki sinirsel iletişime de katkıda bulunurlar. NANK nöronların bir bölümü nöronal NO sentaz enzimini eksprese eden ve nöromodülatör olarak nitrik oksid (NO) salıveren **nitrerjik nöronlar**dır. Ayrıca ATP ve adenozin salıveren inhibitör **purinerjik ara nöronlar** da vardır. Uyarıcı nöromodülatörlerin reseptörleri genellikle fosfolipaz C ile kenetlidirler, böylece intraselüler kalsiyumu salıvermek veya fosforilasyon reaksiyonları aracılığı ile voltaja bağımlı Ca^{2+} kanallarını açarak da Ca^{2+} düzeyini artırırlar. İnhibitör nöromodülatörlerin reseptörleri membranda G proteini aracılığı ile adenilil ve guanilil siklaz ile kenetledirler ve oluşan sAMP ve sGMP ile kısmen çeşitli tipteki, K^+ kanallarını açarak inhibisyona aracılık ederler.

II. OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN NÖROKİMYASAL BÖLÜMLERİ

1.KOLİNERJİK SİSTEM

Sempatik ve parasempatik sistemin birinci sıra nöronlarından ve parasempatik sistemin ikinci sıra nöronlarından oluşur. Bu nöronların gangliyonlardaki veya nöroefektör kavşaklardaki akson uçlarından salıverilen ve sinaptik aşırımdan sorumlu olan nörotransmiteri asetilkolindir. Ekrin ter bezlerine giden ikinci sıra sempatik nöronların tümü ve çizgili kasların damarlarına gidenlerin bir kısmı da kolinerjik nöronlardır. Ter bezlerine, tükrük bezlerine ve bronş ve barsak salgı bezlerine giden kolinerjik sinir uçlarında asetilkolin yanında ayrı veziküller içinde vazoaktif intestinal peptid de bulunur ve salıverilir.

Asetilkolin'in Biyosentezi, Depolanması, Salıverilmesi ve İnaktivasyonu

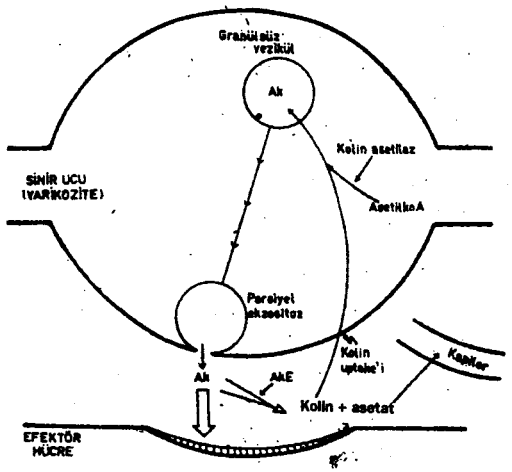
Asetilkolin, kolinerjik sinir uçlarından kolin'in enzimatik asetilasyonu suretiyle sentez edilir. Bu olayı katalize eden enzim, **kolin asetiltransferaz** (kolin asetilaz) enzimidir. Asetil kaynağı, sinir ucundaki mitokondrilerde sentez edilen asetilkoenzim A' dır. Kolin sinir ucuna sinaps veya kavşak aralığından aktif transport suretiyle alınır. Kolin kaynağı, aralıkta yıkılan asetilkolinden oluşan kolin, vücutta yıkılan fosfolipidlerden oluşan kolin

ve diyetle alınan ekzojen kolindir. Kolinerjik sinir ucu membranında kolini içeriye pompalayan bir **kolin uptake mekanizması (kolin pompası veya yüksek afiniteli kolin transportörü)** vardır. Transportör molekülü protein yapısındadır ve izole edilerek molekül ağırlığı belirlenmiştir. Asetilkolin'in kendisi uptake'e uğramaz. Kolin'in asetillenmesi esas olarak sitoplazma içinde yapılır. Böylece oluşan asetilkolin 30-60 nm çapındaki, elektronlara saydam (granülsüz) vezikül içinde depolanır; bunlara **depo veziküller**i denilir. Bu veziküllerin membranında bulunan ve asetilkolini sitoplazmadan vezikül içine uptake yapan bir **vezikül pompa** vardır. Veziküler asetilkolin uptake'i **vezamikol** adlı madde tarafından bloke edilir. Asetilkolin sentezinde hız kısıtlayan basamak kolin'in membrandan transportudur. Kolinerjik sinir etkinliğinin artması fazla asetilkolin salıverilmesine ve onun yıkımı sonucu aralıkta fazla kolin oluşmasına neden olur. Bu da kolin transportunu hızlandırır. Sinir ucunda asetilkolin aşırı derecede oluşursa kolin, kolin kinaz enzimi tarafından inaktif fosfolipidlere dönüştürülür. **Hemikolinium -3** ve diğer aziridinium bileşikleri kolin'in nitrojen hardal ("mustard") analoglarıdır ve kolin transportörü molekülünü alkilleyerek kolin uptake'ini irreversibl şekilde bloke ederler; sonuçta asetilkolin sentezini indirekt olarak bloke ederler ve kolinerjik uçlarda boşalma (deplesyon) yaparlar.

Vezikül membranının kaynağı Golgi aparatı membranıdır; bu yapının membranı yamalar halinde kopar ve Golgi lumeninden aldığı enzim ve diğer molekülleri hapsederek küresel şekil alır. Golgi aparatı nöronun somasında bulunduğu için, veziküller, somadan akson ucuna **aksonal akımla** taşınırlar. Somadan yola çıktıklarında, nöropeptid içeren veziküller nöromediyatörle dolu, fakat asetilkolin veya noradrenalin veziküller "boşturlar"; akson ucunda doldurulurlar.

Salıverilme: Sinir ucunun (gangliyonlarda terminal butonların ve nöroefektör kavşaklarda varikozitelerin) depolarizasyonu, asetilkolin'in sinaps veya kavşak aralığına salıverilmesine neden olur. Salıverilme **parsiyel eksositoz** şeklinde olur. Şöyle ki vezikül membranı sitoplazma membranına belirli noktalarda yapışır, yapışma yerinde membranlar erir ve vezikül içindeki asetilkolin molekülleri aralığa atılır. Daha sonra membranların üzerindeki delik kapanır. Böylece boşalan, fakat sitoplazma içinde kalan boş veziküller kap olarak yeniden kullanılırlar yani onların içine tekrar asetilkolin depolanır. Kolinerjik sinapslarda asetilkolin salıverilmesi ve sentezi ile ilgili olaylar Şekil 74.4'de gösterilmiştir. Sözü edilen salıverilme şekline kuvantal salıverilme adı da verilir. Sinir uçlarından istirahat halinde nörotransmiterin sızma suretiyle non-kuvantal bir biçimde salıverilmesi de mümkündür.

Salıverilme sırasında vezikül tümüyle aralığa atılmadığından bu olay tam bir ekzositoz değildir. **Eksitasyon ile salıverilme arasındaki keneti** Ca^{2+} iyonları sağlar. Sinir ucunun depolarizasyonu membran içindeki voltaja-bağımlı kalsiyum kanallarını açar ve Ca^{2+} içeri girer. Presinaptik kolinerjik uçlardaki fonksiyonel, **voltaja-bağımlı Ca^{2+} kanalları,** genellikle N tipi kanallardır. Bir deniz salyangozu türünden elde edilen 27 amino asidli peptid olan **omega-konotoksin-GVİA** (ω-Cg Tx) ile selektif olarak bloke edilirler (bak.40. Konu). Aynı tip kanallar adrenerjik uçlarda da bulunur. Motor sinir uçlarında ve adrenal medulla kromafin hücre membranında P tipi Ca^{2+} kanalları bulunur; bunlar adıgeçen toksine duyarsızdırlar, fakat Agelenopsis türü bir örümcek



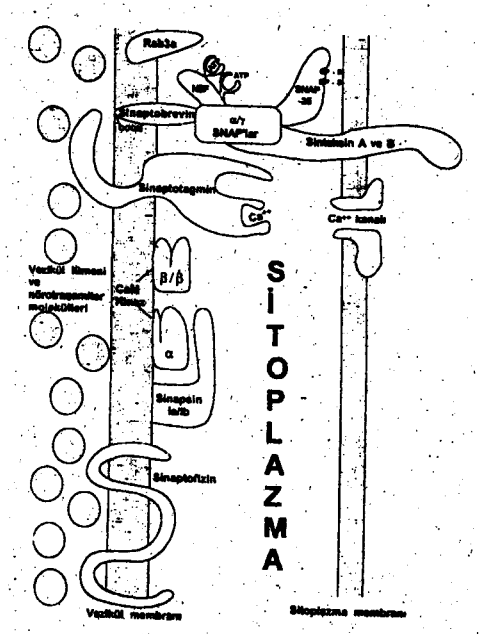
Şekil 70.4. Kolinerjik sinir ucunu oluşturan varikozitelerden biri ile efektör hücre membranı arasındaki nöroefektör kavşağın durumu, asetilkolin sentezi, depolanması ve salıverilmesi ile ilgili olaylar. Ak: asetilkolin, AkE: asetilkolinesteraz.

("funnel web spider") dan elde edilen **huni-ağ toksini** ve **omega-agatoksin** ile selektif bloke edilirler.

Akson uçlarından nöromediyatörlerin, Ca^{2+} ile tetiklenen parsiyel ekzositoz olayı ile **salıverilmesinin moleküler temeli** son yıllarda aydınlatılmıştır. Tetikleme, bir dizi özgül proteinlerin, kinazlarla fosforilasyon sonucu kaskad şeklinde etkileşmesine yol açar (Şekil 70.5). Bu kaskad birbiri ardından **4 olayı** meydana getirir:1. Yanaşma ("docking"), 2. Hazırlama ("priming"), 3. Ca^{2+} bağlanması, 4. Füzyon ve porus oluşumu. Birinci olay sırasında vezikküller sinir ucu membranının iç yüzüne yanaşarak tutunurlar. Bir yanda, vezikül membranında bulunan **sinaptobrevin ve rab3a molekülleri**, öte yanda sitoplazma membranında bulunan **sintaksinler ve SNAP-25 molekülleri** yanaşmada rol oynarlar; bu olayda vezikül membranındaki **sinaptotagminler** düzenleyici görevi yapar. Daha sonraki basamaklarda sitoplazmik proteinler olan NSF (N-etilmaleimide duyarlı faktör) adlı bir AT-Paz ve SNAP'lar (soluble NSF attachment proteins) ile diğer bazı proteinler rol oynar; daha sonra Ca^{2+} 'un sinaptotagmin, CAPS vb. gibi **kalsiyum reseptör proteinleri** ile bağlanması ve sinaptofizinler, birbirine yapışmış vezikül ve sitoplazma membranının delinmesine (füzyon ve porus oluşumuna) yol açar. Geçici olarak oluşan porustan, vezikül içindeki nöromediyatör molekülleri "jet" hızıyla sinaps aralığına atılırlar; sonra porus kapanır ve boşalmış vezikküller tekrar dolmak üzere sitoplazmaya dönerler. Adrenerjik ve diğer tür sinir uçlarından nöromediyatörlerin salıverilmesinin moleküler mekanizması da aynıdır.

Presinaptik uçlarda vezikküllerin iki havuz halinde bulundukları gösterilmiştir. **Salıverilebilir havuz**, presinaptik uçtaki toplam vezikül sayısının ufak bir kısmını teşkil eder ve oradaki vezikküller sitoplazma içinde serbest durumdadır. Sinir ucu depolarize edilince bu havuzdaki vezikküllerin az bir kısmı yukarıda belirtilen olaylar sonucu sitoplazma membranına yanaşır ve füzyon yaparak içerdiği molekülleri jet hızında sinaps/ kavşak aralığına salıverir. Çok daha büyük olan ikinci havuz hücre iskeletine ("cytoskleton") bağlanmış olan **yedek vezikül havuzudur.** İki havuz arasında var olan iki yönlü dengeyi, vezikül membranında yerleşmiş fosfoproteinler olan **sinapsin I ve II** türleri düzenler. Depolarizasyon sonucu Ca^{2+} 'un içeri girmesi **Ca^{2+}-kalmoduline bağımlı (CaM) protein kinaz II**'yi ve protein kinaz A'yı aktive ederek sinapsinlerin fosforilasyonuna ve salıverilebilir vezikül sayısının, bağlı olan havuz aleyhine artmasına neden olur.

Çok güçlü bir zehir olan ve Zn^{2+} 'ya bağımlı endoproteaz etkinliği gösteren **botulinum toksinlerinin** belirli serotipleri, sinaptobrevinleri parçalayarak asetilkolin salıverilmesini irreversibl olarak durdurur ve kolinerjik aşırımı felceder. Kara dul örümcek venomundan elde



Şekil 70.5. Parsiyel ekzositozla nöromediyatör salıverilmesinde rol oynayan vezikül membranı ve sinir ucu sitoplazma membranı proteinleri, sitoplazmik faktörler ve etkileşmeleri. Asetilkolin, noradrenalin ve diğer nöromediyatörlerin parsiyel ekzositozla salıverilmesi aynı veya benzer fonksiyonel proteinlerin ve faktörlerin etkileşmesi esasına dayanır. Bu mekanizma peptid ve amin hormonlar gibi vezikküllerde depolanıp parsiyel ekzositozla salgılanan hormonların salgılanması olayında da geçerlidir. Açıklamalar için metne bakınız.

edilen α-**latrotoksin**, akson ucu sitoplazma membranında bulunan polimorfik nöreksin türü proteinlere bağlanarak, uçtan masif bir nörotransmiter boşalmasına yol açar.

Asetilkolin'in depolanması ve salıverilmesi, memelilerin nöromüsküler kavşağında ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Bu incelemeler kolinerjik sinir ucundaki vezikküllerin herbirinin ortalama 10.000 kadar asetilkolin molekülü içerdiğini ve bir uçta **en az 300.000 tane vezikül** bulunduğunu göstermiştir. Bu sayısal değerlerin nöromüsküler kavşak dışında kalan diğer kolinerjik kavşaklar için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Nöromüsküler kavşak dışında kalan nisbeten fazla incelenmiş bir diğer yer, kedinin superior servikal gangliyonudur. Bu sempatik gangliyonda sonlanan preganglİyonik sinir uçlarında bulunan asetilkolin'in yaklaşık %85'inin salıverilebilir durumda olduğu, geri kalanın ise salıverilmeye elverişli olmadığı saptanmıştır. Plazma ile perfüze edilen gangliyonun bir saat boyunca yüksek frekanslı stimuluslarla devamlı uyarıldığında, perfüzat içine atılan asetilkolin miktarının uyarmadan önce gangliyonlarda bulunan miktarın yaklaşık 6 katı olduğu hesaplanmıştır. Bu, söz konusu gangliyondaki kolinerjik sinir uçlarında asetilkolin'in sentez ve salıverilme hızının (kısaca "turnover" hızının) bir hayli yüksek olduğunu gösterir. Motor sinir uçlarından asetilkolin ile birlikte kalsitonin-geniyle ilişkili peptid (CGRP) salıverildiği ve bu nöropeptidin çizgili kas hücresinde asetilkolin reseptörü sentezinin düzenlenmesinde ve kavşak-sonrası membranda asetilkoline karşı desensitizasyon oluşmasının önlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir.

Asetilkolin salıverilmesinin modülasyonu: Nöroefektör kavşaklardaki kolinerik sinir uçlarında asetilkolin salıverilmesini değiştiren bazı reseptörlerin (presinaptik reseptörlerin) bulunduğu gösterilmiştir. Bunların bir türü **muskarin presinaptik reseptörler**dir; onların aktivasyonu sonucu asetilkolin kendi salıverilmesini azaltır. O halde bu tür reseptörler **otoreseptör** görevi yaparlar ve bir negatif feedback düzenleme mekanizmasının bir parçasını oluştururlar. Atropin ile bu reseptörlerin blokajı asetilkolin salıverilmesini artırır. Söz konusu reseptörler, pekçok yerde muskarinlik reseptörlerin M_2 alt tipine uyan özellikler gösterirler; bazı yerlerdeki kolinerjik sinir uçlarında M_1 veya M_3 alt-tipi muskarinik otoreseptörler bulunur.

Kolinerjik sinir uçlarında α-adrenerjik (α_2 alt tipi), dopaminerjik, opioid mü ve serotonerjik (5-HT_1-benzeri) reseptörler de bulunur, bunların uygun agonist ilaçlarla aktivasyonu asetilkolin salıverilmesini azaltır. Bu uçlarda nörotransmiter salıverilmesini azaltan başka tür reseptörler de bulunur (bak. Tablo 70.3). Salıverilen nörotransmitere uyan otoreseptörler dışında kalan, bütün bu reseptörlere **presinaptik heteroreseptörler** adı verilir.

Çizgili kasların nöromüsküler kavşaklarında motor sinir ucunda **nikotinik** tipte kolinerjik reseptörler bulunur. Presinaptik uç bir asetilkolinesteraz tabakası ile korunduğu için salıverilen asetilkolin sinir ucunu eksite edemez; fakat antikolinesteraz ilaçlarla enzim inhibe edilirse nöromüsküler kavşakta toplanan asetilkolin motor sinirleri retrograd olarak stimüle edebilir. Söz konusu reseptörlerin asetilkolin tarafından aktivasyonunun bu maddenin salıverimesini artırdığı ileri sürülmüş ise de normal durumda böyle bir mekanizmanın işlerliği tartışmalıdır.

Asetilkolin'in inaktivasyonu: Asetilkolin'in eliminasyonu, sinaps veya kavşak aralığında bol miktarda bulunan **asetilkolinesteraz** enzimi tarafından hidroliz edilerek kolin ve asetik aside dönüştürülmek suretiyle olur. Histokimyasal teknikler kullanılarak elektron mikroskopisi ile yapılan incelemeler adı geçen enzimin, kolinerjik sinaps veya kavşaklarda hem sinir uçlarında ve hem de kavşak sonrası veya postsinaptik membran üzerinde yerleştiğini göstermiştir. Gerçek kolinesteraz adıyla da adlandırılan bu enzim, kolin esterleri içinde en hızlı asetilkolini hidroliz eder. Metakolini de hidroliz edebilir, fakat benzoylkoline karşı etkisizdir. **Psödokolinesteraz** diye adlandırılan ikinci bir kolinesteraz türü asetilkolin'i daha yavaş parçalar, bu enzimin en hızlı parçaladığı kolin esteri butirilkolindir. Bu nedenle psödokolinesteraza, **butirilkolinesteraz** adı da verilir. Psödokolinesteraz sinapslarda bulunmaz ve bu yerlerdeki asetilkolin hidrolizine katkısı yoktur.

Kolinerjik kavşak ve sinapslarda bulunan asetilkolinesteraz kolinerjik nöronun somasında yapılarak aksonal transportla kavşağa taşınır. Bu yerler dışında eritrositlerde, trombositlerde, lenfositlerde ve plasentada da bulunur; oralarda bulunuşunun fonksiyonel öneminin ne olduğu bilinmemektedir. Son zamanlarda asetilkolinesterazın beyindeki non-kolinerjik nöronlarda da bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu enzimin beyin nöronlarında non-kolinerjik işlevlerinin olması da mümkündür (membrandaki iyon kanallarının modülasyonu ve proteaz işlevi gibi). Psödokolinesteraz kolinerjik sinirlerde ve glia hücrelerinde önemsiz derecede bulunur. Ayrıca plazmada, karaciğer ve diğer organlarda da vardır ve bu yerlerde non-selektif bir esteraz işlevi yapar.

Elektrik balığı (Electrophorus electricus) ve memelilerin sinir sisteminden elde edilen asetilkolinesteraz enzimini saflaştırıp kristalize etmek mümkün olmuştur. Herbiri 80.000 molekül ağırlığında olan protein yapısında dört alt-birimden oluştuğu (tetramer olduğu) saptanmıştır. Bu alt-birimlerin aktif merkezi **anyonik nokta ve esteratik nokta** diye adlandırılan iki noktadan oluşur; esteratik noktaya asil bağlayan nokta adı da verilir. Negatif elektrikle yüklü olan anyonik noktanın, bir dikarboksilik amino asidin serbest karboksil grubu olması muhtemeldir. Esteratik nokta gerçek-

te iki ayrı noktadan ibarettir. Bunlardan biri anyonik noktadan 0.25 nm uzaklıkta olup histidin'in bazik imidazol azotudur; diğeri ise anyonik noktadan 0.5 nm uzaklıktadır ve serin'in asidik hidroksil grubudur. Anılan iki grup da nükleofilik niteliktedir; daha etkin olan serin üzerindeki grup asetilkolin'in elektrofilik karbonil grubunun karbonu ile kovalent bağla bağlanır. Histidin'in imidazol grubu, hidrojen bağları ile bağlanarak serin'in **nükleofilik** etkinliğini pekiştirir. Anyonik nokta asetilkolin'in katyonik kolin grubunu "puntalar". Asetilkolin molekülünün asetil grubunun belirtilen şekilde bağlanması sonucu kolin, asetil grubundan ayrılır; enzim asetillenmiş olur. Daha sonra asetik asidin enzime bağlanmış olan elektrofilik karbon atomu su moleküllerinin nükleofilik etkisine maruz kalarak esteratik noktadan ayrılır ve bu şekilde enzim tekrar serbest hale gelmiş olur (re - aktivasyon); sonuç olarak asetilkolin hidroliz edilmiş olur.

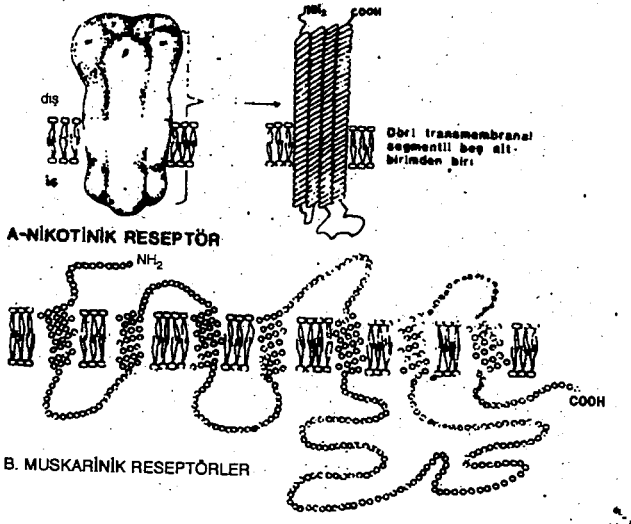
Kolinerjik Reseptörler (Kolinoseptörler)

Asetilkolin'in otonom sinir sistemi ile ilgili nöronlar ve efektör hücreler üzerindeki etkisine, birbirinden çok farklı yapıda reseptörler olan nikotinik reseptörler ve muskarinik reseptörler aracılık ederler.Bunların her birinin alt- tipleri vardır. **Nikotinik reseptörler** yapıca, **ligandla açılıp kapanan ("ligand- gated") katyon kanallarıdır; muskarinik reseptörler** ise, otonom sinir sistemi ile ilişkili α- ve β - adrenerjik reseptörler gibi, **G proteini (GTP bağlayan düzenleyici protein) ile kenetli reseptörler** superfamilyasına aittir ve yapıca yedi transmembranal segmentli bir proteindir (Şekil 70.6).

Kolinerjik reseptörlerin iki ana türünü oluşturan muskarinik ve nikotinik reseptörlerin dokulardaki **dağılımları ve dansiteleri,** radyoligand bağlama yöntemleri ile etraflı olarak incelenmiştir; örneğin nöromüsküler kavşakta ve elektroplak sinapslarında radyoaktif iyodla işaretlenmiş α- bungarotoksin kullanılarak yapılan deneylerde nikotinik reseptör dansitesinin (sıklığının) postsinaptik membranda 30.000/μm^2 dolayında olduğu bulunmuştur. Bu reseptörlerin başlıca dağılım yerleri ve ayırıcı farmakolojik özellikleri Tablo 70.1'de gösterilmiştir. Motor sinir uçlarında asetilkolin ile birlikte salıverilen kalsitonin - geniyle ilişkili peptid (CGRP)'in çizgili kasta asetilkolin reseptörü yapımını kontrol eden geni stimüle ettiği, kastaki elektriksel aktivitenin ise bu geni inhibe ettiği bulunmuştur. Bu kotransmiter ayrıca, kendi reseptörü aracılığı ile adenilil siklaz-sAMP sistemini de aktive eder.

Nikotinik reseptörler: Nikotinik tipteki asetilkolin reseptörlerinin yapısı, ilk olarak, Electrophorus ve Torpedo türü elektrik balıklarının elektrik organından (elektroplaktan) onları ayırmak ve saflaştırmak suretiyle etraflı bir şekilde incelenmiştir. Daha sonra çizgili kaslardaki, otonomik gangliyonlardaki ve santral sinir sistemi nöronlarındaki nikotinik reseptör tiplerinin yapısı aydınlatılmış, alt- birimlerinin sentezini düzenleyen genlerin cDNA'sı yapılmış ve alt- birimler klonlanmıştır.

Nikotinik reseptör proteini pekçok yerde beş alt-birimden oluşan **pentamerik bir yapı**ya sahiptir. Alt- birimler 5 taç yapraklı bir çiçeğin taç yaprakları gibi bir araya gelmişler ve ortada kanal boşluğu oluşturmuşlardır. Her bir alt-birim proteini, 4 transmembranal segmenten oluşur. Kanal katyon kanalıdır. Aslında Na^+, Ca^{2+} ve K^+ 'u geçirmekle beraber, asetilkolin ile aktive edilip açıldığında Na^+ kanalı gibi çalışır ve depolarizasyona yol



Şekil 70.6. Hücre membranında yerleşmiş nikotinik reseptör (A) ve muskarinik reseptörün (B) moleküler yapısı.

açar. Nikotinik reseptör protein kompleksinin toplam molekül ağırlığı 250 kD (kilodalton) dolayındadır. Elektrik organından saf olarak elde edilen reseptörleri, doğal veya yapay iki tabakalı lipid membranlar üzerine"monte" etmek (reconstitution) ve fonksiyonlarını incelemek mümkün olmuştur. Alt- birimlere α, β, γ, δ ve ε adı verilmiştir. Asetilkolin ve nikotin bağlanma yeri α alt-birimleri üzerinde ve onların diğer alt-birimlere değen kısımlarındadır. α 'ların en az 8 ve β'ların en az 4 alt-tipi vardır. Reseptörün yerine ve tipine göre, içerdiği alt-birim türleri değişkenlik gösterir.

Nikotinik reseptörlerin tipleri: Çizgili kasların nöromüsküler kavşaklarındaki nikotinik reseptörlerin ve otonomik gangliyonlarla adrenal medulla'nın kromafın hücrelerindeki nikotinik reseptörlerin belirli blokör (antagonist) ilaçlara karşı duyarlığının farklı olmasına bakarak nikotinik reseptörlerin iki tipi ayırt edilmiştir; **bunlar çizgili kas tipi (muscle-type, N_M)** reseptörler ve **gangliyon tipi (N_G)** reseptörlerdir. Daha sonra santral sinir sistemi nöronlarında **nöronal SSS reseptörler** ve **α7 nöronal reseptörler** tanımlanmışlardır.

Çizgili kas tipi (N_M) reseptörler, d-tübokürarin, panküronyum ve benzeri çizgili kas felcedici ilaçlar tarafından selektif ve güçlü bir şekilde bloke edilirler. Gangliyon (N_G) tipi reseptörler heksametonyum, mekamilamin ve diğer gangliyon bloke edici ilaçlar tarafından selektif bir şekilde bloke edilirler; dimetilfenilpiperazinium (DMPP) maddesi bu reseptörlerin selektif bir agonistidir. Bir yılan zehiri olan a-bungarotoksin çizgili kas tipi reseptörleri selektif olarak bloke eder, fakat gangliyon tipi reseptörlere dokunmaz. Diğer bir yılan zehiri kappa-bungaratoksin (diğer adıyla nöronal bungarotoksin) gangliyon tipi reseptörleri selektif şekilde bloke eder. Asetilkolin ve nikotin, çizgili kas ve gangliyon tipi kolinerjik reseptörlerin non-selektif agonistleridir. Nöronal SSS reseptörlerin alt-birim bileşimi diğerlerinden farklı olmakla beraber, yukarıda sayılan toksin ve ilaçlara duyarlıkları gangliyon tipi reseptörlerinki gibidir.

N_M reseptörler, erişkin kasında 2 tane α_1 ve birer tane β_1, ε ve δ alt- birimlerinden oluşur, konduktansı 35-50 pS (pikoSiemens)'tir; embriyonik kasta ε alt- biriminin yerini γ bu arada mide paryetal hücrelerinde / alt - birimi almıştır. N_G'ler genellikle sadece α_3 ve β_4 alt- birimlerinden oluşan pentamerlerdir. Nöronal SSS'ler genellikle 2 tane α_4 ve 3 tane β_2 alt- birimlerinden oluşan pentamerlerdir, α_7 nöronal reseptörlerin ise 7 tane α_7 alt-biriminden oluşan bir homomer olduğu sanılmaktadır.

Muskarinik reseptör alt-tipleri: Muskarinik reseptörlerin otonom sinir sisteminde ve onun innerve ettiği efektör hücrelerde, fonksiyonel farmakolojik incelemelerle varlığı gösterilen ve ilaçlarla etkileşmeleri ve fizyolojik rolleri etraflı şekilde belirlenmiş olan **üç tipi** vardır; bunlar M_1, M_2 ve M_3 reseptörlerdir. Bunların membranda kenetlendikleri sinyal transdükleme sistemleri de belirlenmiştir. Ayrıca, halen sadece beyinde ve nöroblastoma hücrelerinde varlığı gösterilen M_4 ve M_5 reseptörler vardır. Bütün muskarinik reseptörler 7 transmembranal segmentlidir.

M_1 reseptörler, beyinde öğrenme ve bellekle ilgili kolinerjik yolakların ucundaki sinapsların postsinaptik membranında ve periferde ekzokrin bez hücrelerinde sempatik ve parasempatik gangliyon hücrelerinde (bu arada mide-barsak kanalı çeperinde) bulunurlar; sonuncu yerdekiler gangliyonik aşırımı fasilite eden yavaş (geç) depolarizasyondan sorumludurlar. $G_{q/11}$tipi G proteini ile kenetlenmişlerdir. **Pirenzepin ve telenzepin** bu reseptörlerin selektif antagonistleridir. M_1 reseptörlerin selektif agonisti yoktur; arekolin, izoarekolin, oksotremorin, RS 86 ve McN-A 343 parsiyel agonistidirler.

M_2 reseptörler (eski adıyla $M_{2\alpha}$ veya kardiyak M_2 reseptörler), otonomik gangliyonlarda kalpteki yapılarda (atriyum myokardı, sinus düğümü ve iletim sistemi), bazı düz kas hücrelerinde ve beyinde (özellikle diensefalon ve ponsta) bulunurlar. $G_{i/O}$ tipi G proteini ile kenetlenmiştir. Nöroefektör kavşaklardaki kolinerjik ve adrenerjik sinir uçlarında bulunan ve asetilkolin ve noradrenalin'in salıverilmesini inhibe eden presinaptik reseptörler de bir çok yerde M_2 'nin özeliklerini gösterirler. Otonomik gangliyonlarda kolinerjik uçlardan asetilkolin salıverilmesini frenleyen presinaptik otoreseptörler de M_2 reseptörlere benzerler. Kalpteki parasempatik kolinerjik uçların otoreseptörleri M_1 tipidir. M_2 reseptörlerin selektif kompetitif antagonisti tripitramindir. Bu reseptörlerin selektif agonisti yoktur; arekaidin proparjil ester ve N-etilguvasin proparjil ester bunlara nisbeten selektiftir.

M_3 reseptörler (eski adıyla $M_{2\beta}$ veya glandüler M_2 reseptörler) ekzokrin salgı bezi hücrelerinde ve mide-barsak kanalı, trakeobronşiyal kanal ile mesane düz kasında; otonomik gangliyonlarda ve beynin bazı bölgelerinde bulunurlar; aktive edildiklerinde bezin salgısını artırırlar ve düz kaslı yapıların kasılmasına neden olurlar. $G_{q/11}$ ve G_k tipi G proteinleri ile kenetlenmişlerdir. Beyin nöronlarındakilerin halen fonksiyonları bilinmemektedir. Bazı yapılarda (kedi femoral arteri gibi) adrenerjik uçlardaki ve damarların endotel hücrelerindeki muskarinlik reseptörlerin M_3 tipi olduğuna inanılmaktadır. M_3 reseptörlerin selektif antagonisti darifemasindir. Selektif agonisti yoktur.

M_4 reseptörler, otonomik gangliyonlarda ve ön beyinde bulunur; ayrıca tavşan anakoksigeus kasında bulunmuştur ve histaminle kasılmış kasın asetilkolin ile

TABLO 70.1
Kolinerjik reseptörlerin tipleri, başlıca dağılım yerleri ve ayırıcı özellikleri

Tip	Dağılım	Ayırıcı özellik: Aktive eden	Bloke eden
1. Muskarinik[1]	Efektör hücreler (düz kaslar, kalp, dış salgı bezleri gibi)	Muskarin ve benzerleri	Atropin ve benzerleri
2. Nikotinik (gangliyon alt-tipi, N_G)	a) Sempatik ve parasempatik gangliyonlar b) Adrenal medulla (kromafin hücreler) c) Karotik sinus ve aorta yayındaki kemoreseptörler[2] d) Bazı eferent ve adrenerjik sinir uçları[2]	Nikotin ve benzerleri	Gangliyon bloke ediciler (heksametonyum ve mekamilamin gibi)
3. Nikotinik (çizgili kas alt-tipi, N_M)	Çizgili kaslar (nöromüsküler kavşak)	Nikotin ve benzerleri	Nöromüsküler bloke ediciler
4. Santral muskarinik	SSS (özellikle beyin)	Muskarin ve benzerleri	Atropin ve benzerleri[3] (antiparkinson ilaçlar)
5. Santral sinir sistemi nikotinik reseptörleri	SSS (özellikle omurilik ve korteks)	Nikotin ve benzerleri[3]	Gangliyon bloke ediciler, metililakonitin

1. Gangliyonlarda da muskarinik reseptörler bulunur, fakat bunlar normal durumda impuls aşırımından sorumlu değildirler.
2. Gangliyon bloke edicilerin bu yerlerdeki etkinliği diğer iki yerdeki kadar fazla değildir.
3. Sadece kan-beyin engelini geçenler etkilidir.

gevşetilmesine aracılık eder. Adenilat siklazla hem pozitif, hem de negatif şekilde kenetlenmiştir; ayrıca voltaja-bağımlı Ca^{2+} kanallarınını inhibe eder. Bu alt-tiplerden başka halen periferde varlığı gösterilmemiş olan, beyinde substantia nigra'da ve hipokampusta yerleşmiş olan **M_5 reseptörler** vardır.

Yukarıda temel özellikleri belirtilen ilk 3 reseptör alt-tipinin her birinin heterojen olduğunu ve onların da alt- tiplerinin bulunabileceğini gösteren kanıtlar vardır.Yukarıda belirtildiği gibi çeşitli yapıların düz kaslarında yerine göre M_2 veya M_3 reseptörler bulunur. M_3 reseptörler fosfoinozitid hidrolizine ve bu şekilde oluşan $İP_3$ ve DAG aracılığı ile genellikle düz kasın kasılmasına neden olurlar. Ancak damarlarda endotel hücrelerinin M_3 reseptörlerinin uyarılması aynı ikinci ulakları oluşturarak intraselüler Ca^{2+} düzeyini artırıp Ca^{2+} / kalmoduline bağımlı nitrik oksid (NO) sentazı stimüle ederek NO (endotel- kaynaklı gevşetici faktör) üretimini ve salıverilmesini artırır; böylece damar düz kaslarını gevşetir. M_2 reseptörlerin aktivasyonu düz kaslarda K^+ konduktasını artırarak ya da Ca^{2+} kanallarını inhibe ederek gevşemeye ve adenillil siklazı inhibe ederek kasılmaya neden olur.

Kolinerjik reseptörlerle ilişkili sinyal transdükleme mekanizmaları: Nikotinik reseptörler daha önce değinildiği gibi bir **katyon kanalı**nın intrinsik bir bölümünü teşkil ederler veya başka bir deyişle bu kanalla direkt olarak kenetlenmişlerdir.

Nikotinik reseptörlerin asetilkolin ve diğer nikotinik reseptör agonistleri tarafından aktive edilmesi kanalın kısa bir süre için açılmasına neden olur; bu sırada kanalın konduktansı nisbeten fazla artar (gangliyon alt- tipinde 35-40 ve çizgili kas alt-tipinde 35-50 pikoSiemens). Nikotinik reseptörlerin kenetlendiği katyon kanalı tipi esas olarak Na^+'u ve daha az derecede olarak Ca^{2+} ve K^+'u geçiren kanallardır. Bu kanalların açılması hücreleri depolarize eder; gangliyon ve iskelet kası hücrelerinde EPS (eksitatör postsinaptik potansiyel) oluşturur; bu potansiyel çizgili kasın nöromüsküler kavşağında son plak potansiyeli (end plate potential) diye adlandırılır.

Muskarinik reseptörlerin ilişkili oldukları trasmembranal sinyal transdükleme sistemleri Tablo 70.2'de özet olarak gösterilmiştir:

2.ADRENERJİK SİSTEM

Nöral ve endokrin(hormonal) iki bölümü vardır **(sempatoadrenal sistem)**. Nöral bölümü, sempatik sistemin ikinci sıra nöronlarından oluşur; bu nöronların nöroefektör kavşaklardaki akson uçlarından salıverilen ve aşırımdan sorumlu olan nörotransmiter **noradrenalin**'dir (ekrin ter bezlerine ve çizgili kasların damarlarına giden kolinerjik sempatik aksonlar hariç). Bazı yapılardaki (kalp ve damarlar gibi) noradrenerjik sinir uçlarında noradrenalin yanında ko-transmiter olarak **nöropeptid Y** bulunur. Bu madde de noradrenalin gibi vazokonstriktördür; fakat kalp kasını pek etkilemez. Diğer bazı yapılardaki (vas deferens ve bazı damarlar, gibi) noradrenerjik sinir uçlarından, fonksiyonel bir ko-transmiter olarak ATP de salıverilir. Bütün noradrenerjik uçlarda **ATP**, ayrıca noradrenalin depolanmasında da rol oynar. Ortamda adrenalin ve serotonin düzeyi yükseldiğinde adrenerjik sinir uçları bu monoaminleri de ortamdan alıp depolayabilirler ve stimüle edildiklerinde salıverebilirler; fakat bu maddeleri sentez edemezler.

TABLO 70.2
Muskarinik reseptör alt-tiplerinin ilişkili oldukları transmembranal sinyal transdükleme mekanizmaları

Reseptör	Aracı G proteini	Efektör makromolekül	Hücresel temel etki
M_1	$G_{q/11}$[1]	Fosfolnozitidaz ($PİP_2$'nin hidrolizi sonucu $İP_3$ ve DAG oluşumu)	Eksitasyon
M_2	$G_{i/o}$	Adenilil siklaz inhibisyonu (sAMP oluşumunu azaltır)	İnhibisyon[2]
		İçe yönelik doğrultucu K^+kanalının aktivasyonu	İnhibisyon
		Voltaja-bağımlı Ca^{2+} kanalı inhibisyonu	İnhibisyon
M_3	$G_{q/11}$[1]	Fosfoinozitidaz ($PİP_2$'nin hidrolizi sonucu $İP_3$ ve DAG oluşumu)	Eksitasyon
M_4	G_k	K_M tipi K^+ kanalının kapanması	Eksitasyon
	$G_{i/o}$	Adenilil siklaz inhibisyonu	İnhibisyon[2]
		Voltaja-bağımlı Ca^{2+} kanalı inhibisyonu	İnhibisyon

1. Pertussis toksinine duyarlı (yani onunla inhibe edilebilen) ve duyarsız izoformları vardır. 2. Düz kaslarda eksitasyon.

Noradrenalin'in Biyosentezi, Depolanması ve Salıverilmesi

Noradrenalin, adrenerjik akson uçlarında L-tirozin'den başlayarak sentez edilir. Sentezi yapan enzimler sempatik gangliyon hücreleri içinde yapılıp aksonal akımla sinir ucuna iletilirler. Adrenerjik sinir liflerinin, uçları dışında kalan bölümlerinde ve nöron somasında, noradrenalin'in uçlarındakine oranla çok az bulunduğu fluoresans teknikleri ile yapılan histokimyasal incelemelerde gösterilmiştir.

Adrenal medullada ve, dağınık ve daha az sayıda olmak üzere, diğer yerlerde bulunanan kromafin hücrelerde de noradrenalin sentez edilir; fakat bu hücrelerde, adrenerjik sinir uçlarından farklı olarak, noradrenalin'i adrenalin'e dönüştüren **feniletanolamin N- metiltransferaz (FNMT)** enzimi bulunur ve sentez edilen noradrenalin'in büyük bir kısmı adrenalin'e dönüştürülür. Adrenal medullada sentez edilen adrenalin ve noradrenalin hormon görevi yaparlar, kromafin hücrelerden kan dolaşımı içine salıverilirler ve böylece vücutta adrenerjik reseptörü bulunan bütün hedef hücrelere erişip etkileme olanağını bulurlar. İnsanda medullada varolan katekolamin'in %80-85'i adrenalin ve geri kalan kısmı noradrenalindir. İnsan ve diğer memelilerde adrenerjik sinir ucunda adrenalin sentez edilmez; fakat kurbağalarda bu sinir uçlarında adrenalin'in sentez edildiği ve nörotransmiter olduğu gösterilmiştir.

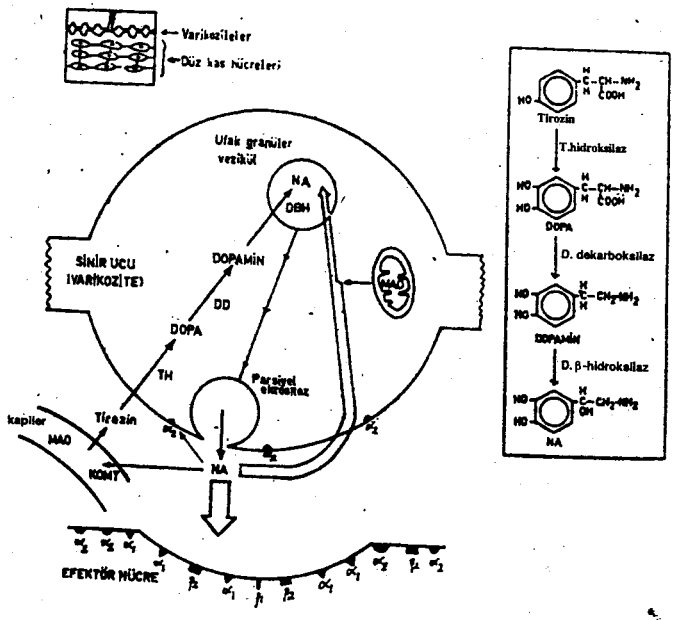
Noradrenalin'in biyosentez basamakları ve bunlarla ilgili enzimler Şekil 70.7 de gösterilmiştir.

Elektron mikroskopisi ve immünofluoresans mikroskopisi ile yapılan incelemeler ve doku homojenatlarını dansite gradiyentine karşı santrifüj etmek suretiyle yapılan biyokimyasal çalışmalar sayesinde noradrenalin sentezinde görevli enzimlerin hücrenin hangi komponentlerinde bulunduğunu saptamak mümkün olmuştur. **Tirozin hidroksilaz**, sitoplazmada bulunur, kofaktörü tetrahidrobiopterin (BH_4) maddesidir, α- metil paratirozin ve aluminyum bu enzimi inhibe eder. Aluminyum dihidropteridin trifosfat'tan tetrahidrobiopterin sentezini yapan dihidropteridin redüktazı inhibe ederek noradrenalin ve dopamin sentezini azaltır. Bu olayın kronik aluminyum intoksikasyonu belirtilerine katkısı vardır.

Tirozin hidroksilaz enziminin etkisi altında L- tirozin'den oluşan L-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) gene sitoplazmada bulunan **L-DOPA dekarboksilaz** enzimi tarafından L- dopamin'e dönüştürülür. Son enzim gerçekte bir **aromatik L-amino asid dekarboksilaz** enzimidir; ve kofaktörü piridoksal fosfattır; diğer levo amino asidleri de dekarboksiller Şöyle ki, beyinde 5-hidroksitriptofan'ı 5- hidroksitriptamin'e çeviren dekarboksilaz enzimi de aynı enzimdir; ayrıca orto-tirozin'i çeşitli dokularda dekarboksillemek suretiyle tiramin'e çevirebilir. Sözü edilen enzim karaciğer ve böbreklerin parenkima hücrelerinde de bol miktarda bulunur. Adrenerjik sinir uçlarında ve kromafin hücrelerde sitoplazmada oluşan dopaminin yaklaşık yarısı aktif transport suretiyle sitoplazma içinden noradrenalin vezikülleri içine alınır ve onların içinde bulunan kofaktörüaskorbik asid olan **dopamin β-hidroksilaz** enzimi tarafından noradrenalin'e çevrilir ve depolanır. Vezikül membranında dopamin ve noradrenalin'i vezikül içine taşıyan bir veziküler amin pompası (veziküler noradrenalin transportörü) vardır. Bu transportör H^+'e bağımlı bir transportördür. Noradrenalin ve yanında, serotonin gibi diğer bir monoamini de veziküllere pompalar. Sinir ucundaki noradrenalin transportörü gibi 12 transmembranal segmentli bir proteindir.

Adrenerjik sinir uçlarında dopamin β-hidroksilaz enziminin %80 kadarlık bir kısmı vezikül membranında çözünmemiş durumda bulunur ve vezikül membranının **kromomembrin A fraksiyonu**nu oluşturur. Enzimin geri kalan kısmı vezikül içinde çözünmüş durumdadır; vezikül içinde bulunan ve **kromogranin**'ler adı verilen çözünmüş protein fraksiyonunun ufak bir kısmını oluşturur. Adrenal medullada enzimin dağılımı yukarıdakinden farklıdır, enzim vezikül membranı ve vezikül içi sıvı arasında eşit şekilde dağılmıştır. Adrenerjik sinirlerin veya kromafin hücrelerin uyarılması sırasında vezikül içindeki noradrenalin ile birlikte, çözünmüş dopamin β-hidroksilaz da salıverilir. İlginç olarak aynı yerden salıverilen bu iki maddenin miktarları arasındaki oran, vezikül içindeki orana yaklaşık olarak eşittir. Sözü edilen yerlerden salıverilmesi nedeniyle, dopamin b-hidroksilaz plazmada da bulunur. Bu enzimin plazmadaki düzeyinin vücutta sempatik etkinliğin iyi bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Sempatoadrenal etkinliğin arttığı fizyolojik durumlarda plazmadaki enzim düzeyi de artar. Musevilerde görülen nadir bir hastalık olan **ailesel disotonomia**'da sözü edilen enzimin plazmadaki düzeyi düşük bulunmuştur.

Adrenal medulla ve diğer yerlerde bulunan kromafin hücrelerde, noradrenalinden adrenalin oluşturan FNMT enzimi sitoplazmada yerleşmiştir ve kofaktörü S-adenozilmetionindir. Bu duruma göre, kromafin hücrelerde vezikül içinde oluşan noradrenalin, oradan sitoplazmaya salıverilir ve adrenalin'e dönüştükten sonra tekrar vezikül içine alınıp depolanır.



Şekil 70.7 Solda: Adrenerjik sinir ucunu oluşturan varikozitelerden biri ile efektör hücre membranı arasındaki nöroefektör kavşağın durumu, bu kavşakta noradrenalin sentezi, depolanması, salıverilmesi, reuptake'i ve enzimatik yıkımı ile ilgi temel olaylar ve post-sinaptik (kavşak-sonrası) membran üzerinde adrenerjik reseptörlerin dağılımı. Sol üst köşede tesbih dizisi şeklindeki varikoztlerden oluşan adrenerjik sinir ucu ile düz kas dokusu arasındaki ilişki gösterilmiştir.DBH: dopamin β- hidroksilaz, DD: dopa dekarboksilaz (aromatik L-amino asid dekarboksilaz), KOMT: katekol- O-metil transferaz, MAO; monoamin oksidaz, NA: noradrenalin, TH: tirozin hidroksilaz.

Sağda: Noradrenalin sentez basamakları ve prekürsör moleküllerinde meydana gelen kimyasal değişiklikler.

Noradrenalin sentezinde **hız kısıtlayan basamak**, tirozin hidroksilaz enzimidir. Sentezin kısa süreli kontrolu, oluşan noradrenalin tarafından yapılır; şöyle ki fazla sentez sonucu sitoplazmada konsantrasyonu artan serbest noradrenalin, enzimin inhibisyonuna neden olur ve sentezi yavaşlatır. Bu bir negatif "feedback" kontrol mekanizmasıdır ve biyokimyasal bakımdan bir "son-ürünle inhibisyon" (end-product inhibition) olayı sayılır. Noradrenalin, adrenal medullanın kromafin hücrelerinde FNMT enzimini de inhibe eder. Uzun süren aşırı sempatik etkinlik ve buna bağlı olarak adrenerjik nöron boyunca artmış impuls trafiği, bir yandan hücrede enzim ve vezikül yapımını artırır ve öte yandan, hücre içine Ca^{2+} girişi arttığından Ca^{2+} kalmodulin kompleksi aracılığı ile tirozin hidroksilaz ve dopamin β-hidroksilazı aktive ederek katekolamin sentezini hızlandırır.

Adrenal medulladaki kromafin hücrelerde noradrenalinden adrenalin sentezi başta adrenal korteksten sızan kortizol olmak üzere bazı hormonlar tarafından kontrol edilir. Hipofizektomi yapılmış deney hayvanlarında bu hücrelerdeki tirozin hidroksilaz, dopamin β-hidroksilaz ve FNMT enzimlerinin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Dışarıdan ACTH verilmesi azalmayı ortadan kaldırmaktadır. Glukokortikoidler ise hipofizektomili hayvanlarda sadece FNMT düzeyindeki azalmayı düzeltebilirler. Glukokortikoid reseptörleri silinmiş "knock-out" farelerde adrenal medulla atrofiktir. Bu hormonal etkilerin adrenerjik sinirlerdeki biyosentez mekanizmaları için de geçerli olması mümkündür.

Depolanma: Yukarıda belirtildiği gibi adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin'in depolanması özel veziküller içinde olur. Elektron mikroskopisi ile ve biyokimyasal yöntemlerle yapılan incelemeler adrenerjik sinir ucunda **iki türlü noradrenalin vezikülü** olduğunu göstermiştir: i) Öz kısmı yoğun (elektron-opak) (dense- cored) olan yaklaşık 45 nm çapındaki ufak (hafif) veziküller, ii) Öz kısmı yoğun ve çapları 70-80 nm arasında olan büyük (ağır) veziküller. Bu uçlarda ufak veziküllerin sayısı büyük veziküllerinkinden fazladır; bu nedenle noradrenalin'in büyük kısmı ufak veziküllerde depo edilmiş bulunmaktadır. Aynı durum, adrenerjik sinirlerin, uçları dışında kalan kısımları için de geçerlidir. Adrenal medulladaki kromafin hücrelerde ise esas olarak büyük veziküller bulunur; veziküllerde noradrenalin ve adrenalin ATP ve bir çözünür protein olan kromogranin A ile birlikte bir kompleks oluşturmak suretiyle bağlanmıştır. Adrenal medulladaki büyük veziküller met- ve lö-enkefalinleri de içerirler. Adrenerjik sinirlerdeki büyük veziküllerin de noradrenalin yanında, nöropeptid Y ve diğer peptidler de (somatostatin, met-enkefalin, lö- enkefalin, dinorfinler, bombesin gibi) içerdikleri, bu sinirlerden bazılarında gösterilmiştir. Düşük frekanslı uyarıların sadece ufak veziküllerdeki noradrenalinin, yüksek frekanslı uyarıların ise büyük veziküllerdeki noradrenalin ve peptidlerin salıverilmesine neden olduğu saptanmıştır.

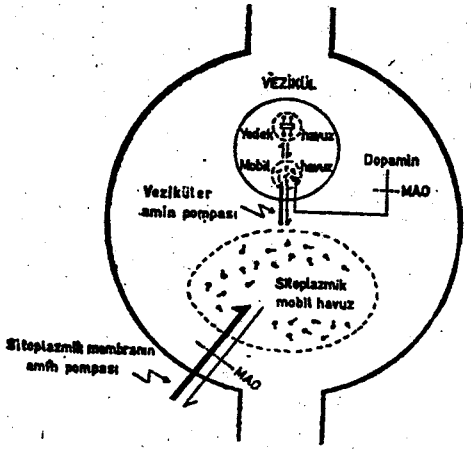
Dört molekül noradrenalin (veya adrenalin) bir molekül **ATP ile kompleks** yapmaktadır. Vezikül içinde noradrenalin'in az bir kısmı serbest durumda çözünmüş olarak bulunur. Vezikül membranı serbest noradrenalin'e karşı geçirgendir; fakat orada bulunan **veziküler amin pompası** (veziküler noradrenalin transportörü) (bak. s. 1059), sitoplazmaya geçen noradrenalini içeri pompalar ve girişi hızlandırır. Adrenal medulladan elde edilen veziküller içinde noradrenalin ve adrenalin'in sitoplazmadakine göre yaklaşık 200 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu saptanmıştır. Rezerpin ve benzeri bazı ilaçlara karşı vezikül membranındaki amin pompasının davranışı, sinir ucu membranı üzerinde bulunan ve aşağıda değinilecek olan, kokaine- duyarlı diğer bir amin pompasınınkinden farklıdır.

Adrenerjik sinir ucunda nörotransmiter noradrenalin'in, birbiri ile denge halinde olan **üç "havuz"** içinde toplandığı kabul edilir. Havuz deyimi, bir maddenin, hücrenin değişik kısımlarında farklı şekilde ve birbiri ile denge halinde bulunan çeşitli fraksiyonlarını ifade eder. Bunlardan ikisi **vezikül içindeki noradrenalin** ile ilgilidir. Oradaki noradrenalin, **yedek havuz** ve **mobil havuz** içinde bulunur. Yedek havuzu ATP ile bağlanmış durumdaki noradrenalin molekülleri oluşturur; mobil havuzu ise vezikül içindeki serbest noradrenalin molekülleri oluşturur. Üçüncü havuz **sitoplazmik mobil havuz**dur. Sitoplazmik mobil noradrenalin havuzu ile intraveziküler mobil noradrenalin havuzu birbirinden vezikül membranı ile ayrılmışlardır. Bu membranda etkinlik gösteren veziküler amin pompası nedeniyle, vezikülden sitoplazmaya sızan veya kavşak aralığından re-uptake ile sitoplazma içine alınan, başka bir deyişle sitoplazmik havuza giren, noradrenalin hızlı bir şekilde vezikül içine pompalanır. Sitoplazmadaki noradrenalin konsantrasyonu, intravezikuler mobil havuzdakine oranla çok düşüktür. Sözü edilen noradrenalin havuzlarının yerleri ve denge ilişkileri Şekil 74.8 de gösterilmiştir. Veziküler amin pompası, daha düşük afiniteli ve daha az hızlı bir şekilde, indirekt etkili sempatomimetik aminleri de sitoplazmadan vezikül içine aktarabilir.

Salıverilme: Sinirsel stimülasyona bağlı salıverilme parsiyel ekzositoz suretiyle basitçe aşağıdaki şekilde olmaktadır. Sinir ucunun depolarizasyonu, voltaja- bağımlı **N tipi Ca^{2+} kanallarını** açarak ekstraselüler Ca^{2+} iyonlarının sitoplazma içine girmesine neden olur. Ca^{2+}, salıverilmeden sorumlu tetikleyici iyondur; ancak, sinir ucunun depolarizasyonu Na^+ kanallarının açılmasına bağlı

bir olaydır. Sinir ucuna Ca^{2+} girmesi sonucu aktif noktalarda Ca^{2+} konsantrasyonunun hızla ve geçici bir süre artması tıpkı kolinerjik uçlardaki olaylar kaskadına benzeyen olaylar dizisine yol açar. Bu olaylar dizisine katkıda bulunan ve çoğu fosforile edilen vezikül membranı ve sitoplazma membranı proteinleri ile diğer proteinler, kolinerjik uçlardan asetilkolin salıverilmesine katkıda bulunan proteinlerin büyük kısmı itibariyle aynıdır (bak. s.1053). Diğer nörotransmiterlerin salıverilmesi olayının da Ca^{2+} un yaptığı tetiklemenin ardından genelde, aynı moleküllerin, aynı hiyerarşiye göre etkileşmesine bağlı olduğu bulunmuştur. Sonuçta sitoplazmik membran ve vezikül membranı bağlanma noktasında eritilir (**füzyon**). Böylece açılan delikten, vezikül içeriği kavşak aralığına atılır. Bu olaydan sonra içi boşalan vezikül membranı sitoplazmik membrandan ayrılır, sitoplazma içine geri döner ve delik kapanır. Boşalmış vezikül içine biyosentezle yeniden noradrenalin doldurulur. Görüldüğü üzere sinirsel uyarım sırasında salıverilen noradrenalin, sitoplazmaya temas etmediğinden oradaki mitokondrilerde yerleşmiş bulunan **MAO enzimi**nin yıkıcı etkisine maruz kalmamakta ve böylece salıverilme ekonomik bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Depolarizasyon sonucu adrenerjik sinir uçlarına Ca^{2+} girişi, tıpkı kolinerjik uçlarda olduğu gibi, omega- konotoksine duyarlı özel N-tipi kalsiyum kanalları aracılığı ile olur; bu kanallar, L tipi kalsiyum kanallarını bloke eden nifedipin ve diğer dihidropiridinler tarafından bloke edilemezler.

Kalp, dalak ve diğer bazı yerlerin damar yataklarındaki ve vas deferens'teki adrenerjik sinir uçlarından sinir stimülasyonu sonucu **ko-transmiter** olarak **nöropeptid Y (NPY)** salıverildiği gösterilmiştir. NPY salıverilmesi daha ziyade stimulus frekansı yükseltildiğinde belirginleşir. NPY presinaptik etkisi ile noradrenalin salıverilmesini düzenler (inhibe eder); noredrenalin gibi vazokonstriktör etkisi de vardır. Ancak α- reseptör blokörü ilaçlar düşük frekanslı sinir stimülasyonuna bağlı vazokonstriksiyonu tamamiyle yok ederler. Bu çelişkili gözüken durumun, nöropeptid Y'ye bağlı rezidüel vazokonstriksiyonun, damarların β-reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı vazodilatasyonla maskelenmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Nitekim daha sonra beta- blokör ilaç uygulanırsa vazokonstriksiyon kısmen ortaya çıkar. Sempatik sinirler yüksek frekanslı stimuluslarla uyarılırlarsa, bu durumda NPY salıverilmesi belirginleştiği için alfa- blokör ilaçlardan sonra rezidüel bir vazokonstriksiyon kalır. NPY, ayrıca noradrenalin ve adrenalin'in vazokonstriktör etkisini potansiyalize eder. Rezerpin ve guanetidin gibi adrenerjik uçta noradrenalin düzeyini düşüren ilaçlar nöropeptid Y düzeyini de düşürürler. Ancak NPY deplesyonu için, rezerpin'in noradrenalin deplesyonu için gerekenden yüksek dozda verilmesi gerekir ve NPY deplesyonu noradrenalin deplesyonuna göre daha az olur. NPY kalpte, kasa etkisizdir, ama presinaptik uçlarda NPY reseptörü vardır ve bunların aktivasyonu noradrenalin salıverilmesini suprese eder; böylece NPY kalpte negatif inotropik ve negatif kronotropik indirekt etki yapabilir.



Şekil 70.8 Adrenerjik sinir ucunda üç noradrenalin havuzunun ve ilişkilerinin şematik gösterilişi, Vezikül içindeki yedek havuzda noradrenalin ATP ile 4: 1 oranında bağlanmıştır.

Sinirsel stimülasyona bağlı noradrenalin salıverilmesinin sinir ucu membranındaki (presinaptik) reseptörler aracılığı ile modülasyonu : Dokuları ^{3}H-noradrenalin'le inkübe etmek ve böylece adrenerjik sinir uçlarındaki noradrenalin depolarını işaretlemek suretiyle, sinir ucunun depolarizasyonu sırasında işaretli noradrenalin salıverilişinin hızı üzerine çeşitli maddelerin etkisi kolayca incelenebilir. Bu tür incelemelerde noradrenalinin kendisinin, çeşitli nöromediyatörlerin ve hormonların, sinir stimülasyonu sırasında salıverilen noradrenalin miktarını azalttıkları veya çoğalttıkları bulunmuştur. Böylece sinir ucu membranı üzerinde nörotransmiter salıverilmesini olumlu veya olumsuz yönde etkileyen çeşitli reseptörlerin varlığı ortaya konulmuştur.

Bu presinaptik reseptörlerden en fazla incelenenler adrenerjik reseptörlerdir. Bunlar, sinir ucundan salıverilen nörotransmitere uyan reseptörler olduklarından otoreseptör adını alırlar. Adrenerjik sinir uçlarında bulunan otoreseptörler α_2- ve β_2- tipidir. Adrenerjik sinir ucundan salıverilen noradrenalin, bu reseptörler aracılığı ile kendi salıverilmesinin modülasyonunu (otomodülasyon) yapar. Şöyle ki presinaptik α_2- adrenerjik reseptörlerin

aktivasyonu, salıverilmenin inhibisyonuna, β_2-reseptörlerin aktive edilmesi ise salıverilmenin artmasına neden olur. Adı geçen reseptörlerin çeşitli adrenerjik agonistlere ve antagonistlere duyarlıkları ilerdeki bölümlerde ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Noradrenalin'in yaptığı presinaptik α_2- adrenerjik reseptör aktivasyonunun sinir ucundan içeri Ca^{2+} girişini azaltarak salıverilmeyi inhibe ettiği sanılmaktadır. Ancak, böyle bir negatif "feedback" mekanizmasının fizyolojik koşullarda işler durumda olması ve fonksiyonel öneminin bulunması tartışmalıdır.

Adrenal medulladaki kromafin hücrelerin membranları üzerinde salıverilmeyi inhibe eden α_2- adrenerjik reseptörler bulunmaz. Buna rağmen α_2-reseptör agonisti klonidin, kolinerjik stimülasyona bağlı adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını artırır; fakat bu etki klonidin'in spesifik agonistik etkisi ile ilgili değildir.

Adrenerjik sinir uçlarında bulunan **muskarinik reseptörlerin** kavşak bölgesindeki kolinerjik sinir uçlarından salıverilen asetilkolin ile veya dışarıdan verilen kolinerjik ilaçlar ile aktivasyonu, noradrenalin salıverilmesini inhibe eder. Adrenerjik uçlardan salıverilen noradrenalin de yanıbaşında kolinerjik uçlar varsa onlardan asetilkolin salıverilmesini azaltır (söyleşme, "cross-talk"). Adrenerjik sinir ucu membranı üzerinde bazı dokularda nikotinik tipteki kolinerjik reseptörler de bulunur ve asetilkolin bunlar aracılığı ile noradrenalinin salıverilmesini artırabilir; fakat adrenerjik uçlarda egemen olan reseptörler muskarinik reseptörlerdir. Bu olaylar nörotransmiter salıverilmesinin **nöronlar-arası (internöronal) modülasyonunun** örnekleridir.

Atriyumda, sempatik sinir ucundan salıverilen noradrenalin miktarının, vagus'un elektriksel stimülasyonu sırasında azalması yukarıda belirtilen etkileşme ile açıklanır. Çeşitli deney hayvanlarında ventrikül myokardında vagus sinir lifleri pek bulunmadığı halde, önemli miktarda muskarinik reseptör bulunduğu radyoligand bağlama yöntemi ile saptanmıştır. Daha sonra bunların ventrikül myokardında sık bir şekilde bulunan adrenerjik sinir uçlarında yerlemiş oldukları anlaşılmıştır. Barsak çeperinde ve atriyumda sempatik sinir liflerinin ucundan salıverilen noradrenalin, aynı yerdeki kolinerjik (parasempatik) uçlardan asetilkolin salıverilmesini inhibe (modüle) eder.

Adrenerjik sinir uçlarındaki **dopamin reseptörlerinin** dopamin veya diğer dopaminerjik agonist ilaçlarla aktivasyonunun, kalp-damar sisteminde sempatik tonusu düşürdüğü gösterilmiştir. Güçlü bir dopaminerjik agonist olan bromokriptin alanlarda kan basıncında meydana gelen düşmede, bazı damar düz kaslarındaki postsinaptik dopaminerjik reseptörlerin aktivasyonuna bağlı vazodilatasyondan çok, yukarıdaki presinaptik etkinin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bunu destekleyen tartışmalı bir bulgu bromokriptin'in insanda plazma noradrenalin düzeyini düşürmesidir. L-DOPA tedavisi altındaki hastalarda görülen hipotansiyonun da aynı şekilde oluşması mümkündür.

TABLO 70.3

Otonom sinir sisteminin adrenerjik ve kolinerjik kavşaklarında sinir uçlarında yerleşmiş olan ve elektriksel stimülasyona bağlı nörotransmiter salıverilmesini modüle eden presinaptik reseptörler ile onları etkileyen endojen maddeler

Kavşak (nörotransmiter)	Presinaptik otoreseptör	Diğer presinaptik reseptörler	
	İnhibitör	İnhibitör	Fasilitatör
Adrenerjik (noradrenalin)	α_2-adrenerjik	Dopamin(DA_2) Asetilkolin (M_2 muskarinik[2]) Adenozin(A_1) Prostaglandin E_1,E_2 Opioid(mü ve kappa) Histamin (H_3) Serotonin (5-HT_1-benzeri) GABA Kanabinoid CB_1 İmidazolin	Adrenalin[1](β_2) Asetilkolin (nikotinik) Anjiotensin II Prostaglandin $F_{2\alpha}$
Kolinerjik (asetilkolin)	M_2-muskarinik[2]	α_2-adrenerjik[3] β_2-adrenerjik Dopamin Adenozin(A_1) GABA Serotonin (5-HT_1- benzeri) Opioid(mü)	Asetilkolin (nikotinik)

1. Adrenerjik sinir uçlarındaki fasilitatör otoreseptörler esas olarak β_2'dir. Ayrıca düz kasların β_2 reseptörlerinin stimülasyonu lokal anjiotensin II oluşumunu artırmak suretiyle indirekt fasilitasyon yapabilir.
2. Bazı yerlerdeki kolinerjik ve adrenerjik uçlarda M_1 ve M_3 reseptörler bulunur.
3. Sıçan atriyumlarındaki kolinerjik uçlarda α_1-reseptörler vardır.

Efektör hücreler tarafından salıverilen bazı maddeler (prostaglandinler ve purin bileşikleri gibi) sinir ucunda kendilerine uyan reseptörleri uyarmak suretiyle sinir uçlarından noradrenalin ve asetilkolin salıverilmesinin **kavşak-aşırı (transjunctional)** modülasyonunda rol oynayabilirler. Diğer presinaptik reseptörlerin türleri ve adrenerjik sinir ucundan nörotransmiter salıverilmesi üzerindeki etki yönleri Tablo 70.3'te gösterilmiştir. Bunların çoğunun fizyolojik anlam ve önemi aydınlatılmamıştır. Bu tabloda gösterilen ve otoreseptörler dışında kalan presinaptik reseptörlere, ortak bir adla **heteroreseptörler** adı verilir. Adrenerjik sinir uçlarında α_2- otoreseptörlerin ilaçla blokajından sonra, inhibitör heteroreseptörlerin kendi uyaranlarına duyarlığının arttığı bulunmuştur.

Salıverilen Noradrenalin'in Eliminasyonu

Noradrenalin re- uptake'i: Kavşak aralığına salıverilen noradrenalin'in eliminasyonunda ve böylece etkisinin sona erdirilmesinde en önemli mekanizma **sinir ucu tarafından geri alınmasıdır (re- uptake*).** Bu olayı **sitoplazma membranında yerleşmiş olan noradrenalin transportörü** yapar. Salıverilen noradrenalin'in %75-80'inin bu mekanizma ile kavşak aralığından hızlı bir şekilde uzaklaştırıldığı hesaplanmıştır. Düz kaslar, diğer efektör hücreler ve ayrıca bağ dokusu hücreleri tarafından da noradrenalin uptake'i yapılır. Farklı mekanizmalarla olan bu iki uptake olayını ayırmak için adrenerjik sinir ucu tarafından yapılana **uptake$_1$ (nöronal uptake)** ve diğer hücreler tarafından yapılana **uptake$_2$ (ekstranöronal uptake)** adı verilir.

MAO ve KOMT enzimleri tarafından yapılan **enzimatik yıkım** salıverilen noradrenalin'in eliminasyonu bakımından nöronal uptake yanında önemsiz derecede kalır. Bu nedenle nöronal uptake'i inhibe eden ilaçlar sempatik sinir uçlarından salıverilen noradrenalin'in etkinliğini ve etki süresini belirgin bir biçimde artırdıkları halde, sözü edilen enzimleri inhibe eden ilaçlar sempatik sinir uyarımına bağlı cevapları pek artırmazlar. Deney hayvanlarında yapılan organ perfüzyonu deneylerinde, sempatik sinir uyarımına bağlı olarak salıverilen ve böylece perfüzata geçen noradrenalin'in miktarı, uptake inhibitörleri tarafından belirgin şekilde artırıldığı halde, enzim inhibitörleri tarafından artırılmamıştır.

Nöronal uptake (re-uptake), bir **aktif transport olayıdır**; Taşınma hızı, Michaelis- Menten kinetiğine uyar. Uptake olayı doyurulabilir ve metabolik inhibitörler ve anoksi tarafından inhibe edilir. Transportör, noradrenalin için yüksek bir afinite gösterir ve stereospesifiktir; noradrenalin'in L-şekli için afinitesi, vücutta doğal olarak bulunmayan D- şekline karşı olana göre yaklaşık beş kez daha fazladır. Memelilerde taşıyıcının adrenalin'e karşı afinitesi, noradrenalin'e karşı olanın yarısı kadardır. İzoproterenol gibi N atomu üzerinde büyükçe bir radikal bulunan veya benzen halkası üzerinde hidroksil grubu bulunmayan (amfetamin, feniletilamin ve norefedrin gibi) ya da metoksi grubu bulunan (normetanefrin gibi) **feniletilamin türevi sempatomimetik maddelere** karşı afinitesi çok düşüktür. ^{3}H-imipramin bağlamak suretiyle adrenerjik sinir ucunda uptake yapan transportör moleküllerini işaretlemek mümkündür.

Nöronal uptake olayı **kokain, fenoksibenzamin ve trisiklik antidepresanlar** (özellikle desipramin) tarafından selektif bir şekilde **inhibe edilir.** Taşıyıcıya karşı afinitesi zayıf olan ilaçlar (tiramin ve metaraminol gibi) veya çok zayıf olan ilaçlar (amfetamin gibi) tarafından ise, **substrat kompetisyonu sonucu,** inhibe edilir. Uvabain gibi membranda sodyum pompasını (Na^+, K^+'ye-bağımlı ATPaz'ı) inhibe eden ilaçlar amin pompasını da inhibe ederler; uvabain, ayrıca noradrenalin'in dışarı sızmasını artırır. Noradrenalin uptake'ini inhibe eden metaraminol, tiramin ve amfetamin gibi indirekt etkili sempatomimetik ilaçlar sadece adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıvermek suretiyle değil, fakat ayrıca salıverdikleri noradrenalin'in geri alınmasını kısmen inhibe etmek suretiyle de kendilerine özgü sempatomimetik etkileri oluştururlar.

Adrenerjik sinir uçlarındaki **veziküllerin membranında olan uptake** olayı bir aktif transport olayı olmakla beraber nöronal uptake'den farklıdır. Veziküler uptake olayında transportörün Mg^{2+}'a-bağımlı ATPaz enzimi olması muhtemeldir. Bu olay rezerpin, tetrabenazin ve prenilamin gibi ilaçlar tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir. Rezerpin esas olarak irreversibl bir inhibitördür. Sayılan ilaçların nöronal uptake üzerinde inhibitör etkileri yoktur.

Ekstranöronal uptake (uptake$_2$)'nin gerçek bir aktif transport olayı olmaktan ziyade bir çeşit **kolaylaştırılmış difüzyon** olayı olması muhtemeldir. Noradrenalin'e karşı afinitesi nöronal uptake olayına göre çok düşüktür; fakat kapasitesi (V_{maks}) bakımından ondan çok daha yüksek değer gösterir. **Substrat spesifikliği** açısından da bu iki uptake olayı arasında fark vardır. Şöyle ki ekstranöronal uptake'in adrenalin ve izoproterenol'a afinitesi, noradrenaline karşı olduğundan daha fazladır. Halbuki nöronal uptake için bunun tersi geçerlidir. Ekstranöronal uptake, stereokimyasal spesifiklik göstermez. Glukokortikoid ve estrojen etkinlik gösteren bazı steroid hormonlar veya ilaçlar ile fenoksibenzamin ve metanefrin,

* apteyk okunur; İngilizce bir sözcüktür.

ekstranöronal uptake'i inhibe ederler. Bu nedenle glukokortikoid içeren cilt pomadları, sürüldükleri yerde vazokonstriksiyon yapabilirler. Mineralokortikoidler ekstranöronral uptake'i daha zayıf bir şekilde bloke ederler. Bu tür uptake'in noradrenalin'in eliminasyonuna katkısı geniş aralıklı kavşaklarda fazlalaşır.

Dopaminerjik sinir uçlarında dopamin'i içeri pompalayan bir dopamin uptake'i mekanizması vardır. Bu mekanizma SSS' deki dopaminerjik sinir uçlarında ve sinaptozomlarda etraflı bir şekilde incelenmiştir. Akson ucu membranındaki dopamin pompası (transportörü) molekülü noradrenalininkinden yapıca farklıdır.

Enzimatik yıkılma: Noradrenalin'in sinapslar düzeyinde yıkılması **başlıca iki enzim** tarafından yapılır: **monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O- metil transferaz (KOMT).** Bunlardan ilki, noradrenalin'in esas olarak adrenerjik sinir ucundaki yıkılmasından, ikincisi ise efektör hücrelerdeki ve ekstraselüler sıvıdaki yıkılmasından (bu arada adrenal medulladan salgılanan veya dışardan ilaç olarak verilen katekolaminlerin yıkılmasından) sorumludur.

Monoamin oksidaz adrenerjik sinir ucunda, mitokondriler içinde bulunur ve sitoplazma içindeki serbest noradrenalin'i oksidatif deaminasyona uğratır. Bu enzimin etkisi altında, noradrenalin'den aminsiz bir aldehid türevi (DOPGAL) oluşur ve bu ara ürün stabil değildir. Ya aldehid dehidrojenaz enzimi tarafından kendine uyan asid metabolite (3,4- dihidroksimandelik aside yani DOMA'ya) dönüştürülür veya bir aldehid redüktaz enzimi tarafından kendine uyan alkol metabolite (3,4- dihidroksifenilglikol, DOPG'e) dönüştürülür. DOMA, ve DOPG, KOMT tarafından metillenerek kısmen, aşağıda sözü edilen VMA ve MOPG maddelerine çevrilir.

KOMT enzimi noradrenalini, benzen halkası üzerindeki 3-OH grubu da metiller ve böylece 3- metoksi türevi olan **normetanefrin**'e dönüştürür. Kanda dolaşan noradrenalin ve adrenalin'in inaktivasyonu esas olarak bu enzim tarafından yapılır. Normetanefrin monoamin oksidaz enziminin etkisine maruz kalır ve kendine uyan aldehid metabolite dönüştürülür. Bu metabolit de, yukarıda sözü edilen noradrenalin'den oluşan aldehid metabolit gibi, ya asid türevine oksidlenir ve sonuçta **vanilmandelik asid (VMA)** oluşur ya da alkol türevine indirgenir ve sonuçta 3- metoksi 4- hidroksifenilglikol (MOPG veya MHPG) oluşur.

MAO veya KOMT inhibitörü ilaçlar adrenerjik uçlardan salıverilen noradrenalinin etkinliğini pek artırmadıkları halde, adrenal medulladan salgılanan veya ilaç olarak verilen dolaşan kandaki katekolaminlerin etkinliğini fazla artırırlar.

Yukarıdaki sayılan metabolitlerin hepsinde bir veya iki fenolik hidroksil grubu serbest durumdadır. Bu metabolitler, vücutta bütün fenolik bileşikler gibi karaciğer hücrelerinde kısmen konjüge edilerek, **glüküronat veya eterik sülfat türevleri**ne dönüştürülürler; idrarda o şekilde çıkarlar Sağlıklı insan deneklerde idrarla itrah edilen noradrenalin, adrenalin ve metabolitlerinin günlük miktarları Tablo 70.4 te gösterilmiştir.

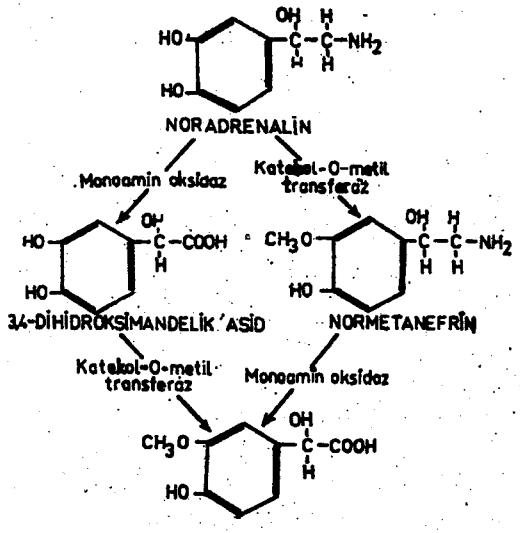
Adrenal medulladan noradrenalin'le birlikte salıverilen **adrenalin'in biyotransformasyonu** da yukarıda noradrenalin için söylenilene benzer bir şekilde ve aynı enzimler tarafından yapılır. MAO tarafından yapılan oksidatif deaminasyonla amin grubu ortadan kalktığı için bu iki maddeden aynı metabolit (yukarıda sözül edilen aminsiz aldehid türevi) oluşur. Adrenal bezden dolaşıma salıverilen adrenalin ve noradrenalin'in biyotransformasyonunda, **damar çeperinde**ki endotel hücrelerinde yerleşmesi nedeniyle akciğer, karaciğer, barsak çeperi ve böbrek gibi yerlerde bol miktarda bulunan **KOMT,** MAO'ya göre daha önemli rol oynar. KOMT, adrenalin'i metanefrin'e çevirir ve bu metabolit kısmen MAO'nun etkisine maruz kalır, sonuçta adrenalinden de son ürün olarak VMA ve MOPG oluşur. Noradrenalin'in biyotransformasyonu ile ilgili başlıca olaylar ve metabolitler Şekil 74.9'da gösterilmiştir. Noradrenalinin ve adrenalin'in metabolitleri böbreklerden idrarla atılırlar. İdrar içinde az miktarda, serbest veya konjüge noradrenalin ve adrenalin de bulunur.

Bu iki katekolamin'in metabolizma kalıbı memeli türleri arasında bazı farklar gösterir. İnsanda noradrenalin ve adrenalin'den **en fazla oluşan metabolit VMA**'dır; MOPG ikinci sırada yer alır (bak. 7. Baskı 3. Cilt s. 2131). Vücutta sempatoadrenal etkinliğin uzun süreli artması veya feokromositoma (adrenal medulla tümörü) gibi durumlarda, sayılan metabolitlerin idrarla atılan miktarı artar. Bu gibi durumlarda 24 saatlik idrar toplanarak VMA miktarının ölçülmesi, yerleşmiş bir inceleme yöntemidir.

Dopaminerjik sinir ucundan salıverilen **dopamin** veya adrenerjik sinir ucundan dışarı kaçan ya da veziküllere alınmayıp sitoplazmada kalan, noradrenalin prekürsörü dopamin'in büyük kısmı MAO enzimi tarafından **dihidroksifenilasetik aside** (DOPAC'a) dönüştürülür. Bu metabolitin insanda büyük kısmı, sıçanlarda ise az bir kısmı KOMT tarafından metillenir ve **homovanilik asid'e (3- metoksi-4- hidroksifenilasetik asid'e)** dönüştürülür.

Adrenerjik Reseptörler (Adrenoseptörler)

Adrenerjik reseptörler, benzeri bazı reseptör türleri (dopaminerjik, muskarinik ve serotonerjik reseptörler) gibi **7 transmembranal segmentli (bak. Şekil 70.3) ve G proteini ile kenetli reseptör superfamilyas**ına girerler.



Şekil 70.9. Noradrenalin biyotransformasyonunun basitleştirilmiş ana yolakları (noradrenalin, adrenalin ve dopamin'in ayrıntılı biyotransformasyon yolakları için bu kitabın 1. Baskı 2. Cildinde s. 1065'e bakınız).

Molekül ağırlıkları 408 kD (β_3'ler) ile 560 kD (α_{1D}'ler) arasında değişir. Reseptörün doğal ligandı olan adrenalin ve noradrenalin molekülleri, üçüncü ve beşinci transmembranal segmentlere bağlanırlar. G proteini ise sitoplazma içine taşan üçüncü kangala bağlanır.

Adrenerjik reseptörlerin **iki ana tipi*** vardır; bunlar α ve β reseptörler (α ve β adrenoseptörler) diye adlandırılır. Bu ayırım reseptör türünün çeşitli adrenerjik agonist ve antagonistlere olan afinitesinin derecesine göre yapılır. Bir dizi ilacın bu reseptörler aracılığı ile oluşan etkileri (örneğin vazokonstriksiyon veya pozitif inotrop etki gibi) açısından güçlülükleri ölçülür ve ilaçlar güçlülüklerine göre büyükten küçüğe sıralanırsa, sıranın α-ve- β adrenerjik reseptörler ile ilişkili etkiler için farklı olduğu görülür. Bunun somut örnekleri aşağıda belirtilmiştir.

Reseptör genini **klonlama deneyleri** ile, α ve β adrenerjik reseptörlerin, klasik fonksiyonel farmakoloji yöntemleri veya radyoligand bağlama yöntemleri ile bulunan alt-tiplerinden daha fazla sayıda alt-tiplerin bulunduğu saptanmıştır. Gen klonlama yaklaşımı ile α_1 reseptörlerin üç alt-tipinin (α_{1A}, α_{1B}, ve α_{1D} alt-tipleri) varlığı gösterilmiştir. Bunların amino asid rezidü sayısı 466 ile 560 arasındadır (Bylund, 1992). α_2 adrenerjik reseptörlerin de α_{2A}, α_{2B} ve α_{2C} olmak üzere üç alt-tipinin varlığı gen klonlama yaklaşımı ile gösterilmiştir; bunların amino asid rezidü sayısı 450 ile 461 arasındadır. Beta reseptörlerin gen klonlama ile idantifiye edilen β_1, β_2, ve β_3 türlerinin amino asid rezidü sayısı sırasıyla 477, 413 ve 408'dir.

Kitabın genel amacı dikkate alınarak aşağıda alfa ve beta adrenoseptörlerin alt-tipleri moleküler biyoloji yöntemleri ile saptanan özellikleri bakımından değil, klasik fonksiyonel farmakoloji yöntemleri ile belirlenen özellikleri bakımında ele alınmıştır.

Beta- ve alfa- adrenerjik reseptörlerin alt-tipleri: 1967 yılında Lands ve diğer araştırıcılar, Ahlquist tarafından kullanılan yaklaşıma dayanan benzer bir yöntemle β-adrenerjik reseptörlerin iki farklı alt-tipinin olduğunu gösteren sonuçlar elde etmişler ve bunlara dayanarak β adrenejik reseptörleri, β_1 ve β_2 diye adlandırılan iki alt-tipe ayırmışlardır. **β_1 reseptörler** aracılığı ile oluşan etkiler (örneğin kalbi hızlandırma ve kasılma gücünü artırma, yağ dokusunda lipolizi artırma gibi) yönünden katekolaminlerin **etki güçlerinin büyüklük sırası** aşağıdaki sıralamaya uyar: izoproterenol > adrenalin ≥ noradrenalin. β_1 reseptörler üzerinde adrenalin, izoproterenol'dan yaklaşık 3-4 kez zayıf etkilidir; fakat noradrenalin ile yaklaşık olarak eşit güçtedir. β_1 reseptörlerin **selektif agonistleri** ksamoterol ve denopamin'dir. **Selektif β_1 antagonistleri** ise bisoprolol, praktolol, atenolol, betaksolol ve deneysel bir ilaç olan CGP 20712 A'dır.

β_2 reseptörler üzerinden oluşan etkilerde (bronş, damar, uterus, barsak ve diğer yerlerdeki düz kasların gevşetilmesi gibi), agonistlerin etki güçlerinin büyüklük sırası aşağıdaki şekildedir: izoproterenol > adrenalin >> noradrenalin. Yeni beta-blokör ilaçlarla yapılan incelemelerde bulunan etki gücü sırası β_2 reseptörler için aşağıdaki şekildedir: salbutamol > izoproterenol > prenalterol. Prokaterol bu reseptörler üzerinde en selektif agonisttir. Diğer selektif agonistler,salbutamol, terbutalin, pirbuterol, salmeterol ve formoterol'dur. β_2 reseptörlerin selektif antagonistleri ise α-metilpropranolol, ICI 118551 ve butoksamin (metoksamin'in N-butil türevi) dir.

Son zamanlarda klasik farmakolojik yöntemlerle fonksiyonel rolleri belirlenen **β_3 alt-tipi reseptörlerin** varlığı sıçan yağ dokusunda ve kolonunda ve kobay ileumunda ve **β_4 alt-tipi reseptörlerin varlığı** kalpte myokard ve sinoatriyal düğümde gösterilmiştir. β_3 reseptörler aracılığı ile meydan getirilen olaylarda (lipoliz, oksijen tüketiminin yani bazal metabolizmanın ve çizgili kasta glikojen sentezinin artması ile ileum ve kolonun gevşemesi gibi) noradrenalin; izoproterenol kadar etkili ve adrenaline göre daha güçlü bir agonisttir. Adenilil siklazı genellikle stimüle ederler; ancak kalpte bunun tersi olur ve inhibisyona aracılık ederler. β_3 reseptörler üzerinde, katekolaminlerin etki güçlerinin büyüklük sırası aşağıdaki gibidir: noradrenalin= izoproterenol > adrenalin. BRL 37344 adlı bileşik bu reseptörlerin selektif agonistidir. Selektif bir antagonistleri bupranolol'dur. Diğer alt-tiplerin selektif antagonistleri ve klasik beta-blokörler bu reseptörlere düşük afinite gösterirler.

β_4 reseptörler adenilat siklazı stimüle ederek kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etkiye aracılık eder. Kalp dışında kolonda ve adipositlerde bulundukları sanılmaktadır.

Beta-reseptörlerden sonra **alfa-reseptörlerin de iki alt-tipi**nin bulunduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. Bu ayırıma yol açan bulgu başlangıçta, adrenerjik kavşaklarda, postsinaptik yapıdan başka, adrenerjik sinir ucunda da adrenerjik reseptörlerin (presinaptik reseptörlerin) var olması ve bunların bazı adrenerjik agonistler tarafından aktivasyonunun sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini inhibe etmesidir.

α-reseptörlerin alt-tiplere ayrılmasında daha önce belirtilen sınıflandırmada olduğu gibi, bu reseptörleri etkileyen belirli ilaçların güçlerinin büyüklük sırası esas alınmaktadır. Buna göre α_1 reseptörler, adrenerjik agonistlerden fenilefrin, metoksamin ve sirazoline yüksek afinite gösterirler ve bu agonistler tarafından selektif olarak aktive edilirler. α_2 reseptörler ise klonidin, p-aminoklonidin, α-metilnoradrenalin ve özellikle UK 14304, gunabenz, oksimetazolin ve ksilazin gibi agonistlere yüksek afinite gösteren ve bunlar tarafından selektif olarak aktive edilen reseptörlerdir. Adrenalin ve noradrenalin, bu iki tür reseptör alt-tipi üzerinde yaklaşık olarak eşit etkinlik gösterir. Prazosin, doksazosin ve benzerleri α_1 reseptörlerin selektif antagonistleridir; İdazoksan, rovolsin, atipamezol ve bir dereceye kadar yohimbin α_2 reseptörlerin ortak selektif antagonistleridir. Fenoksibenzamin, prazosin'e oranla daha düşük derecede olsa bile, α_1 reseptörleri, α_2 reseptörlere oranla daha güçlü bir şekilde bloke eder. Fentolamin, tolazolin ve dihidroergokriptin gibi blokör ilaçların α_1 ve α_2 reseptörler üzerindeki etki güçleri arasında fazla bir fark yoktur (selektif- olmayan antagonistler).

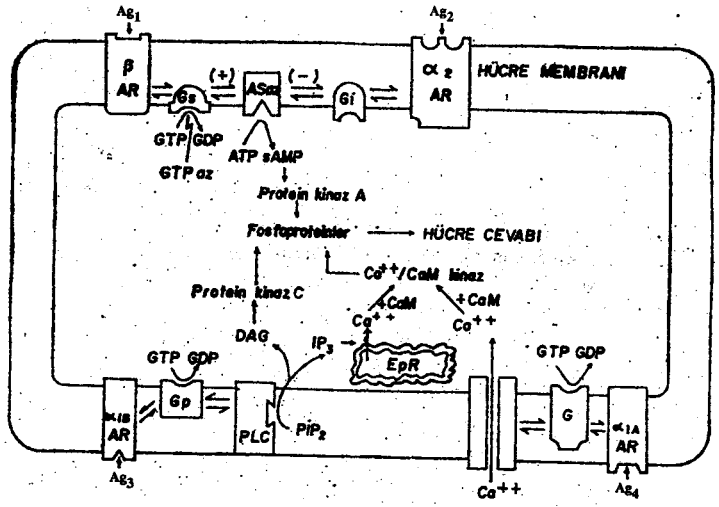
α_1 reseptörlerin alt-tiplerinin çeşitli agonist ve antagonistlere duyarlığı farklılık gösterir. Adrenalin ve noradrenaline duyarlık genellikle eşit derecededir; ancak bazı dokularda noradrenaline duyarlık biraz daha fazla olabilir. α_{1A}'ların selektif agonisti oksimetazolin ve A61603 maddesidir. Diğer α_1 alt-tiplerinin halen selektif bir agonisti yoktur. α_{1A} 'ların selektif antagonistleri arasında 5-metilurapidil ve (+) -niguldipin bulunur; sonuncu madde aynı zamanda L tipi kalsiyun kanalı blokörüdür. α_{1B}'lerin selektif agonisti ve antagonisti halen yoktur. Spiperon, kloroetilklonidin ve düşük afiniteli olan WB4101 oldukça selektif antagonistlerdir. Spiperon aynı zamanda dopamin D_2 reseptör blokörüdür; bu nedenle, burada sözü edilen selektiflik α reseptör tipleri ve alt-tipleri çerçevesi içinde algılanmalıdır. α_{1D} reseptörlerin selektif agonisti yoktur; selektif antagonisti BMY7378 ve SKF 105854 maddeleridir.

α_2 reseptörlerin alt-tipleri arasında da ilaçlara duyarlık farkı sözkonusudur. Bu alt-tipler üzerinde adrenalin ve noradrenalin ya eşit etkinlik veya bazı dokularda adrenalin, noradrenalinden daha fazla etkinlik gösterir. α_{2A}'ların selektif agonisti diğer α_2 alt-tipleri açısından oksimetazolin'dir, α_1'lere kıyasla selektif agonistleri α-metilnoradrenalin ve klonidindir. Selektif antagonistler, BRL 44408 ve BRL 48962'dir. α_{2B} alt-tipinin selektif agonisti yoktur; selektif antagonisti imiloksandır. α_{2C} alt-tipi reseptörlerin de diğer α_2 alt tiplerine göre selektif bir agonisti yoktur. α_1 - reseptörlere nisbetle α-metilnoradrenalin ve klonidin diğer α_2 alt-tiplerinin olduğu gibi bunların da selektif agonistidir. Rovolsin ve WB 4101 maddesi diğer alt-tiplere nisbetle α_{2C}'ye selektiflik gösterir.

Radyoligand bağlama yöntemi ile yapılan incelemeler, farmakolojik yöntemlerle elde edilen sonuçları ve sınıflandırmaları esas olarak doğrulamış ve ayrıca bu konuda geniş bir ufuk açmıştır. Bu yeni yöntem sayesinde dokularda varolan adrenerjik reseptörleri ve alt-tiplerini kantitatif yönden değerlendirmek mümkün olmuştur. Böylece sıçan kalbinde tüm beta reseptörlerin

* Yeni bazı kaynaklar, alfa reseptörlerin iki alt-tipi arasındaki fonksiyonel ve transdükleme ile ilgili belirgin farklar nedeniyle onları ana tip olarak kabul ederler; böylece α_1, α_2 ve β olmak üzere **üç adrenerjik reseptör ana (majör) tipi**nden söz ederler.

Şekil 70.10. Efektör hücre membranında alfa- ve beta-adrenoseptörlerin alt-tipleri ile ilişkili transmembranal transdükleme sistemlerinin başlıcaları ve sitoplazma içinde hücre cevabına yol açan temel olayların akış şeması. Reseptör alt-tipleri başka transdükleme mekanizmaları ile de ilişkili olabilirler; onlar şekilde gösterilmemiştir. Sağda alt köşede Ca^{2+} kanalı ile kenetlenme gösterilmiştir; aracı G proteininin özelliği tam olarak bilinmemekle beraber Gs olduğu sanılmaktadır. Ag: agonist molekülleri. AR: adrenerjik reseptör (adrenoseptör) molekülü, ASaz: adenilil siklaz (adenilat siklaz) molekülü, CaM: kalmodulin, DAG diasilgliserol. G: GTP'ye bağımlı düzenleyici protein molekülleri. EpR: endoplazmik retikulum. İP3: inozitol 1,4,5-trifosfat. PİP2: fosfatidilinozitol 4,5- bifosfat (fosfoinozitid). PLC:-fosfolipaz C (fosfoinozitidaz). α reseptör aktivasyonu, PLC'ye ilave olarak fosfolipaz D'nin aktivasyonuna neden olur; böylece DAG ve ayrıca İP3 (inozitol trifosfat) dışında kalan çeşitli inozitol polifosfatların oluşumuna da yol açar.



%85-100'ünün, kurbağa kalbinde ise ancak %15-25'inin, β_1 alt-tipinde olduğu, insan akciğerinde ise beta-reseptörlerin %70'inin β_2 alt-tipinde olduğu saptanmıştır. Adı geçen yapılarda beta-reseptörlerin geri kalan kısmı diğer alt-tiptedir. Alfa reseptörlerle ilgili incelemelerde ise tavşan uterusundaki alfa reseptörlerin tümünün değil, ancak %62'sinin α_2 alt-tipinde olduğu ve insan trombositlerindeki alfa-reseptörlerin tümünün α_2 alt-tipinde oldukları bulunmuştur. Sözkonusu yöntemle çeşitli reseptörlerin belirli ilaçlara karşı, afinitelerinin dakik bir şekilde ölçülmesi mümkün olmuştur.

Postsinaptik α_1 ve α_2 reseptörler arasında bulunan fonksiyonel farklar: Bu iki reseptör türü arasında aşağıdaki fonksiyonel farklar Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde açıklanmıştır (bak. s. 2137).

Adrenoseptörlerle İlgili Sinyal Transdükleme Mekanizmaları

Hücrelerin membranı üzerinde yer alan adrenerjik reseptörler, aynı şekilde yerleşim gösteren kolinerjik reseptörler gibi, yanı başlarında bulunan belirli enzimler ile veya iyon kanalları ile kenetlenmişlerdir. Aktive edilen reseptörle enzim veya iyon kanalının etkileşmesinden sonraki basamakları oluşturan ve biyolojik cevap (kasılma ve gevşeme gibi) ile sonuçlanan diğer post-reseptör olayların ne olduğu kısmen aydınlatılmıştır.

Beta-adrenejik reseptörlerle ilgili olaylar: Membrandaki beta-adrenoseptör molekülü; myokard, düz kas, karaciğer ve incelenen diğer birçok hücre türünde membrandaki adenilil siklaz ile kenetlenir. Kenetlenmede stimülatör düzenleyici-protein (G_s) aracılık eder; böylece adenilil siklaz stimüle edilerek sAMP üzerinden bir dizi fosforilasyon reaksiyonu başlatılır (bak. 76. Konu, Şekil 76.8) Ancak β_2 ve β_3 alt-tipleri bazı yerlerde adenilil siklazla G_i veya G_o üzerinden kenetlendiği için bu enzimin inhibisyonuna yol açar.

Myokard hücre membranında beta-reseptörlerin aktivasyonu sonucu protein kinaz A'nın aktivasyonu aynı zamanda membrandaki voltaja-bağımlı Ca^{2+} kanalı proteininin fosforilasyonuna neden olur; bu durumda kanalın açık kalma süresi uzar ve hücre içine Ca^{2+}'un girişi fasilite edilir. Beta-reseptör aktivasyonunun sözkonusu etkisi yavaş gelişen bir etkidir. Benzer değişmelerin, hücrenin depolarizasyonuna katkıda bulunan Na^+ kanalı proteininde de oluşması muhtemeldir. Böylece kardiyak beta-agonistlerin aktivasyonu myokarda hücrelerinin depolarizasyonunu ve kasılmasını indirekt olarak artırabilirler.

Beta-adrenerjik reseptörler **desensitizasyona elverişli** reseptörlerdir.Bunların agonistlerle temasta kaldıktan kısa bir süre sonra desensitize edilmesinde reseptör proteinin G proteni ile etkileşen segmentinin β-adrenerjik reseptör kinaz ve protein kinaz A tarafından fosforile edilmesi rol oynar (bak. 10. Konu). İlk enzimin etkisini β-arrestin adlı bir faktörün fasilite ettiği bulunmuştur.

TABLO 70.5
Alfa-Adrenerjik reseptörlerin alt-tiplerinin ilişkili oldukları transmembranal sinyal trasdükleme mekanizmaları

Reseptör	A/NA[1] duyarlığı	Aracı G proteini	Efektör makromolekül ve temel olay	Temel etki
α_1	α_{1A}'de: NA≥A α_{1B} ve α_{1C}'de: A=NA	$G_{q/11}$	Fosfoinozitidaz (PIP_2'nin hidrolizi ve IP_3 ve DAG oluşumu sonucu intraselüler Ca^{2+} düzeyinin ve protein fosforilasyonunun artması; son iki olay kısmen, fosfolipaz D stimülasyonuna bağlıdır)[2]	Eksitasyon (düz kasların kasılması, damarlarda ve jenitoüriner kanalda olduğu olduğu gibi)
		$G_{i/o}$	Voltaja-bağımlı kalsiyum kanalları (hücreye Ca^{2+} girişinin artırılması)	Eksitasyon (düz kasla.ın kasılması)
		G_k	C_{a2}''ya-bağımlı K+ kanallarının aktivasyonu (hiperpolarizasyon)	İnhibisyon (düz kasların gevşemesi, barsak çeperinde olduğu gibi)
		?	Kalpte kısa süreli K^+ akımı inhibisyonu ve Na^+/H^+ antiportu stimülasyonu	Eksitasyon (poziti̇f inotropik etki)
α_2	Bütün alt-tiplerde: A≥NA	$G_{i/o}$	Düz kasların Ca^{2+} kanallarının aktivasyonu (kalsiyum girişinin artması)	Eksitasyon (düz kasların kasılması, damarlarda olduğu gibi)
		$G_{i/o}$	Adenilil siklaz inhibisyonu	Çeşitli etkiler (trombosit agregasyonu, salgı inhibisyonu gibi)
		$G_{i/o}$	Nöronal Ca^{2+} kanallarının inhibisyonu	İnhibisyon (nörotransmiter salıverilmesinin inhibisyonu gibi)
		G_k	Ca^{2+}-bağımlı potasyum kanallarının aktivasyonu	İnhibisyon (salgı inhibisyonu gibi)

1. A: adrenalin, NA: noradrenalin
2. α_1 aktivasyonu fosfolipaz A_2'yi de stimüle eder; sonuçta eikozanoid salıverilmesini artırır.

Alfa-adrenerjik reseptörlerle ilgili başlıca olaylar: Alfa-reseptörlerin noradrenalin ve diğer alfa-mimetik agonistler tarafından aktivasyonu, Tablo 70.4'te gösterilen temel transmembranal transdükleme mekanizmaları aracılığı ile biyolojik etki oluşmasına yol açar.

Bazı damar yataklarında, adrenerjik agonistler, damar endotel hücrelerinin α_2- adrenoseptörlerini aktive ederek nitrik oksid (bak. 89. Konu) sentezinin artmasına ve salıverilmesine neden olurlar ve bu şekilde gevşeme yapabilirler. Bu etkinin, hücre içinde Ca^{2+} düzeyinin artırılması sonucu NO sentaz'ın stimülasyonuna bağlı bir indirekt etki olduğuna inanılmaktadır.

3. NON-ADRENERJİK NON-KOLİNERJİK (NANK) SİNİR SİSTEMİ

Bazı organların, sempatik ve/veya parasempatik sinirlerin elektriksel stimülasyonuna verdikleri cevabın bu sistemlerin farmakolojik blokajından sonra ortadan kalkmaması ve rezidüel cevap kalması, sözkonusu sinirler içinde adrenerjik ve kolinerjik olmayan sinir liflerinin bulunduğunu göstermiştir. Bu tür sinir lifleri ve onların nöronları, otonom sinir sisteminin nörokimyasal sınıflandırmadaki üçüncü sistemini oluşturur. Bu sistem aminerjik (dopaminerjik), purinerjik, peptiderjik ve nitrerjik sinir liflerini içine alır. Ancak NANK türü nöromediyatörlerin bir kısmının kendilerine özgü sinir liflerinin bulunduğu gösterilememiştir. Bunlar bazı kolinerjik veya adrenerjik sinir uçlarında ko-transmiter olarak sentez edilip salıverilirler. Periferik sinirsel yapılarda rastlanan bazı peptiderjik sinirlerin otonomik eferent sinir olmayıp, duyusal aferent sinir olduğu da hatırda tutulmalıdır.

Dopaminerjik, purinerjik ve peptiderjik otonomik sinirlere Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde ayrıntılı olarak değinilmiştir (bak. s.1136-38).

Nöroefektör kavşaklarda purinerjik reseptörlerin halen farmakolojik yöntemlerle etraflı şekilde incelenmiş 4 tipi vardır. Bunlardan ikisi adenozinle aktive edilen **A_1, A_2 ve A_3 adenozin reseptörleri**dir. Bunlar ilk zamanlar **P_1** reseptörler diye tanımlanan purinerjik reseptör grubunun üyeleridir. Purinerjik reseptörlerin halen etraflı olarak incelenmiş üçüncü tipi, ATP'ye ve ADP'ye yüksek afinite gösteren **P_2 reseptörler**dir.

Peptiderjik sistemin ögelerinden nöropeptid Y'ye sempatik sinir sistemi ile olan yakın ilişkisi nedeniyle aşağıda ayrıca değinilmiştir. **Nöropeptid Y (NPY),** 36 amino asidli bir peptiddir. 1982'de ilk olarak domuz beyninden izole edilmiştir. Daha sonra periferik otonomik sinir sisteminde yaygın olarak bulunduğu saptanmıştır. Yapıca ve immünolojik davranışı bakımından pankreatik polipeptidlere (PP'lere) benzer. Damarların çevresindeki adrenerjik sinir uçları ve adrenal medullanın kromafin hücrelerinde noradrenalin ile birlikte bulunur ve birlikte salıverilir. Sempatoadrenal hiperaktivite durumunda her iki nörotransmiter'in de salıverilmesi artar. Guanetidin, adrenerjik sinir uçlarından sadece noradrenalin'in salıverilmesini değil, fakat aynı zamanda NPY salıverilmesini de bloke eder. NPY bulunduğu yere göre 3 türlü etki veya etkileşme yapar. Bazı damar yataklarında (tavşan femoral arteri ve gastrik arterler gibi) direkt bir etki oluşturmaz, sadece noradrenalinin veya sempatik sinir stimülasyonunun vazokonstriktör etkisini potansiyalize eder. Serebral ve koroner arterlerde ise güçlü direkt vazokonstriktör etkinlik gösterir. Vas deferens'te ise adrenerjik sinir ucundaki presinaptik etkisi ile noradrenalin salıverilmesini inhibe eder, böylece kavşak içi aşırımı modüle eder. Noradrenalin de presinaptik etkisiyle NPY salıverilmesini inhibe eder. NPY otonom sinir sisteminde veya beyindeki sinir uçlarında tek başına bulunmaz Rezerpin adrenerjik sinir uçlarında hem noradrenalini ve hem de NPY'yi boşaltır; ancak, dozu düşükse sadece noradrenalin'i boşaltır. Tiramin adrenerjik sinir ucundan sadece noradrenalin'i salıverir; fakat NPY salıvermez. NPY, barsaktaki sinir uçlarında VİP ile birlikte bulunur, mukozadan Cl^- absorpsiyonunu artırdığı fakat salgılanmasını azalttığı bulunmuştur.

Nitrerjik Sistem

SSS'nin nitrerjik sistemine 54. Konuda değinilmiştir. İmmünohistokimyasal incelemeler, beyin dışındaki nöronlarda da NO'nun sentez edilip salıverildiğini kanıtlamıştır. Otonom sinir sistemi ile ilişkili olarak ince barsakta myenterik pleksusun nöron ve sinir liflerinde ve adrenal medullanın ganglion hücre pleksusunda ve bu hücrelerin kromafin hücrelerle sinaps yapan liflerinde NO sentazın yoğun bir şekilde bulunduğu saptanmıştır. Myenterik pleksustaki nöronların stimülasyonuna bağlı ince barsaktaki fizyolojik gevşemenin ve bazı arterlerin elektriksel alan stimülasyonuna bağlı olarak gevşemesinin NO sentez inhibitörü NG-nitro-L- arjinin (L-NOARG) gibi maddelerle bloke edildiği bulunmuştur. Aynı şekilde solunum yollarında, ürojenital sistemde, penis arterlerinde, korpus kavernozumda, sığır penis retraktor kasında ve sıçan ve farelerin anokoksigeus kaslarında non-adrenerjik non-kolinerjik sinirlerin elektriksel stimülasyonuna bağlı düz kas gevşemesinin N^G-nitro-L-arjinin gibi NO sentez inhibitörleri ile azaltıldığı veya ortadan kaldırıldığı saptanmıştır. Adıgeçen enzimin inhibisyonu, sıçanlarda pelvik sinir stimülasyonu ile oluşturulan ereksiyonu tamamiyle önler. NO etkisinde ikinci ulaklık yapan sGMP'yi yıkan tip 3 fosfodiesterazı inhibe eden sildenafil (Viagra, Sildegra) erkeklerde erektil impotans tedavisinde kullanılır.

NO çok atipik bir nörotransmiter adayıdır. Şöyle ki sinaptik veziküllerde depolanmaz ve ekzositozla salıverilmesi sözkosu değildir. NO efektör hücrelerde konstitütif nitelikteki solübl guanilat siklazı aktive etmek suretiyle ve kısmen de direkt olarak K+ kanallarını açmak ve Ca^{2+} efluksunu azaltmak suretiyle düz kas gevşemesi yapar. Hedef hücrede membran yüzeyindeki bir reseptör aracılığı ile etki yapması sözkonusu değildir. Kendisi lipofilik olduğu için hücre membranını kolayca aşar ve sitoplazmadaki guanilat siklazın aktif noktasındaki demir iyonuna bağlanmak suretiyle enzimi aktive eder. Tavşan gastrointestinal kanalında vagus stimülasyonunun NO salıverilmesine neden olduğu mikrodializ yöntemiyle NO metaboliti olan nitrit ve nitrat düzeyi ölçülerek gösterilmiştir. Nitrik oksidin biyosentezine ve diğer özelliklerine 89. Konuda değinilmiştir.

III. OTONOMİK SİSTEMİ ETKİLEYEN İLAÇLARIN VE DİĞER KİMYASAL ETKENLERİN GENEL ETKİ KALIPLARI

SSS'de etkili olan ilaçların orada yaptıkları biçimde, otonomik sinir sistemi ilaçları da bu sistemle ilgili periferik sinaps ve nöroefektör kavşakları etkilerler; farmakolojik ve toksik tesirlerini bu şekilde oluştururlar. Bu sinaps ve kavşaklarda ilaçların ve diğer kimyasal maddelerin etkiledikleri olaylar 54. Konuda s.728-29'da gösterilen olaylardır. Bu olaylardan başlıcalarının değiştirilmesi suretiyle ortaya çıkan ana etkiler ve bu etkilere ait ilaç örnekleri Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde Tablo 79.6'da gösterilmiştir. Sözkonusu olaylarda ilaçların yaptıkları değişmeler, onların etki mekanizmasının esasını oluşturur.

IV. OTONOMİK SİNİR SİSTEMİ İLAÇLARININ SINIFLANDIRILMASI VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Otonom sinir sistemi ilaçlarının bir grubu bu sistemle ilişkili yapılar üzerindeki reseptörleri aktive etmek suretiyle etki yapar. Bunlardan efektör hücreler üzerindeki muskarinik reseptörleri aktive edenler, çeşitli efektör organlarda parasempatik sinir stimülasyonu sonucu oluşan etkilerin aynını oluştururlar yani parasempatiği taklit ederler; bunlara **parasempatomimetik ilaçlar** adı verilir. Diğer bir ilaç grubunu, muskarinik reseptörleri bloke eden ilaçlar oluşturur. Bunların etkileri, organlarda parasempatik sinirlerin tonik etkisini azaltamalarına bağlıdır; bunlara **parasempatolitik ilaçlar** denir. Üçüncü grup ilaçlar, efektör hücrelerin adrenerjik reseptörlerini aktive ederler; bunlara **sempatomimetik ilaçlar** adı verilir. Dördüncü ilaç grubu **adrenerjik bloke edici** (sempatolitik) ilaçlardır. Bunlar ya adrenerjik reseptörleri bloke ederler (**adrenerjik reseptör blokörleri**) ya da adrenerjik sinir uçlarını bloke ederler (**adrenerjik nöron blokörleri**). Aynı gruptan olan bu iki tür ilaç efektör organlar üzerindeki sempatik tonusu azaltmaları sonucu etki oluştururlar. Dual innervasyona sahip organ ve yapılarda sempatik ve parasempatik sistemlerden birinin tonusunun azaltılması, aradaki dengeyi bozar ve diğerinin egemen duruma geçmesine neden olur. Bu nedenle sözü edilen nitelikteki organ ve yapılarda parasempatolitik ilaçların etkileri sempatomimetik ilaçlarınkine benzer; aynı şekilde sempatolitik ilaçların etkileri parasempatomimetik ilaçlarınkine benzeyebilir.

Sözü edilen ilaçların beşinci grubunu **gangliyon bloke edici ilaçlar** oluşturur. Bunlar hem sempatik ve hem de parasempatik gangliyonlarda impuls aşırımını bloke ederek otonom sinir sistemini "felç" ederler.

Görüldüğü üzere otonom sinir sistemi ilaçlarının önemli bir bölümünü, sempatik veya parasempatik sistemi taklit eden ilaçlar ya da onların efektör yapılar üzerindeki etkinliğini azaltan ilaçlar oluşturur. **Otonomik sinir sisteminin her bir bölümünün stimülasyonunun çeşitli efektör organ ve yapılardaki etkileri bilindiği taktirde, sözü edilen ilaçların farmakolojik etki kalıbını rasyonel bir şekilde öngörmek ve kavramak mümkün olur.** Bu nedenle sempatik ve parasempatik sistem stimülasyonunun oluşturduğu etkiler Tablo 70.7' de gösterilmiştir. Bu tabloda görüldüğü gibi birçok organ (kalp, göz, mide ve barsaklar, mesane, bronşlar, tükrük bezleri gibi) hem sempatik ve hem de parasempatik innervasyona sahiptirler; bu duruma **dual innervasyon** denir. Dual innervasyona sahip organlarda sempatik ve parasempatik sinir stimülasyonu genellikle zıt yönde etki gösterir. Ayrıca, çoğu yerde bunlardan biri diğerine göre daha fazla etkinlik gösterir ve ona egemen olur. Örneğin kalpte (sinüs düğümü ve A- V düğümde), iriste ve sindirim organlarında parasempatik sistem, sempatik sisteme göre genellikle egemen durumdadır.

Bazı organlar **tek otonomik innervasyona** sahiptirler; sadece sempatik veya parasempatik sinir alırlar. Damar yataklarının çoğu sadece sempatik innervasyona sahiptir. Çizgili kas damarlarına kısmen kolinerjik sinirler gelirse de bunlar sempatik gangliyonlardan gelen liflerdir, parasempatik kaynaklı değildirler. Damar sisteminde parasempatik sinirler sadece dış jenital organların erektil yapılarındaki damarlara ve muhtemelen koroner damar yatağına giderler. Ter bezleri sadece sempatik innervasyona sahiptir; fakat bu bezlere gelen lifler kuraldışı olarak kolinerjik liflerdir. Uterus, dalak kapsülündeki düz kaslar ve bazı deney hayvanlarında gözün önünde yer alan niktitan membran sadece sempatik sinirlerle innerve edilmiştir. Uterusta sempatik sinirler uterus damarlarını innerve ederler; uterus düz kasları (myometrium) esas olarak sinirsiz bir yapıdır. Gözde silyer kas esas olarak parasempatik innervasyona sahiptir; sempatik innervasyonu zayıftır.

TABLO 70.5
Efektör organların otonomik sinir stimülasyonuna yanıtları*

	Sempatik sistemin stimülasyonu		Parasempatik sistemin stimülasyon
Efektör organ	**Reseptör tipi**	**Yanıt**	**Yanıt (Hepsi muskarinik reseptörler aracılığı ile olur)**
Kalp[1]			
Sinoatrial düğüm	β_1, β_2	Atış hızında artma	Atış hızında azalma (Vagal etki)
Atriumlar	β_1, β_2	Kasılma gücü ve iletim hızında artma	Kasılma gücünde azalma ve aksiyon potansiyeli süresinde ve refrakter periyodda kısalma
A-V düğüm ve iletim sistemi	β_1, β_2	İletim hızında ve otomatizmada artma	İletim hızında azalma, A-V blok
His-Purkinje lifleri	β_1, β_2	Önceki gibi	
Ventriküller	β_1, β_2	Kasılma gücünde, iletim hızında ve otomatizmada artma, idiyoventriküler ritimde hızlanma	–

* İkinci sütunda noktalı virgülün solundaki reseptör tipi (tipleri), üçüncü sütunda noktalı virgülün solundaki etkiden sorumludur. Sağda kalanlar arasında da aynı ilişki geçerlidir. Dipnot şeklindeki diğer açıklamalar için s. 1143'e bakınız.

TABLO 70.5. (Devamı)

Arteriyoller[2]			
İskelet kaslarındaki	α ; β_2	Büzülme+; genişleme[3,4]++	
Koroner	α_1, α_2 ; β_2	Büzülme+; genişleme[3]++	Büzülme(hafif)
Cilt ve mukozadaki	α	Büzülme	–
Karın viserlerindeki	α_1	Büzülme	Genişleme (hafif)[3]
Beyin	α_1	Büzülme(hafif)	Genişleme[3]
Akciğer	α_1 ; β_2	Büzülme++;genişleme[3]+	Genişleme (hafif)
Tükrük bezlerindeki	α_1, α_2	Büzülme	Genişleme[3]
Böbrek	α_1, α_2; β_1, β_2	Büzülme ++; genişleme+	–
Venler2	α ; β_2	Büzülme++; genişleme	–
Akciğer (bronşlar)			
Bronş kasları	β_2	Gevşeme[6]	Büzülme
Mukoza mukus bezlerinin salgısı	β_2	Artma	Salgılama
Mukoza bezlerinin seröz salgısı	α_1	Azalma	Salgılama
Mukosiliyer transport	β	Hızlanma	–
Göz			
İris radyal kası	α_1	Kasılma (midriyazis)	–
İris sfinkter kası	–	–	Kasılma (miyozis)
Silyer kas	β_2	Uzak görme için hafif gevşeme	Yakın görme için kasılma
Akköz hümör oluşumu	β_1 ;α_2	Artma++;azalma+	–
Akköz hümör drenajı	β_2 ;α_1	Artma++;azalma+	Artma
Niktitan membran (kedi vb)	α	Kasılma	–
Mide[7]			
Tonus ve motilite	α_1, α_2 ; β_2	Azalma (genellikle)	Artma(genellikle)
Sfinkterler	α_1	Kasılma (genellikle)	Gevşeme (genellikle)
Asid salgılama	α_2 ; β_2	İnhibisyon (hafif)	Artma
Gastrin salgılama	β	Artma	Artma (bombezinerjik)
Barsak[7]			
Tonus ve motilite	α_1, α_2 ; β_1, β_2	Azalma	Artma (parasempatik) NANK ara nöronlarla azaltır)
Duodenum[1]			
HCO_3^- salgısı	α_2	Azalma	Artma
Sfinkterler	α_1	Kasılma (genellikle)	Gevşeme(genellikle
Salgılama	α_2 , β_2	İnhibisyon(hafif)	Artma
Su ve tuz absorpsiyonu	α_2	Artma	–
Safra kesesi ve yollan	β_2	Gevşeme(hafif)	Kasılma (hafif)
Özofagus alt sfinkteri	α ; β	Kasılma++;gevşeme+	Kasılma (parasempatik NANK lifler gevşetir)
Dış salgı bezleri			
Ter bezi (ekrin)	M	Salgılama (kolinerjik)	–
Ter bezi (apokrin)	α	Lokalize ve koyu salgılama (adrenerjik)	–
Tükrük	α_1	K+ ve su salgılama (hafif)	–
	β_1	Amilaz salgılama (hafif)	K+ ve bol su salgılama
Gözyaşı	α	Salgılama (hafif)	–
Nazofarenks	–	–	Salgılama
Pankreas asinusları	α	İnhibisyon(hafif)	Salgılama
			Salgılama
Piloerektör kaslar	α_1	Kasılma	–
Dalak kapsülü	α_1; β_2	Büzülme++; gevşeme+	–

TABLO 70.5. (Devamı)

Mesane[9]			
Fundus (detrusor)	β_2	Gevşeme (hafif)	Kasılma
Trigon ve sfinkter	α_1	Kasılma	Gevşeme
Üreter			
Tonus ve motilite	α_1	Artma (genellikle)	Artma (?)
Uterus	α_1 β_2	Kasılma(α_1); gevşeme (β_2)[10]	Değişik[10]
		Gebelik-dışı: gevşeme(β_2)	
Erkek seks organları			
Erektil yapıların damarları(penis)	α_1	Arteriyol büzülmesi	Ereksiyon (esas olarak VİPerjik ve nitrerjik)
Vezikula seminalis ve vas deferens	α_1	Kasılma (emisyon ve ejakülasyon)[12]	–
Adrenal medulla	Nikotinik	Adrenalin ve noradrenalin salgılanması (kolinerjik)	–
Karaciğer[14]	β_2 , α_1	Glikojenoliz, glukoneojenez	–
		glikojen sentez inhibisyonu	–
İskelet kası	β_2	Glikojenoliz, hiperlaktikasidemi, kasılmada artma	–
Yağ dokusunda lipoliz[15]	β_1 , β_2, β_3 ; α_2	Artma++(kalorijenez); azalma+	–
Pankreas (endokrin)[16]			
İnsülin salgılanması	β_2; α_2	Artma+;azalma++	Artma
Glukagon salgılanması	β_2	Artma	Artma
		Artma	
Somatostatin salgılanması	β	Artma	–
Pankreas (dış salgı)	α	Azalma	Artma
Böbrek			
Jukstaglomerüler aparat[17]	β_1, β_2	Renin salgılanmasında artma++	
	α_1	Renin salgılanmasında azalma+	
Proksimal tubulus[18]	α_1	Na+ reabsorpsiyonunda artma	
Hematopoietin salgılanması	β	Artma	
Pineal bez			
Melatonin salgılanması	β	Artma	
Paratiroid bez salgılanmasında artma	β	Paratiroid hormon	?
Nörohipofiz	β_1	Vazopresin salgılama	
Tiroid			
Foliküller	α; β	TSH'ye bağlı salıverilmenin inbisyonu;	?
		TSH yokluğunda salgının artması	
C hücreleri	β	Kalsitonin salgısında artma	?
Trombositler	α_2	Agregabilitede artma (adrenaline bağlı)[19]	

TABLO 70.5. (Devamı)

1. İnsan ve diğer bazı memelilerin sinoatrial düğümünde ve myokardına β_1 reseptörlerden başka, α_1 ve β_2 reseptörlerin varlığı da gösterilmiştir. Bunlar dışardan verilen sempatomimetik ilaçlar ve adrenal medulladan salgılanan katekolaminler tarafından etkilenebilirler. Fizyolojik önemleri β_1 reseptörlerinkine göre düşüktür. Sempatik sinir ucundan salıverilen noradrenalin kalp ile ilgili etkilerini esas olarak β_1 reseptörler aracılığı ile oluşturur.

2. Arteriyoller, arterler ve venlerdeki postsinaptik a reseptörlerin kısmen α_1 ve kısmen de α_2 alt- tipinde oldukları birçok damar yatağında gösterilmiştir. Her iki postsinaptik reseptör alt-tipi de vazokonstriksiyondan sorumludur.

3. Vazodilatör etki kısmen veya tamamen, efektör hücrelerin aktivasyonu sonucu oluşan bir metabolite bağlı indirekt bir etkiye veya vazodilatör bir ko-transmiter salıverilmesine bağlı olabilir. Koroner dilatasyon kısmen, endoteldeki muskarinik reseptörlerin ve α_2 reseptörlerin aktivasyonu sonucu endotelden NO salgılanmasından ileri gelebilir. Serebral damarların sfenopalatin gangliyonlardan gelen parasempatik sinir aldıkları sıçanlarda gösterilmiştir.

4. İskelet kaslarının damarları kolinerjik bir innervasyona sahiptir; ancak bu kolinerjik lifler sempatik sisteme aittir. Bu innervasyonun fonksiyonel önemi tartışmalıdır. Bu damar yataklarına adrenerjik sempatik lifler de gelir.

5. Karaciğer damarlarında β_2 reseptörler (vazodilatör) ve böbrek damarlarında dopaminerjik (vazodilatör) reseptörler de bulunur.

6. Sempatik sinir stimülasyonunun bronş kaslarında yaptığı gevşemede bu kasların direkt olarak gevşetilmesi yanında diğer iki etkinin daha rol oynadığına inanılmaktadır: bunlardan biri bronş epitelinden gevşetici bir faktör olan EpDRF'nin (epitel kaynaklı gevşetici faktör) salıverilmesi, diğeri ise intramural parasempatik kolinerjik gangliyon hücrelerinin inhibisyonudur. Epitelin sıyrılması izoproterenol'un gevşetici etkisini azaltır (Barnes, 1986). Alfa-agonistler bronkokonstriktör etki yaparsa da bronşlar üzerinde α reseptörler üzerinden oluşan doğal bir bronkokonstriktör tonus yoktur.

7. Mide- barsak kanalında tonus ve motilite veya salgılama ile ilgili α reseptörler kolinerjik sinir ucunda bulunurlar (presinaptik), β_2 reseptörler düz kas veya salgı hücresinde (postsinaptik) bulunurlar.

8. Bu durum nedeniyle α_2 adrenoseptör agonisti klonidin antidiyareik (konstipan) etki yapar. Sıçanlarda deneysel yapılan diyabetik nöropatide ince barsak mukozasının sempatik innervasyonu bozulur ve sonuçta diyare olur; bu diyare klonidin ile düzeltilir.

9. İdrarın mesanede geçici olarak depolanması ve periyodik olarak atılması sempatik, parasempatik ve somatik motor sinirlerin eşgüdümlü bir şekilde çalışmasına bağlıdır. Mesanedan, pudendal sinir içinde taşınan duyusal uyarıların da bu olaylara katkısı vardır. Sempatik sinirler(torakalomber), mesanenin detrusor düz kasların inhibe ederler(β-etki), trigon ve sfikter kaslarını ise büzerler(α-etki) ve mesane üzerindeki parasempatik gangliyonları inhibe ederler (α-etki); böylece mesanenin idrar depolamasını kolaylaştırırlar, miksiyonu engellerler. Sempatik sistem, **tonik inhibitör etki** yapar. Mesane sfinkteri üzerinde sempatik tonusunun azaltılması üriner inkontinense ve retroejakülasyona neden olabilir. Sakral parasempatik sistem, **fazik etki** yapar, detrusor kasları kasıp trigon ve sfinkter kaslarını gevşeterek miksiyonu sağlar. Miksiyona, ponstaki miksiyon merkezinin istemli uyarılmasına bağlı olarak gelişen karın ve perine kaslarının kasılması ve eksternal uretra sfinkterini innerve eden sakral somatomotor nöronların refleks inhibisyonu öncülük eder.

10. Menstrüel siklusun dönemine (yani estrojen veya projestoren egemenliğine) göre ve gebeliğin bulunup bulunmamasına göre reseptör bileşimi, cevabın türü ve derecesi değişir. Uterusun otonomik innervasyonu belirgin değildir; fakat myometriyumda adrenerjik reseptörler vardır ve dolaşımdaki adrenalin tarafından etkilenebilirler.

11. Penisin erektil dokusu olan corpus cavernosum'lardaki ve corpus spongiosum' daki arteriyoller penis gevşekken büzülmüştür (sempatik α-adrenerjik etki) ve kan şantlardan c. spongiosum'daki venöz sisteme gider. Ereksiyon başlarken psikojenik veya refleks olarak sakral parasempatik etkinliğin artması sonucu şantlar kapanır ve arter dalları("hellicine arteries") açılır, c. cavernosum' daki trabeküller gevşer ve kan sinuslara hücum eder; böylece sertleşme oluşur. Penisin parasempatik innervasyonu **kolinerjik, nitrerjik ve VİPerjik** sinirlerden oluşur. Atropin ile asetilkolin etkisinin bloke edilmesi, ereksiyon başlangıcında penisten geçen kan akımının artmasını azaltır, fakat ereksiyonu engellemez; aynı şekilde, neostigmin ereksiyonu fasilite etmez. Diyabetli hastalarda, penisteki VİPerjik aksonların azaldığı bulunmuştur, bunun diyabetik impotense katkısı bulunabilir. **Psikojenik ereksiyonda,** T 11-L 2 segmentlerinden hipogastrik sinir içinde gelen sempatik sinirlerin de katkısı vardır; **refleks ereksiyonda** ise sadece parasempatik sinirler rol oynarlar. Corpus kavernosum içine α_1-agonisti ilaçların injeksiyonu ereksiyonu önler; α-reseptör blokörü fentolamin'in injeksiyonu ise ereksiyona neden olur. Kavernozal damarlardaki vazodilatasyonda nitrik oksid salıverilmesinin de katkısı vardır (bak. s. 1139); bu olay da diyabetlilerde bozulmuştur. NO damar düz kaslarında guanilat siklaz-sGMP sistemini aktive ederek vazodilatasyon yapar. NO sentezini bozan N-nitro-L-arjinin'in sıçanda ereksiyonu önlediği gösterilmiştir. Bir fosfodiesteraz tipini selektif olarak inhibe ederek sGMP yıkımını azaltan sildenafil ereksiyonu fasilite eder (bak. 39. Konu).

12. Erkekte seksüel eylemin **birinci dönemi** olan ereksiyonu, parasempatik etkinliğe bağlı olarak Cowper ve Littre bezlerinden mukus salgılanması (**ikinci dönem**) izler. Bu esnada seminal veziküller ve prostatta salgı artar. **Üçüncü dönemde (emisyon),** sempatik sinir (hipogastrik sinir) etkinliğinin artması sonucu, seminal veziküller, prostat, vas deferens ve ampulla'ların düz kasları ritmik olarak kasılır ve sperma proksimal uretraya boşalır. Parasempatik sinirler, muhtemelen adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe ederek boşalmayı inhibe edebilirler. **Dördüncü dönem** olan **ejakülasyon** olayı uretradan kalkan refleksle bulbocavernosus ve ischiocavernosus kaslarının ve eksternal uretra sfinkter kasının (hepsi çizgili kas) kasılması ile oluşturulur; ejakülasyon gerçekte **otonomik değil, somatik bir refleks**tir ve

pudendal (somatik) sinirler tarafından meydana getirilen bir olaydır. Bu esnada duyusal sinirlerden beyne iletilen uyarılar orgazmı oluştururlar. Vas deferens'in sempatik stimülasyon sonucu kasılmasında sinir ucundan ko- transmiter olarak ATP salıverilmesi de rol oynar.

13. Düşük frekanslı stimülasyonla oluşturulan katekolamin salgılanmasında splanknik sinir uçlarından salıverilen VİP de rol oynar.

14. Karaciğer hücresinde glukoz metabolizması ile ilgili adrenerjik reseptörlerin çeşidi memeli türüne göre değişir; insanda hepsi β_2, sıçanda ise hepsi α_1 tipindedirler.

15. Yağ dokusunun yerine göre β_3/α_2 **oranı** fark gösterir; örneğin gluteal bölgedeki ciltaltı yağ dokusunda α_2'ler, abdominal ciltaltı yağ dokusundakinden daha fazladır. β_3 reseptörlerin aktivasyonu, sıçanlarda kahverengi yağ dokusunda lipoliz yanında yağ asidlerinin oksidasyonu ve **termojenesi** de artırır.

16. Sempatik stimülasyonun insülin salgılanmasında yaptığı inhibisyon ile glukagon salgılanmasında yaptığı artmada sempatik sinir uçlarından **galanin** adlı 29 amino asid rezidülü bir nöropeptidin salıverilmesi de rol oynar.

17. β_1 reseptörlerin düşük frekanslı sempatik stimülasyonla aktive edildiği deneysel olarak gösterilmiştir; aşırıma katkılarının b2'lere göre ikinci planda olduğu sanılmaktadır. İnhibitör α_2 reseptörler diğer birçok yerde olduğu gibi noradrenalin salıverilmesini inhibe eden presinaptik otoreseptörlerdir.

18. Toplayıcı kanal hücrelerinde α_1 reseptörler bulunur, adrenerjik ilaçlarla aktivasyonları vazopresin etkisini antagonize eder ve diüreze neden olur.

19. Sempatik stimülasyon sonucu adrenal medulladan salgılanan katekolaminler tarafından etkilenebilir.

71. Konu

KOLİNOMİMETİK İLAÇLAR: PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR VE ANTİKOLİNESTERAZLAR

Giriş • I. Parasempatomimetik İlaçlar • Farmakolojik Etkileri • 1. Kolin Esterleri • 2. Parasempatomimetik Alkaloidler ve Sentetik Benzerleri • Mantar Zehirlenmeleri (Misetizm) • II. Antikolinesteraz İlaçlar • Antikolinesteraz İlaç Tipleri • Farmakolojik Etkileri • Parasempatomimetik İlaçların Yan Tesirleri • Kontrindikasyonları • Etkileşmeleri • Parasempatomimetik ve Antikolinesteraz İlaçların Klinik Farmakolojisi • Organofosfatlı ve Karbamatlı İnsektisidlerle Zehirlenmeler • Müstahzar Örnekleri •

Kolinomimetik ilaçlar, muskarinik ve/veya nikotinik kolinoseptörleri (kolinerjik reseptörleri) direkt veya indirekt şekilde aktive eden ve bu reseptörleri taşıyan hedef hücrelerde asetilkolin'in etkisini taklit eden ilaçlardır. Etkiledikleri kolinoseptörün tipine ve etki şekline göre **üç gruba** ayrılırlar: (i) parasempatomimetik ilaçlar (muskarinik agonistler), (ii) gangliyonları direkt stimüle eden ilaçlar (nikotinik stimülanlar veya nikotinik agonistler) ve (iii) antikolinesterazlar (kolinesteraz inhibitörleri). Aralarındaki temel farklara karşın klinik kullanılış yerlerinin benzerliği nedeniyle bu bölümde parasempatomimetik ilaçlara ve antikolinesterazlara birlikte değinilmiştir. Gangliyonları direkt stimüle eden kolinomimetik ilaçlar klinikte pek kullanılamazlar; bunlara 75. Konuda kısaca değinilmiştir.

Parasempatomimetik ilaçlar, muskarinik ilaçlar veya muskarinik kolinoseptörleri direkt-etkileyen ilaçlar diye de adlandırılırlar. Bunlar efektör hücrelerin muskarinik tipte olan kolinerjik reseptörlerini **direkt** olarak aktive ederek bu hücrelerde eksitasyon veya inhibisyon yaparlar, böylece parasempatik sinir uyarılmasının yaptığına benzeyen etkiler oluştururlar. Muskarinik kolinoseptörler damar yataklarının çoğu gibi **parasempatik innervasyona sahip olmayan yerlerdeki efektör hücrelerde de bulunurlar.** Parasempatomimetik ilaçların etkinliği, parasempatik innervasyondan bağımsızdır; nitekim parasempatik siniri veya gangliyonu kesilerek denervasyon yapılmış efektör yapıları da etkilerler. Parasempatomimetik ilaçların bazıları, özellikle yüksek dozda verildiklerinde, nikotinik etki de gösterirler. Santral sinir sistemine geçebilenler oradaki muskarinik kolinoseptörlü nöronları da etkilerler; SSS'in kolinerjik sistemine 54. Konuda değinilmiştir. Sözkonusu ilaçların parasempatomimetik etkileri ve, eğer varsa, santral etkileri apayrı etkilerdir.

Antikolinesteraz ilaçlar, asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmek suretiyle periferde nöromüsküler kavşak ve otonomik gangliyonlardaki sinapslar dahil bütün kolinerjik kavşaklarda **asetilkolin birikmesi**ne neden olarak postsinaptik membrandaki kolinerjik reseptörleri, muskarinik olsun veya nikotinik olsun, asetilkolin aracılığı ile indirekt bir şekilde aktive ederler. Bunlara **kolinoseptörleri indirekt etkileyen** ilaçlar adı da verilir. SSS'ne geçebilenler aynı temel etkiyi orada da yaparlar. Periferde parasempatomimetik etkiler yanında belirgin nikotinik etkiler de oluştururlar. Denervasyon yapılmış yapılar üzerinde antikolinesterazlar, muskarinik (direkt etkili) ilaçların aksine, genellikle etkisizdirler; çünkü sinaps ve kavşaklardaki asetilkolin esterazın kaynağı presinaptik sinir ucu olduğundan denervasyon bu enzimin kaybolmasına neden olur. Ayrıca, denervasyondan sonra sinapsa impuls gelmesi ve asetilkolin salıverilmesi veya sızması sözkonusu değildir. Etkilerinin bir kısmının ortak olması ve klinikte kullanılış yerlerinin benzerliği nedeniyle antikolinesteraz ilaçlar parasempatomimetik ilaçlarla birlikte, fakat bağımsız başlık altında ele alınmışlardır.

Kolinerjik aşırımla ilgili temel kavramlara, olaylara, kolinerjik reseptörlere ve bu reseptörlerle ilişkili transmembranal sinyal transdükleme mekanizmalarına 70. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için önce oraya başvurulması ve bilgi tazelenmesi tavsiye edilir.

I. Parasempatomimetik İlaçlar

Efektör organların muskarinik kolinoseptörlerini aktive ederek, oralarda parasempatik sinir stimülasyonu sonucu meydana getirilen etkilerin aynını yaparlar. Parasempatik sistemi stimüle etmezler. Periferde esas olarak sadece efektör hücre ve organlar üzerine etkilidirler. Muskarinik reseptörlerin dört alt-tipini teşkil eden M_1, M_2, M_3 ve M_4 reseptörlere karşı afiniteleri genellikle eşit derecededir; başka bir deyişle, sözü edilen anlamda **non-selektif muskarinik agonistler**dir; aşağıda belirtilen ilaçlardan sadece arekolin, pilokarpin ve oksotremorin M_1 alt-tipi reseptörlere karşı nisbi bir selektivite gösterir. Alt-tipe selektif daha başka muskarinik agonistler varsa da bunların halen klinik yönden önemi yoktur (bak 74.. Konu) Parasempatomimetik ilaçlar kimyasal yapılarına göre **iki alt-gruba ayrılırlar:** (i) Asetilkolin ve diğer kolin esterleri, (ii) Parasempatomimetik alkaloidler ve sentetik benzerleri.

Farmakolojik Etkileri

En belirgin etkilerini muskarinik kolinoseptörler aracılığı ile kardiyovasküler sistem, gastrointestinal düz kaslar, gözici kaslar, tükrük ve diğer dış salgı bezleri ve

mesane üzerinde gösterirler. Çeşitli ilaçların bu yerler üzerindeki etkinlik derecesi farklılık gösterir. (Tablo 71.1) Genel bir kural olarak, damar düz kaslarını ve sfinkter kaslarını gevşettikleri halde, diğer yapıların düz kaslarını kasarlar. Muskarinik reseptörlerin ilaçlar tarafından aktivasyonu sonucu hücre düzeyinde meydana gelen olaylara Tablo 70.2'de ve muskarinik reseptör aktivasyonunun organlar düzeyindeki etkilerine Tablo 70.5'te değinilmiştir.

Kardiyovasküler sistem: Asetilkolin ve diğer kolinerjik ilaçlar insanda pulmoner ve sistemik arter yataklarının pek çoğunda vazodilatasyon yaparlar. Ufak dozlarda kan basıncının düşmesi kardiyak etkilerinden ziyade bu etkiye bağlıdır.Vazodilatasyon oluşturmalarında damar düz kaslarındaki direkt etkilerinden ziyade damar endotel hücrelerinin membranındaki muskarinik reseptörleri aktive etmeleri rol oynar; bu olay sonucu salıverilen ve damar düz kas tabakasına geçen nitrik oksid (**endotel-kaynaklı gevşetici faktör**) damarların gevşemesine neden olur (bak. 89.Konu). Endoteli sıyrılmış izole arter şeritlerinde asetilkolin ve diğer muskarinik agonistler gevşemeye değil, kasılmaya neden olur. Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu, endotel hücresinde Ca^{2+} düzeyini artırır; bunun sonucu nitrik oksid (NO) üretimi artırılır. NO, düz kaslarda guanilat siklazı aktive ederek gevşeme yapar.

Endotelde arjininden NO sentezini inhibe eden N^G-monometil L-arjinin ve benzeri maddeler muskarinik agonistlerin vazodilatör etkilerini önleyebilir. İnsanda normal koroner arter yatağı içine injekte edilen asetilkolin vazodilatasyon yaptığı halde, aterosklerotik damar yatağında vazokonstriksiyon yapar. Bu durum aterosklerozlu arterlerde endotel disfonksiyonu bulunması ile açıklanmaktadır. Venlerin NO sentez kapasitesi düşük olduğu için, kolinerjik ilaçların onlarda yaptığı gevşeme arterlerdeki kadar belirgin değildir.

Vazodilatasyon nedeniyle **arteriyel kan basıncını düşürürler**.Bu sırada genellikle taşikardi oluşur. Taşikardi ilacın refleks etkisine bağlıdır; kan basıncını düşmesi baroreseptörlerin beyin sapındaki vazomotor merkez üzerindeki inhibitör etkinliğinin azalmasına yol açar. Vazomotor merkez üzerindeki inhibitör etkinliğin azalması, sempatoadrenal sistemin uyarılmasına neden olur. Taşikardi bu etki yanında kısmen de, gene refleks olarak, kalpteki vagal tonusun azalmasına bağlıdır. Refleks etkinin sözkonusu olmadığı izole deney hayvanı kalbinde kalp atış hızını daima azaltırlar.

Doz artırıldığında parasempatomimetik ilaçların kalp üzerindeki direkt etkisi egemen duruma geçer, kalp atış hızı belirgin şekilde azalır; **bradikardi**, kalp bloku ve bazen asistoli (kalp durması) olur. Bu şekilde kalp debisinin azalması, kan basıncının düşmesine katkıda bulunur.

Kalpte sinoatriyal düğümdeki hücrelerde direkt etkileriyle hiparpolarizasyon yaparlar, diyastolik spontan depolarizasyon hızını yavaşlatırlar ve böylece membran potansiyelinin, aksiyon potansiyeli oluşması için erişmesi gereken eşik voltaj düzeyine yükselmesini geciktirirler. Sonuçta sinoatriyal düğümde impuls üretimi yavaşlatılmış olur (**negatif kronotropik etki**).Kalp atış hızının azalması esas olarak bu olaya bağlıdır.

Atriyum kasında kasılma gücünü azaltırlar (**negatif inotropik etki**), iletim hızını yavaşlatırlar, aksiyon potansiyelinin süresini ve efektif refrakter periyodu kısaltırlar. Bu nedenle atriyum fibrilasyonuna eğilim yaratırlar; metakolin gibi kardiyovasküler etkileri güçlü olan ilaçlar hipertiroidizmli hastalarda atriyum fibrilasyonunu tetikleyebilirler. Bu hastalarda fibrilasyona karşı doğal olarak varolan eğilimi, parasempatomimetik ilaç verilmesi daha da artırır. A-V düğümde iletim hızını yavaşlatırlar; refrakter periyodu uzatırlar. Bu nedenle **parsiyel veya tam kalp bloku** oluşturabilirler. Purkinje lifleri üzerindeki etkileri A-V düğümdekine benzer, ama daha zayıftır. Ventrikül kası üzerinde klinikte kullanılan dozlarda, direkt etki göstermezler. Ventrikülün parasempatik innervasyonu yoktur. Fakat ventrikül myokardında muskarinik reseptörler bulunur; bunlar sempatik adrenerjik sinir uçlarında yerleşmişlerdir ve fonksiyonel önemleri belli değildir. İn vitro deneylerde izole kalbe uygulanan yüksek konsantrasyonlarda parasempatotimetik ilaçlar ventrikül myokardının kasılma gücünü azaltırlar.

Vazodilatasyon yapmaları nedeniyle ciltte kızarma (flushing) yaparlar, cilt temperatürünü yükseltirler ve sıcaklık duyumsamaya neden olurlar.

Gastrointestinal kanal: Mide ve barsakların çeperindeki düz kasları kasarlar. Tonusu ve peristaltik kasılmaların amplitüd ve sıklığın artırırlar. Midenin boşalma zamanını ve barsaklardan içeriğin geçiş transit süresini kısaltırlar. Doz yüksekse, bu motorik etkiler nedeniyle, kusma, barsaklarda garguyman, barsak krampı, yellenme ve defekasyona neden olurlar. Ancak mide-barsak motilitesinin düzenlenmesinde parasempatik sistem tek düzenleyici değildir; sinir uçlarından salıverilen ve parakrin hücrelerden salgılanan serotonin, eksitatör peptidler ve barsak hormonları da motiliteyi etkilerler. Parasempatomimetiklerin sindirim kanalının salgıları üzerindeki etkilerine aşağıda değinilmiştir.

Göz: Mutad dozlarda sistemik olarak uygulandıklarında göz üzerindeki etkileri belirgin değildir. Solüsyonların göze lokal uygulanması aşağıdaki etkileri oluşturur. İrisin sirküler kasını kasarlar ve **miyozis** yaparlar. Bunun sonucu irisin kalınlığı azaldığı için iridokorneal açı genişler, aköz hümörün Schlemm kanalına akışı kolaylaşır ve glokom krizi gibi durumlarda yükselmiş olan

gözici basıncı düşer. Bazen silyer kasın fazla kasılması sonucu lensin öne doğru fazla ilerlemesi ve pupillayı arkadan kapaması, arka kameradan ön kameraya aköz hümör akışını engelleyebilir; bu olaya **pupiller blok** adı verilir. Pupiller blok ve lensin öne gelmesiyle iridokorneal açının daralması paradoksik olarak göz-içi basıncını yükseltebilir.

Silyer kasları kasarlar; bu kas halka (kasnak) şeklinde ve lensin kenarının çepeçevre çok sayıda liflе bağlanmış olduğu bir düz kastır. Kasılma nedeniyle halkanın çapı küçülür, lensin kenarları üzerindeki gerginlik azalır, lens bombeleşir ve optik kırıcılığı artar. Göz yakın görmeye ayarlanmış duruma sokulur, geçici (akomodatif) miyopluk (özellikle gençlerde) oluşur ve uzak görme bozulur. Silyer kasın kasılmasına **akomodasyon spazmı adı** verilir. Göze lokal olarak uygulanmaları, **konjonktiva damarlarında vazodilatasyona** ve göz kızarmasına da neden olabilir.

Dış salgı bezleri: Tükrük bezlerinin bol ve sulu salya salgılamasına neden olurlar (**hipersalivasyon**). Mide mukazasından asid, pepsin ve musin salgılanmasını artırırlar; bu etkide kısmen gastrin salgılanmasını artırmaları rol oynar. Barsak mukozası bezleri ile pankreasın ekzokrin salgısını artırırlar. Pankreas suyu içinde tripsin, lipaz ve amilaz konsantrasyonunu yükseltirler.

Solunum yolları üzerindeki mukoza bezlerinin salgısını artırırlar; bu etkileri ve bronkospazm yapmaları sonucu hava yollarının rezistansını yükseltirler. Özellikle astmalı hastalarda, solunum güçlüğüne neden olabilirler. Toksik dozlarda bronş bezlerinden aşırı salgılama ve akciğer ödemi oluştururlar. Burun mukozasındaki bezler, bu ilaçlara oldukça duyarlıdırlar; ufak dozda bile belirgin burun akması (rinore) yaparlar. Ter bezlerinin ve göz yaşı bezlerinin salgısını da artırılar. **Terlemeye** ve **göz yaşı akması**na (**lakrimasyona**) neden olurlar.

Diğer düz kaslı organlar: Mesanenin **çeper(detrusor)** kasını kasarlar ve kapasitesini azaltırlar; fakat mesanenin **trigon kası**nın ve **sfinkter**inin tonusunu düşürürler. Yüksek dozda, istek-dışı miksiyona neden olabilirler. Ureterlerin tonusunu ve peristaltik kasılmalarını artırırlar. Ancak ureter peristaltizminin sürdürülmesinde ve düzenlenmesinde parasempatik sistemden ziyade lokal prostaglandin sentezinin önemli rol oynadığına inanılmaktadır.

Bronş düz kaslarını büzerler ve **bronkospazma** neden olabilirler. Özellikle bronşiyal astmalı hastalar bu etkiye karşı duyarlıdır. Safra kesesi ve safra yollarında büzülme yapabilirler; ancak bunların motilitesinin düzenlenmesinde kolesistokinin ve benzeri barsak hormanlarının katkısı daha fazladır.

SSS üzerine etkileri: Asetilkolin ve kolin esteri diğer ilaçlar kuvaterner amonyum grubu içerdikleri için kan-beyin engelini geçemezler. Alkaloidler ve bazı antikolinesterazlar SSS'ine geçerler. Parasempatomimetik alkaloidler mutad dozlarda belirgin bir santral etki yapamazlar. Deneysel olarak kedilerde intravenöz yoldan verildiklerinde ufak dozlarda bile korteksin elektriksel aktivitesini artırırlar ve EEG'de desenkronizasyon yaparlar. Bu etki atropin tarafından önlenir. Elektriksel uyanç (arousal)'a, behevyoral uyanç eşlik etmez. SSS'ne geçebilenler, insana aşırı dozda verildiklerinde, ileride antikolinesteraz ilaçlar için belirtilen santral etkileri yapabilirler.

1. KOLİN ESTERLERİ

Asetilkolin : Vücutta SSS'de ve periferde nöromediyatör olarak yaygın ve önemli rol oynadığı halde **ilaç olarak pek kullanılmaz.** İlaç olarak değerinin düşük olmasının başlıca nedenleri vücutta çabuk yıkılması ve etkisinin seçici olmamasıdır.

Ağız yolundan etkisizdir. İntravenöz yoldan 20-100 mg dozunda verildiğinde sadece muskarinik etki oluşturur. Deney hayvanlarına atropin verildikten sonra uygulanan yüksek dozlarda nikotinik etkiler meydana getirir, bu arada kan basıncında belirgin yükselme yapabilir. Neostigmin veya diğer antikolinesteraz ilaç alan hastalarda, etkinliği ve etki süresi artar.

Katarakt ekstraksiyonu ve gözün ön segmentindeki diğer ameliyatlarda çabuk miyozis oluşturmak için %3 mannitol içeren % 1'lik solüsyonu göz içine uygulanarak kullanılabilir.

Betanekol, karbakol (karbamilkolin) ve **metakolin:** Bu üç muskarinik agonist ilacın farmakolojik etki profili Tablo 71.1'de gösterilmiş ve kısıtlı olan kullanılış yerlerine Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1148). Türkiyede karbakolun göze injeksiyon preparatı dışında preparatları bulunmaz.

2. PARASEMPATOMİMETİK ALKALOİDLER VE SENTETİK BENZERLERİ

Parasempatomimetik etkinlik gösteren başlıca üç alkaloid vardır: pilokarpin, muskarin ve arekolin. Bunlardan ilaç olarak sadece ilki kullanılır. Arekolin'e yapıca benzeyen aseklidin adlı sentetik bir ilaç, pilokarpin gibi, oftalmik solüsyon halinde, glokomlu hastalarda gözici basıncını düşürmek için kullanılır.

Pilokarpin : Güney Amerika'da yetişen Pilocarpus jaborandi adlı sarmaşık türü bir bitkinin yapraklarından elde edilir; nitrat veya hidroklorür tuzu kullanılır.

Pilokarpin, efektör organları üzerindeki muskarinik etkilerine ilave olarak otonom gangliyonlar ve adrenal medulla üzerinde stimülan etki yapar. Bu etkisi, aşırımdan sorumlu nikotinik reseptörlerin değil, muskarinik M_1 reseptörlerin uyarılmasına bağlıdır; bunlara karşı afinitesi, M_2 ve M_3 alttipi reseptörlere karşı olandan biraz daha fazladır. Pilokarpin gangliyonların ve adrenal medulla kromafin hücrelerinin muskarinik reseptörlerini, özellikle gangliyon bloke edici bir ilaçla nikotinik reseptörler önceden bloke edilmişse, daha fazla aktive eder.

TABLO 71.1
Kolin esterlerinin çeşitli sistemler üzerindeki muskarinik etkinliklerinin, nikotinik etki potansiyellerinin ve kolinesterazlara dayanıklılıklarının karşılaştırılması

İlaç	Kardiyo-vasküler sistem	G-İ sistem	Mesane	Nikotinik etki	Kolinesterazlara dayanıklılık
Asetilkolin	++	++	++	++	-
Betanekol	+	+++	+++	-	+++
Metakolin	+++	++	++	+	+
Karbakol	+	++	++	+++	+++

Pilokarpin'in en belirgin etkisi ter bezleri üzerindedir. 10-15 mg s.k. dozunda verildiğinde bol terleme yapar ve ter kaybı bazen 2-3 litreyi bulabilir. Ciltiçine ufak miktarda injekte edildiğinde, injeksiyon yerinde lokal terleme ve kızarıklık yapar; bu etkiler atropin tarafından bloke edilir; fakat postgangliyonik sempatik sinirler kesilmek suretiyle denervasyon yapılmış bir bölgede pilokarpin sözü edilen etkileri oluşturmaz. Bu durum, hiç olmazsa bazı yerlerde pilokarpin'in kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini artırmak suretiyle etki yapabileceğini düşündürür. Diğer dış salgı bezlerinin salgılanmasını da artırır. Tükrük bezleri ve mide salgı bezleri üzerindeki etkinliği oldukça belirgindir. Düz kaslı organlarda, mutad muskarinik etkileri oluşturur.

Göze lokal uygulandığında miyozis ve akomodasyon spazmı yapar; gözici basıncını, silyer prosesuslarda yaptığı geçici vazodilatasyon ve ona bağlı aköz hümör salgılanmasının artması nedeniyle kısa bir süre için yükseltir; daha sonra beklenen düşme oluşur. Düşme, miyozis nedeniyle iris kitlesinin ortaya çekilmesi ve böylece irisin kalınlığının azalması sonucu, iridokorneal açının açılmasına ve buradaki trabeküler ağdan aköz hümör drenajının artmasına bağlıdır. Miyotik etkisi, göze damlatılmasından 15-30 dakika sonra başlar ve 3-4 saat kadar sürer. **Açık-açılı glokom**un başlangıç ve idame tedavisinde, sekonder glokomun kronik tedavisinde ve **akut dar-açılı glokom**un acil tedavisinde en tercih edilen miyotik ilaçtır. Son indikasyonda oral asetazolamid ile veya lokal uygulanan bir benzeri (dorzolamid gibi) ile birlikte kullanılır. Yaptığı akomodasyon spazmı, miyotik etkisinden daha kısa sürer.

Kardiyovasküler sistemde damar yatakları üzerindeki direkt vazodilatör etkisi önemsizdir. İntravenöz yoldan verildiğinde parasempatik ve sempatik gangliyonlar ile adrenal medullanın uyarılmasına bağlı olarak kan basıncında başlangıçtaki kısa süren bir düşmeden sonra, uzun süren belirgin bir yükselme yapar. Bu etkisi atropin ile bloke edilir. Gangliyon bloke edici ilaçlardan sonra verildiğinde kan basıncında, başlangıctaki düşme olmaz; yükselme ise daha da belirginleşir.

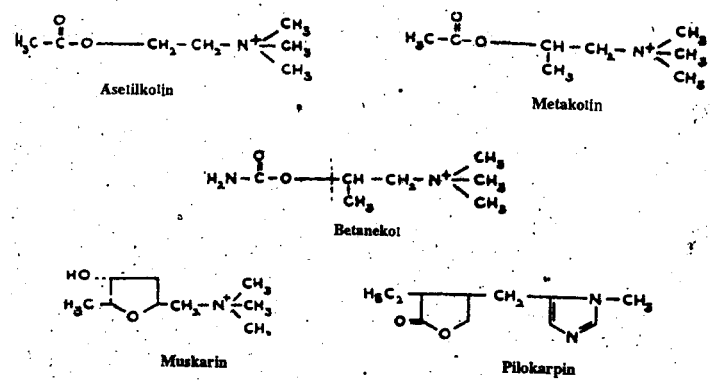
Deney hayvanlarında yeterli dozda i.v. yoldan verildiğinde beyin korteksinin elektriksel etkinliğini artırır.

Pilokarpin hidroklorür (veya nitrat) **oftalmolojide** % 1-6'lık solüsyon halinde, göze günde 3-6 (genellikle 4) kez damlatılmak suretiyle kullanılır (bak s. 1149). Önce % 1-2'lik solüsyonla başlamak ve düşük konsantrasyonla sonuç alınırsa gereksiz yere yüksek konsantrasyonlu solüsyonu kullanmamak gerekir. Gözü koyu renkli olanlarda, açık renkli olanlardan daha yüksek konsantrasyonlu solüsyon kullanılmalıdır; bunun nedeni iristeki pigmentin irise giren ilacı bağlamasıdır. Parasempatolitik ilaçların ve gangliyon blokörlerinin yan tesirlerini düzeltmek amacıyla, bazen ağız veya ciltaltından 5-10 mg dozunda kullanılır.

Muskarin : İlk olarak Amanita muscaria adlı mantarlardan elde edilmiş olan bir alkaloiddir. Daha sonra İnocybe ve Clitocybe türü mantar çeşitlerinde çok daha fazla bulunduğu anlaşılmıştır. Diğer parasempatomimetik alkaloidler tersiyer amin yapısında oldukları halde bu alkaloid kuvaterner amindir. Sözü edilen mantar türleri zehirlidir. Muskarin, ufak dozlarda verildiğinde efektör hücrelerin muskarinik reseptörlerini etkileyerek mutad parasempatomimetik etkileri oluşturur. Doz yükseltildiğinde, otonomik gangliyonları ve adrenal medullayı hem nikotinik reseptörler ve hem de muskarinik reseptörler üzerinden etkiler. Bu etkiler gangliyon bloke edici ilaçlar ve atropin tarafından bloke edilir.

Muskarin tıpta ilaç olarak kullanılmaz. Deney hayvanlarında farmakolojik inceleme aracı olarak kullanılır.

Arekolin : Areca catechu bitkisinin sert kabuklu (ceviz gibi) meyvelerinden (betel nut'tan) elde edilen bir alkaloiddir. Muskarinik etkisi yanında belirgin nikotinik etki de gösterir. SSS'ni eksite eder ve öfori oluşturur. SSS'deki **öğrenme ve bellek fonksiyonları** ile ilgili M_1 alt-tipi reseptörleri görece selektif bir şekilde etkileyerek bu fonksiyonları artırabilir.



Şekil 71.1. Asetilkolin ve kolin esteri veya alkaloid türü diğer parasempatomimetik ilaçların kimyasal yapıları. Betanekol formülünde kesik çizginin solunda kalan grup karbamil grubudur; diğer kolin esterlerindeki asetil grubunun yerini betanekol'da bu grup almıştır.

Aseklidin : Yapıca arekolin'e benzeyen sentetik bir ilaçtır. % 0.5-2'lik solüsyonu halinde, pilokarpin gibi, glokom tedavisinde kullanılır. Yeterli derecede miyozis ve hafif derecede akomodasyon spazmı yapar.

Oksotremorin : Sentetik bir muskarinik ilaçtır. Beyinde striatum'daki muskarinik reseptörleri oldukça selektif bir şekilde uyarır; tremor, ataksi ve rijidite gibi Parkinson hastalığında görülene benzer belirtiler oluşturur. Deney hayvanlarında yeni sentez edilen ilaçların antiparkinson etki yönünden taranması amacıyla "deneysel Parkinson hastalığı" oluşturmak için kullanılır.

PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLARIN KULLANILIŞI

Antikolinesteraz ilaçlarla birlikte o bölümün sonunda belirtilmiştir (bak. s. 1086-89).

MANTAR ZEHİRLENMELERİ (MİSETİZM)

Bazı mantar türlerinin zehirli oldukları çok eskiden beri bilinir. Mantar zehirlenmeleri ülkemizde de arada sıra olur ve A. phalloides grubundakilere bağlı olanlar bazen aynı yemekten yiyen ailelerin tüm bireylerinin ölümü ile sonuçlanır. Mantarların taksonomisi ve içerdikleri zehirlerin nitelikleri konusunda son yıllarda ayrıntılı incelemeler yapılmıştır. Toksik mantarlardan bazılarının muskarin'in kaynağı olması nedeniyle, farmakoloji kitaplarında parasempatomimetik ilaçlar ile ilgili bölümde mantar zehirlenmesine değinilmesi gelenek olmuştur. Ancak muskarinik içeren mantarlar zehirlenme yapan mantar türlerinin sadece küçük bir grubunu oluştururlar. Başka toksik maddeleri içermeleri nedeniyle zehirlenme yapan ve yaptıkları zehirlenme genellikle daha ciddi belirtiler gösteren daha birçok mantar türü vardır. Öte yandan pekçok mantar türü zehirlenme yapmaz ve bunlardan bazıları lezzetli besin maddeleridir, ormanlardan veya kırlardan toplanarak ya da kültürü yapılarak kullanılırlar. Dünyada varolan 2.000'den fazla mantar türünden insana zehirli olan yaklaşık 50 türdür. Zehirli mantarların ülkemizde tıbbi önemi fazladır ve her yıl birkaç yüz ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Yerli zehirli mantarlar üzerinde henüz yeterli derecede araştırma yapılmamıştır.

Mantar zehirlenmelerinde belirtiler **mantarın türüne göre önemli ölçüde değişir.** Yenen mantarın örneğinin bulunması ve bulunsa bile onun ne tür bir mantar olduğunun saptanması tedaviyi yapacak hekim için zordur. Tedavide ilk yapılması gereken işlem hastanın kusturulması, mide yıkanması ve mideye, aktif kömür uygulanmasıdır. Bunu izleyen tedavi programının saptanması ve prognozun kestirilmesi, zehirlenme belirtilerine dayanan **aşağıdaki sınıflandırma**ya göre yapılır: i) Yenildikten sonra iki saat içinde (çabuk) belirti veren mantarlar (alkol alındığında hemen başlayan zehirlenme yapan mantarlar da bu gruba girerler) ii) Yenildikten 2-6 saat sonra veya daha geç belirti veren mantarlar.

Çabuk belirti veren mantarlarla olan zehirlenmelerde sadece semptomatik nitelikte tutucu tedavi yapılır ve prognoz genellikle iyidir. Geç belirti veren mantarlarla zehirlenmelerde ise hastanın durumu genellikle ciddidir ve ölüm insidensi yüksektir.

1. Çabuk başlayan mantar zehirlenmeleri

Egemen olan semptomların niteliğine göre bu tür zehirlenme yapan martarlar aşağıdaki alt-gruplara ayrılırlar: **(i) Parasempatomimetik aşırı etkinlik oluşturanlar: İnocybe ve Clitocybe** türü mantarlar fazla miktarda muskarin içerdiklerinden bu tip zehirlenmelere yol açarlar. Belirtiler, vücutta muskarinik kolinerjik reseptörlerin aşırı derecede uyarılmasına bağlıdır: bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, aşırı salya, burun ve göz yaşı akması ve terleme olur; bazen bradikardi, baş dönmesi, belirgin hipotansiyon ve görme bozuklukları meydana gelir. Sayılan belirtiler 15-60 dakika içinde ortaya çıkarlar. Antidot olarak 30 dakikada bir 1-2 mg parenteral atropin uygulanır.

(ii) Uyku oluşturmaksızın öfori, deliryum ve halüsinasyon oluşturanlar: Psilocybe türlerinin bazıları, **Copelendia, Panaeolus** ve **Gymnopilus** türleri, içerdikleri **psilosibin** ve **psilosin** adlı 4-hidroksitriptamin türevi psikoaktif alkaloidlerden dolayı, bu tür zehirlenme yaparlar. Belirtileri genellikle 2-4 saat kadar sürer; tedavi etmek gerekirse parenteral diazepam veya fenotiazin grubu bir ilaç uygulanır.

(iii) Deliryum, eksitasyon veya halüsinasyonlarla birlikte uyku (veya koma) oluşturanlar: Amanita muscaria ve diğer bazı Amanita türleri bu tip zehirlenme yaparlar. Bunlar düşük miktarda muskarin içerirler; zehirlenme belirtileri **ibotenik asid'e** (izoksazol türevi bir amino asid) ve onun dekarboksilasyon ürünü olan **musimol'a** ve benzeri maddelere bağlıdır. Anılan maddelerin temel özelliği musimolun GABA reseptör agonisti ve diğerlerinin glutamat reseptör agonisti olmalarıdır.Zehirlenme belirtileri atropin zehirlenmesine benzer, fakat fizostigmin ile düzelmezler. Tedavi yapılmadığı takdirde 6-9 saatte geçerler. Çocuklarda ağır zehirlenmelerde tonik-klonik konvülsiyonlar ve koma oluşabilir. Bu tür mantarlara karşı antidot yoktur. Atropin kontrindikedir; deliryumu artırabilir.

(iv) Disulfiram-benzeri reaksiyon oluşturanlar: Bu grupta, yenen mantarlardan Coprinus atramentarius bulunur. İçerdiği koprin adlı zehirden vücutta oluşan bir madde, aldehid dehidrojenaz enzimini inhibe eder; mantar yenildikten sonra 2-3 saat içinde alkol içildiğinde disulfiram-benzeri reaksiyona (asetaldehid sendromuna) neden olur (bak. 61. Konu).

(v) Yalın gastroenterit şeklinde irritasyon yapanlar: Bunlar yenildikten sonra 3 saat içinde, değişik şiddette gastroenterit yaparlar. Ağır olgularda bulantı ve diyare nedeniyle su ve tuz kaybı olabilir; bunun düzeltilmesi gerekebilir. Gastrointestinal bozuklar hepatotoksik mantarlarla olan zehirlenmelerin başlangıç döneminde de görülür.

2. Geç başlayan mantar zehirlenmeleri

Bu tür zehirlenme yapan mantarların başlıcaları şunlardır:

(i) Amanita phalloides, A. verna, A. virosa ve diğer Galerina grubu mantarlar : Toksik etki, içerdikleri **siklik peptidlere** (falloidin'e ve amanitinlere, özellikle alfa-amanitin'e) bağlıdır. Falloidin bir siklik heptapeptiddir ve toksisitesi molekülünün indol halkasındaki kükürdün tiyoamid bağından ileri gelir. Bu madde zehirlenmenin başlangıç döneminde ortaya çıkan akut gastroenterit'e neden olur. **Alfa-amanitin** ısıya dayanıklı ve molekül ağırlığı 900 dalton dolayında olan siklik bir **oktapeptid**dir; ölüme yol açan ağır karaciğer, böbrek ve beyin harabiyetinden sorumludur. Taze A. phalloides'in 1g'ında yaklaşık 0.2-0.4 mg kadar alfa-amanitin bulunur. Bu madde mide-barsak kanalından kolayca absorbe edilir; plazma proteinlerine çok zayıf şekilde bağlanır. Hücrelerin içine kolayca girer, karaciğer hücresine fizyolojik koşullarda safra asidlerinin transportunu yapan taşıma sistemi aracılığı ile girerek orada toplanır. Sitotoksik etkisi, hücre çekirdeğinde **RNA polimeraz II enzimini** inhibe etmesine ve böylece mRNA ve protein sentezini bozmasına bağlıdır; sonuçta nekroza neden olur. Karaciğerde sentrilobüler nekrozdan önce yağlı dejenerasyon ve kanama yapar. Alfa-amanitinin absorbe edilen miktarının yaklaşık % 60'ı karaciğer hücrelerinden safra içine atılır, barsaktan tekrar absorbe edilerek **enterohepatik dolanıma** girer; bu durum toksine maruz kalma süresini uzatır. Böbreklerde proksimal ve distal tübül hücrelerini vurur.

A. phalloides şapkası zeytin yeşili renkli ve şapkasının altındaki lamelleri beyaz renkli olan ve sapının alt kısmında "etekliği" bulunan bir mantardır; bu mantarın 3 tanesi (yaklaşık 50 g) insanı öldürmeye yeterlidir. Bu gruptaki (Galerina türü) diğer mantarlardan bazıları A. verna, A. ocreata ve A. virosa'dır. Adı geçen dört tür, ölümle biten mantar zehirlenmelerinin %90'dan fazlasından sorumludur.

A. phalloides grubu mantarlara bağlı zehirlenmede klinik yönden **üç dönem** ayırt edilir. **Başlangıç dönemi** belirtileri, çabuk başlayan mantar zehirlenmelerinin ilk tipinde görülenlere benzer; kusma, şiddetli sulu diyare, karın krampı ve dehidratasyon oluşur. Ancak ilkinden farklı olarak bu belirtiler genellikle mantarın yenmesinden 8-12 saat sonra ortaya çıkarlar. Belirtilerin geç başlaması zehirlenmenin tipini saptamada yardımcı olur. Mantar yenildikten 24-48 saat sonra gelen **ikinci dönemde** yukarıda sayılan belirtiler hafifleyip kaybolur ve hasta görünüşe göre asemptomatik hale gelir. Ancak biyokimyasal incèleme yapılırsa karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmaya başladığı (serum transaminazlarının ve bilirubin düzeyinin yükselmeye başladığı, protrombin zamanının uzadığı) ve bunların ardından böbrek fonksiyon bozukluklarının (serum kreatinin ve kan üre azotu düzeyinin yükselmesi gibi) ortaya çıktığı görülür. Bu **asemptomatik dönem** 2-6 gün kadar sürer; sadece klinik semptomlara bakan hekimlerin hastayı bu dönemde şifa nedeniyle taburcu ettiği görülmüştür. Son dönem olan **üçüncü döneme** geçiş çok hızlı ve çarpıcı bir şekilde olabilir. Bu dönemde karaciğer nekrozu nedeniyle sarılık, ensefalopati, koagülopati ve hipoglisemi görülür. Ensefalopatide karaciğer yetmezliği yanında, toksinin beyin hücrelerini direkt olarak zedelemesi de rol oynar. Akut karaciğer yetmezliğine, hepatorenal sendrom sonucu oluşan ve ayrıca alfa-amanitin'in direkt nefrotoksik etkisi sonucu oluşan akut böbrek yetmezliği belirtileri (oligüri, anüri vb. gibi) eşlik eder. Bu olaylar nedeniyle ölüm olasılığı yüksektir. Olguların yaklaşık 1/3'ü bir hafta içinde ölür. Akut dönemi atlatanlarda kronik aktif hepatit gelişebilir.

A. phalloides grubu mantar zehirlenmelerinin **antidotu yoktur**; semptoma dönük ve destekleyici tedavi uygulanır. **Tedavi ilkeleri** aşağıdaki gibidir: i)Toksin kana geçmeden önce mantarın gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması, ii) Sıvı ve elektrolit replasmanı yapılması, alkalozun ve hipogliseminin düzeltilmesi, iii)Amanita toksinlerinin kan ve dokulardan uzaklaştırılması, iv) Toksin'in enterohepatik dolanımının önlenmesi, v) Karaciğer ve diğer organların amanitinlerin ve metabolitlerinin sitotoksik etkisinden korunması ve karaciğer yetmezliğine bağlı koagülopati ve ensefalopati ile akut böbrek yetmezliğinin düzeltilmesi.

Bu ilkelere uygun olarak başlangıçta aşağıdaki tedavi yöntemleri uygulanmalıdır: (i) Midenin Gaucher (Ewald) borusu ile yıkanması. Eğer ilk 6-8 saat içinde yapılırsa yararı fazladır. (ii) Nazogastrik boru ile 50 g aktif kömür verilmesi, (iii) Akut gastroenterit sonucu kaybolan sıvı ve elektroliti yerine koymak ve metabolik alkalozu düzeltmek için parenteral sıvı verilmesi. (iv) Günde 300.000 U-1.000.000 U/kg dozunda i.v. infüzyonla **kristalize penisilin G** verilmesi ve aynı zamanda günde toplam 20 mg/kg dozunda 4 keze bölünerek her biri iki saat süren i.v. infüzyonla **silibinin** verilmesi. Klinik denemeler yüksek doz penisilin G'nin terapötik değerini kanıtlamakla beraber antidotal etki mekanizması tam olarak belli değildir. Toksinleri bağladığı, hücre içine girmesini engellediği ve onların hücre içindeki etkinliğini azalttığı ileri sürülmüştür. Silibinin uygulanması, penisilin G'nin antidotal etkinliğini artırır. Silibinin, Silybum marinum bitkisinden elde edilen bir flavolignon olan **silimarin** maddesinin suda çözünen disodyum tuzu preperatıdır. Karaciğeri koruyucu etkisinin mekanizması belli değildir. Amanitinlerin enterohepatik dolanımını engellediği, gerek falloidinin ve gerekse alfa-amanitinin hepatosit memb-

ranına bağlanmasını ve hücreye girişini engellediği deneysel incelemelerde gösterilmiştir. Hepatoprotektif etkisi olduğu ileri sürülen diğer bir madde, Krebs siklusuna dahil bir enzimin koenzimi olan **tioktik asid** (α-lipoik asid)' dir. Yavaş i.v. injeksiyonla günde 4 kez 200 mg dozunda verilir. Terapötik değeri tartışmalıdır. (v) İntavenöz olarak yüksek dozda (günde 10–40 mg) **deksametazon** verilebilir. Koagülopatiye karşı **i.v. K_1 vitamini** (günde 20–40mg) verilir. Hipoglisemiye karşı **%10 dekstroz solüsyonu** infüze edilir. Hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun yararı tartışmalıdır. Olanak varsa karaciğer transplantasyonu indikedir.

Belirgin **karaciğer ve böbrek zedelenmesi belirtileri ortaya çıktığında** hastanın intravasküler hacmini ve santral ven basıncını kontrol altında tutmak için Foley ve Swan-Ganz kateteri yerleştirilir. Beyin ödemi tehlikesi nedeniyle bu dönemde kristaloid sölüsyonu verilmesi minimum düzeyde tutulur. Ağızdan laktuloz ve neomisin verilerek ensefalopati önlenmeye çalışılır.

(ii) Cortinarius grubu mantarlar: Latent periyodu en uzun (3–17 gün) olan zehirlenmelere neden olurlar. Nefrotoksik etki gösterirler. Aşırı polidipsi, başlangıçta poliyüri ve sonra anüri patognomonik bulgulardır. Destekleyici tedavi uygulanır. Zehirlenme fatal olabilir.

(iii) Gyromitra türleri: Bazı kimselerde monometilhidrazin'e dönüştürülen prekürsör bir toksin içerir. Adı geçen hidrazin türevi roket yakıtlarında da bulunur. Prekürsör toksin uçucudur ve suda çözünür. Bu nedenle kurutulmuş mantar veya suda kaynatılıp suyu atılan mantar zehirliliğini kaybeder. Hepatotoksik etken, toksik dozdaki izoniazid gibi pridoksin antimetabolitidir. Gyromitra türleri ile zehirlenmeler Doğu Avrupa ülkelerinde sık görülür ve mantar zehirlenmesine bağlı ölümlerin bu bölgede 1/3'ü Gyromitra türlerine bağlıdır.

3. Fazla incelenmemiş toksik mantarlar

Zehirlenmeye neden olduğu nadiren bildirilen ve toksinin niteliği fazla incelenmemiş olan bazı mantar türleri ile oluşturdukları başlıca toksik belirtiler Kitabın 2. Baskı 3. Cildinde belirtilmiştir.

II. Antikolinesteraz İlaçlar

Özgül farmakolojik etkilerini sinaps ve kavşaklardaki asetilkolinesterazı inhibe ederek oluştururlar. Bu suretle bütün kolinerjik kavşak ve sinapslarda asetilkolin birikmesine neden olurlar; bundan dolayı parasempatomimetik (muskarinik) etkilere ilave olarak nikotinik etkiler de oluştururlar. **Sempatik ve parasempatik ganglionları ve çizgili kasları** stimüle ederler. Damar yataklarının çoğunda olduğu gibi, muskarinik reseptör içeren, fakat kolinerjik siniri olmayan yapılarda asetilkolin salıverilmesi ve birikmesi söz konusu olmadığından onları doğrudan etkileyemezler; ancak yüksek dozda sempatik ve parasempatik gangliyonları stimüle ederek dolaylı bir şekilde etkileyebilirler. Psödokolinesterazı da inhibe ettiklerinden ilaç olarak verilip kan dolaşımına geçen asetilkolin ve bu enzimle yıkılabilen diğer kolin esterlerinin etkisini potansiyalize ederler.

Asetikolinesteraz molekülü üzerindeki aktif merkez, nikotinik reseptörün bağlanma yerine yapı ve konformasyonca benzediğinden, antikolinesteraz ilaçların bazıları nikotinik reseptörlerle de kombine olurlar; böylece neostigmin gibi ilaçlar, nikotinik reseptörleri, özellikle çizgili kaslardakileri, stimüle edebilirler (direkt etki); yüksek dozda ise sinaps veya kavşaklarda fazla asetilkolin birikmesine bağlı nikotinik **reseptör desensitizasyonu** sonucu bu reseptörleri bloke ederler. Denerve edilmiş çizgili kaslarda veya gangliyonlarda direkt etkisi olanlar hariç, antikolinesteraz ilaçlar etkisizdir. Muskarinik reseptörleri direkt olarak etkileyebildikleri gösterilmemiştir; silyer parasempatik gangliyonektomi yapılmış göz gibi, muskarinik reseptörlü denerve efektör organlarda bütün antikolinesteraz ilaçlar etkisizdirler.

Antikolinesteraz ilaçların etkinliği yukarıda belirtildiği gibi, kolinerjik kavşak ve sinapslarda bulunan asetilkolinesterazın inhibisyonuna bağlıdır. Bu ilaçlar psödokolinesterazı da inhibe ederler; fakat etkilerinin oluşmasında bunun katkısı pek yoktur. Bu enzimin inhibisyonu süksinilkolin, kokain ve prokain gibi plazma ve karaciğerde psödokolinesterazlar tarafından inaktive edilen ilaçların etkinliğini ve etki süresini artırır.

Kolinerjik kavşak ve sinapslarda asetilkolinesteraz enzimi bakımından güvenlik marjı oldukça yüksektir; antikolinesteraz ilaçların, etki oluşturabilmeleri için, bu yerlerde varolan asetilkolinesterazın genellikle **en az % 50–90'ını inhibe etmeleri** gerekir. Toksik tesirlerin ortaya çıkması için, asetilkolinesteraz etkinliğindeki değişmenin bir göstergesi olan eritrosit asetilkolinesteraz etkinliğinin % 50'nin altına düşmesi gerektiği saptanmıştır.

Asetilkolinesteraz (AchE) molekülü ve asetilkolin ve inhibitör ilaçlarla etkileşmesi: AchE her biri bir aktif nokta içeren monomerlerin yaptığı oligomer şeklinde bulunur. Enzimin bazı formları **tek bir monomer** şeklinde veya 2 ya da 4 monomerden oluşan **homooligomer** şeklindedir. Ayrıca, katalitik-olmayan (yapısal) alt-birimlere (kolajen benzeri "kuyruk" alt-birimi gibi) bağlanmış genellikle 4 katalitik monomerden oluşan **oligoheteromer** şekilleri de vardır. Oligoheteromer şekillerinin molekül ağırlığı 1000 kDa'ya yaklaşır. AchE'nin sentezini tek bir gen düzenler ve bu, psödokolinesteraz geninden farklıdır. G1, G2 ve G4 diye adlandırılan üç farklı moleküler şekli vardır. Periferik sinaps ve kavşaklarda G2 ve G4 şekli bulunur.

AchE molekülleri, kolinerjik sinaps ve kavşaklarda pre- ve postsinaptik membranın genellikle dış yüzüne bağlanmış olarak bulunurlar. Asetilkolin molekülünün bağlandığı **aktif merkez**, molekülün 3- boyutlu yapısı içinde 20Å derinliğinde bir boğazın dibindedir. Bu merkezin kritik noktaları, yapısına katılan histidin'in imidazol grubu, glutamatın karboksil ve serin'in hidroksil grubudur (**katalitik triad**). Diğer iki grubun katkısıyla oluşan bir elektriksel yük transfer sistemi, **serinin hidroksil grubu**nu yüksek derecede nükleofilik hale getirir. Kolin esterinin ester bağının kırılmasında bu **nükleofilik grup** rol oynar ve **nükleofilik "atak"** sonucu kırılma sırasında serin, asil grubunu (örneğin asetilkolinin asetil grubunu) geçici olarak kendine bağlar. Karbamilli antikolinesterazlar serini geçici olarak karbamoyl'larlar. Fosfatlı asetilkolinesterazlar ise fosforile ederler; ancak fosfatlanmış serinden fosfatın ayrılması ve aktif merkezin reaktivasyonu çok yavaş olur veya hiç olmaz; bu nedenle organofosfatlar enzimi irreversibl biçimde inhibe ederler. Boğazın tabanında, ayrıca kolin bağlanma yeri (katyonik nokta) ve asil (örneğin asetil) cebi (anyonik nokta) vardır.

Asetilkolinesteraz **çok verimli çalışan** bir enzimdir ve bir tek molekülü dakikada 600.000 asetilkolin molekülünü hidroliz eder. Bu nedenle, kolinerjik uçtan bir impulsun sinir ucunu depolarize etmesi sonucu bir kezde "yıldırım" hızıyla salıverilen binlerce veya onbinlerce asetilkolin molekülü 1 milisaniyeden kısa bir süre içinde tamamiyle yıkılır. Böylece postsinaptik membran, arkadan gelen ikinci impuls salıverme yapmadan önce tertemiz hale gelir, bu impulsun salıverdiği asetilkolin molekülleri reseptörleri serbest("temiz") bulur; postsinaptik membranın desensitizasyonu böylece önlenmiş olur.

Antikolinesteraz İlaç Tipleri

Bu ilaçlar enzimin aktif merkezi ile olan etkileşme mekanizmalarına ve özellikle inhibisyonun **reversibl** veya **irreversibl** olmasına göre farklılık gösterirler. Buna göre reversibl ve irreversibl inhibitörler olarak iki gruba ayrılırlar.

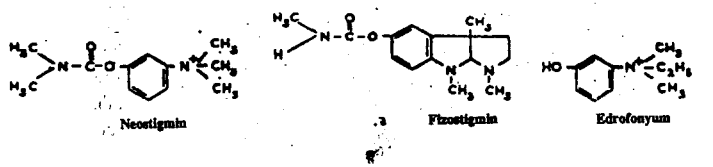
1. Reversibl inhibitörler: Bunların önemli bir grubu karbamik asidin substitüe fenil veya piridin grubu içeren bazlarla yaptığı esterler olan **karbamatlar**dır. Örnekleri **fizostigmin, neostigmin** ve **piridostigmin**'dir. Son iki ilaç kuvaterner amin grubu içerirler. Fizostigmin bir tersiyer amin'dir; ancak etkin şeklinin, sulu ortamda iyonizasyon sonucu oluşan protonlanmış, kuvaterner amin fraksiyonu olduğu sanılmaktadır. Nitekim fizostigmin'in inhibitör etkinliği ortamın pH'si yükseldiği oranda azalır. pH yükselmesi bu ilacın iyonizasyonunu (kuvaternerizasyonunu) azaltır.

Söz konusu karbamatlar, tıpkı bazı kolin esterleri gibi, kolinesterazların substratıdırlar. Böylece asetilkolin ile enzimin aktif merkezine karşı yarışırlar. Kuvaterner azot grupları ile aktif merkezin anyonik noktasına tutunurlar, karbamil grupları ile ise enzimin esteratik («asil bağlayan») noktasına kovalent biçimde bağlanırlar. Bu sırada molekülde ester bağı kırılır ve baz kısmı ayrılır; sonuçta enzim **karbamillenmiş** olur. Asetilkolin'in enzimle etkileşmesi sonucu oluşan asetil-enzim kompleksi çok çabuk hidroliz edildiği halde (yarılanma ömrü 42 msan), karbamil-enzim kompleksi geç hidroliz edilir (yarılanma ömrü 30 dak). Böylece enzim reversibl olarak birkaç saat inhibe edilmiş olur. **Demekaryum** gibi çift kuvaterner amonyum grubu içeren karbamik asid esterlerinin de yukarıdakilere benzer şekilde enzimi etkiledikleri sanılmaktadır.

Edrofonyum, yapıca karbamil grubu kopmuş neostigmin gibi kabul edilebilir; tam anlamıyla reversibl inhibisyon yapar ve etkisi çok kısa sürer. Kuvaterner amonyum grubuyla anyonik noktaya ve hidrojen bağlarıyla esteratik noktanın imidazol grubuna tutunur. Enzimle kovalent şekilde bağlanmaz. **Ambenonyum,** enzimi esas olarak edrofonyuma benzer bir şekilde etkiler; fakat çift kuvaterner amonyum grubu içeren cüsseli bir moleküle sahip olduğu için enzimle daha sıkı bir şekilde kombine olur ve yaptığı inhibisyon uzun sürer. **Distigmin,** yapıca ambenonyuma benzeyen, fakat eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olduğundan halen, en uzun etkili reversibl antikolinesteraz ilaçtır.

Karbamatların bir grubu, böceklerin asetilkolinesterazına karşı, memelilerinkine karşı olduğundan çok daha fazla afinite gösterir; böcekler üzerindeki toksisiteleri memeliler üzerinde olduğundan çok daha yüksektir. Bunlar arasında **karbaril (Sevin)** ve **aprokarb (Baygon)** gibi güçlü insektisidler bulunur. Şampu şeklinde özel bir sıvağ içinde hazırlanmış karbaril müstahzarları baş bitine karşı kullanılabilir (bak. 33. Konu).

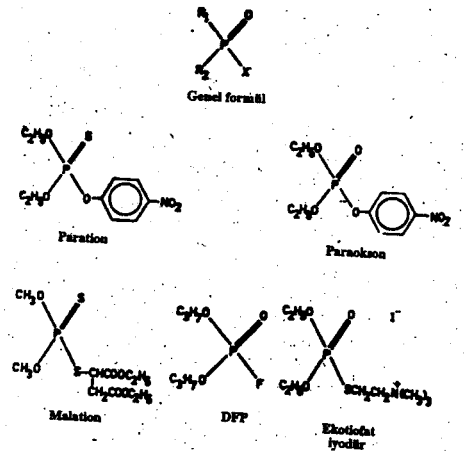
2. İrreversibl inhibitörler: Bunların önemli bir bölümü organofosfatlardır, genel formülleri Şekil 71.3'te gösterilmiştir. Bu maddeler asetilkolinesteraz enziminin aktif merkezi ile **sadece esteratik noktada** etkileşirler. Şöyle ki organofosfatlar enzimin psödo-substratıdırlar ve enzimin esteratik noktasına, doğal substrat asetilkolin gibi bir asetil (asil) grubu değil, fakat moleküllerinin dialkilfosfat (dialkilfosforil veya dialkilfosfonil) grubunu transfer ederler. Bu grubun fosfor atomu ile esteratik noktanın serin amino asid rezidüsünün hidroksil grubu arasındaki **kovalent bağ**, su (hidroliz) ile çok yavaş bir



Şekil 71.2. İlaç olarak kullanılan reversibl etkili antikolinesterazların kimyasal yapıları

şekilde koparılır (fakat pralidoksim ve benzeri sübstitüe hidroksilaminlerle çok çabuk kırılır ve enzim serbest yani aktif hale geçer). Girişim yapılmazsa, sinaps ve kavşaklarda organofosfatla inhibe edilmiş enzim etkinliğinin yeniden başlaması genellikle **yeni enzim sentezi suretiyle** olur ve haftalar, hatta aylar sürer. Enzimin asil bağlayan noktasına transfer edilen dialkilfosfat grubundan, organofosfatın türüne göre bir alkil grubu hızlı veya yavaş şekilde ayrılır ve geriye monoalkilfosfat grubu kalır, bu durumda fosfor- serin arasındaki bağ daha da güçlenir ve hidroksilamin bileşikleri ile bile kırılması zor duruma geçer. Bu dönüşüme **eskime (aging)** adı verilir; buna ileride de değinilmiştir.

Organofosfatların bir kısmı uçucu (volatil) ve fazla stabil olmayan bileşiklerdir; fazla uçucu olmayan ve durmakla çabuk parçalanmayan stabil türevleri tarımsal savaşım aracı olarak geniş ölçüde kullanılırlar (bak. s. 1086). Bu amaçla aerosol veya ıslanabilir (wettable) toz halinde disperse edilmiş dilüe preparatları pazarlanmıştır. Tarım alanında kullanılanlardan **malation** insan ve diğer memelilerde, böceklerde olduğundan çok daha çabuk bir şekilde biyotransformasyona uğrar ve inaktif metabolitlere dönüşür; memelilerdeki ve kuşlardaki güvenlik indeksi en yüksek ve toksistesi diğer organofosfatlara oranla en düşük olan türevdir. Memelilerde letal dozu 1 g/kg gibi çok yüksek bir değerdedir. Ciltten absorsiyonu düşüktür (% 10'dan az). **Paration**, enzim inhibitörü etkinliği düşük olan prekürsör bir maddedir. Memelilerde ve böceklerde, molekülündeki kükürt yerine oksijen atomu getirilerek **paraokson**'a dönüştürülmek suretiyle belirgin etkinlik kazanır.



Şekil 71.3. Organofosfat türü antikolinesterazların genel formülü ve örnekleri.

Organofosfatlar vücutta plazmada ve karaciğer endoplazmik retikulumunda yerleşmiş olan **A-esterazlar** veya **paraoksonazlar** adı verilen enzimler tarafından nisbeten yavaş bir şekilde hidroliz edilerek inaktive edilirler. Paraoksonaz genetik polimorfizm gösterir (bak. 13. Konu). Bazı sitokrom P450 enzimleri de organofosfatları hidroliz ederler. Bu enzimler organofosfat molekülündeki P-F ve P-CN bağlarını da kırabilirler.

Organofosfatların en toksik olanları **kimyasal savaş zehiri** olarak hazırlanmış olan ve **sinir gazları** (nerve gases) diye adlandırılan **tabun, sarin ve soman**'dır; bunlar etki gücü en yüksek ve fazla uçucu olan sıvı organofosfatlardır.

İnsanda ilaç olarak kullanılan **ekotiofat** kuvaterner amin grubu içeren bir organofosfattır. Bu madde suda çözünmesi ve sulu ortamda hidrolizle bozunmaya dayanıklı olmasıyla diğer organofosfatlardan ayrılır. Göze lokal uygulanmak suretiyle kullanılabilir (bak. s.1083). Kuru toz halindeki müstahzarı, % 0.06-0.25'luk bir solüsyon oluşturacak şekilde kullanılacağı zaman sulandırılır. **İzofurofat** (DFP)'nin bitkisel yağdaki solüsyon veya merhemi de aynı yerde kullanılabilir. Malation'un % 1'lik toz şeklindeki preparatı vücut bitine karşı ve şampu şeklindeki % 0.5'lik preparatı baş bitine karşı kullanılır; bunlar özel sıvağ içinde hazırlanmış preparatlardır (bak. 33. Konu). Malation'un tarımsal savaşım aracı olarak kullanılan preparatları dilüe edilmiş de olsalar tıbbi amaçla kullanılmamalıdırlar.

Bazı organik fosforlu insektisidlerin genel ve ticari adları Tablo 71.3'te gösterilmiştir.

Farmakolojik Etkileri

Parasempatomimetik etkiler: Efektör organlar üzerindeki etkileri, kardiyovasküler sistem dışında, yukarda parasempatomimetik ilaçlar için sayılanların aynıdır (bak. s. 1076-78).

Kardiyovasküler sistem: Sempatik gangliyonların uyarılması ve adrenal medullanın uyarılması nedeniyle kan basıncını doza bağımlı bir şekilde yükseltirler. Ağır intoksikasyon durumlarını terminal dönemi hariç, kan basıncını düşürmezler.

Kalpte nöroefektör kavşaklarda indirekt muskarinik etki yapmaları ve parasempatik gangliyonları uyarmaları nedeniyle ufak dozlarda bile bradikardi oluştururlar.

Çizgili kaslar: Nöromüsküler kavşakta asetilkolin birikmesine neden olduklarından impuls aşırımının fasilite ederler ve böylece çizgili kasları uyarırlar. Neostigmin'in çizgili kaslar üzerinde direkt uyarıcı etkisi de vardır. Bu nedenle, denerve kasta veya daha önce organofostat bileşiği verilmek suretiyle asetilkolinesteraz inhibisyonu yapılmış kaslarda arter içine deneysel olarak injekte edilen neostigmin'in kasılma yaptığı görülür. Bu etkilerin hepsi nikotinik niteliktedir.

Tedavi dozlarında verildiklerinde antikolinesteraz ilaçların nöromüsküler kavşaktaki uyarıcı etkisi, normal kişilerden ziyade,myastenia'lı hastalarda belirgindir. Bu hastalarda kaslardaki güçsüzlük, çabuk yorulma ve felç gibi belirtileri ortadan kaldırırlar.

Yüksek dozlarda verildiklerinde kas taban plağından başka motor sinir uçlarını da uyarırlar (presinaptik stimülasyon). Bunun sonucu motor nöronun retrograd stimülasyonuna ve motor ünitelerin (bak 57. Konu) asenkron olarak kasılmalarına (fasikülasyonlara) neden olurlar. Bir çizgili kas içindeki bütün motor ünitelerin senkron kasılmasına bağlı olan gerçek kasılmalara (santral etkilerine bağlı konvülsiyon durumu hariç) genellikle neden olmazlar. Yüksek dozlarda; asetilkolin'in nöromüsküler kavşakta çok yüksek konsantrasyonda toplanması sonucu, başlangıçtaki stimülasyondan sonra devamlı depolarizasyon ve **desensitizasyon** oluşur ve kaslar felç olur.

İzole sinir-kas prepatlarında bazı antikolinesteraz ilaçların kavşak öncesi etkileriyle asetilkolin veziküllerinin salıverilmesini artırdıkları ve buna bağlı olarak **MEPP** (miniature end-plate potential, minyatür son-plak potansiyeli) frekansını artırdıkları gözlenmiştir. Antikolinesterazlar kavşak-sonrası membran üzerindeki enzimin inhibisyonu sonucu, MEPP amplitüdünü de artırırlar.

Bazı organofosfatlar kas taban plağında ve motor sinirlerde anatomik bozukluk yaparlar; polinöropati oluşturabilirler (bak. s. 1094).

SSS'ne etkileri: Organofosfatlar ve fizostigmin gibi kan-beyin engelini aşabilen antikolinesteraz maddeler santral sinir sistemi ile ilgili etkilere neden olurlar. Beyin sapının stimülasyonuna bağlı olarak solunumu uyarırlar; vazomotor merkezi de uyarırlar. Son etkinin kan basıncının yükselmesine katkısı vardır.

Deney hayvanlarında, parasempatomimetik ilaçlar bölümünde belirtilene benzer bir şekilde korteksin elektriksel etkinliğini artırırlar. İnsanda huzursuzluk, anksiyette, fazla rüya görme, kabus ve uykusuzluğa neden olurlar. İntoksikasyon hallerinde olduğu gibi aşırı dozda alındıklarında santral stimülasyonu depresyon izler. Uyuşukluk, konfüzyon, ataksi, konvülsiyonlar, solunum depresyonu ve en sonunda koma gelişir.

Yukarıda sayılan SSS belirtilerinin çoğu, beyindeki muskarinik sinapsların aktivasyonuna bağlıdır ve **atropinle bloke edilirler**.

Neostigmin ve kuvaterner amonyum grubu içeren diğer ilaçlar beyne giremedikleri için SSS'ni etkilemezler.

Fizostigmin

Orta Afrika'da yetişen Physostigma venenosum bitkisinin kurutulmuş tohumlarından (Calabar baklasından) elde edilen bir alkaloiddir. Salisilat ve sülfat tuzu kullanılır. Diğer adı **ezerin**'dir. Sudaki solüsyonu oldukça dayanıksızdır. Salisilat tuzunun sudaki dayanıklılığı sülfat tuzununkinden daha fazladır.

Mide-barsak kanalından ve diğer yerlerin mukozasından kolayca absorbe edilir. Göze uygulandığında burun boşluğuna sızmaması için önlem alınmazsa bazı sistemik kolinerjik etkilere yol açacak derecede absorbe edilebilir. Vücutta hidroliz suretiyle çabuk inaktive edilir, sistemik uygulandığında etki süresi kısadır (1/2-1 saat).

Yavaş i.v.. olarak 1-4 mg (çocuklarda bunun yarısı) dozunda verilmek suretiyle, santral antikolinerjik etkili ilaçlarla (atropin, skopolamin, Parkinson hastalığına karşı kullanılan antikoinerjik ilaçlar ve trisiklik antidepresanlar gibi) zehirlenmelerde antidot olarak kullanılır. Fizostigmin'in etki süresinin kısalığı nedeniyle belirtilen dozun 1-2 saat içinde tekrarlanması gerekir. Bunun dışında, antikolinesteraz bir ilacı sistematik etki elde etmek için kullanmak gerektiğinde, yan tesirleri fazla olduğu için fizostigmin kullanılmaz, neostigmin ve benzerleri kullanılır. %0.25 -1'lik solüsyonundan miyotik etkisi ve göziçi basıncını düşürmesi nedeniyle oftalmolojide yararlanılır (bak. s.1087). Miyotik etkisi, damlatıldıktan 30 dakika sonra başlar ve 12-36 saat kadar sürer.

Neostigmin ve benzerleri

Neostigmin, 1930'larda fizostigmin'e benzeyen, fakat daha etkin ve santral etkiden yoksun selektif etkili antikolinesteraz geliştirmeye yönelik çalışmalar sonucu bulunmuştur. Asetilkolinesterazın aktif noktasını karbamilleyerek ara-ürün oluşturur. Karbamil grubu çabuk hidroliz edilerek enzimin aktif merkezi kısa süren bir inhibisyondan sonra serbest hale gelir. Bu bakımdan enzimle etkileşmesi asetilkolinin enzimle etkileşmesine benzer; ancak asetilkolinin yaptığı asetil-enzim ara ürünü, karbamilli ara-ürüne göre çok çabuk hidroliz edilir.

Kuvaterner amonyum grubu içermesi nedeniyle, ağız yolundan alındığında, mide-barsak kanalından az absorbe edilir. Absorpsiyon oranı bireylerarası değişkenlik gösterir. Oral dozu, parenteral dozunun 15-30 katıdır. kısmen karaciğerde hidroliz edilmek ve kısmen de böbreklerden değişmeden salgılanmak suretiyle elimine edilir. İdrarla değişmeden çıkan kısım verilen dozun yaklaşık % 50'sidir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1/2-2 (ortalama 1.3) saat olarak bulunmuştur. Buna uygun olarak etki süresi kısadır.

Parenteral olarak (genellikle s.k.) 0.5-2 mg dozunda kullanılır. Ağız yolundan dozu 15-30 mg'dır. Etki süresinin kısalığı nedeniyle, etkisi sürdürülmek istendiğinde 3-4 saatte bir verilmesi gerekir. Ağız yolundan bromür tuzu ve parenteral solüsyon hazırlanmasında metilsülfat (metansülfonat, mezilat) tuzu kullanılır.

Myastenia gravis tedavisinde kullanılmak üzere etki süresi neostigmin'den daha uzun olan ve ağız yolundan alınan **piridostigmin, distigmin** ve **ambenonyum** adlı ilaçlar çıkarılmıştır. Söz konusu ilaçlar etki sürelerine göre şu şekilde sıralanırlar: Neostigmin< piridostigmin "ambenonyum" distigmin. Distigmin bunlar içinde en uzun etkili olanıdır; bir dozunun etkisi 24 saat kadar sürebilir; ancak etkisi neostigmine göre geç başlar. Distigmin, neostigmin gibi parenteral yoldan da verilebilir.

Edrofonyum, çok kısa etki süreli bir ilaçtır. Asetilkolinesterazın katyonik noktasına bağlanarak aktif merkezi allosterik şekilde inhibe eder. Böbreklerden çok hızlı itrah edilir. İntravenöz yoldan verilen tek dozunun yaptığı kolinesteraz inhibisyonu 5-10 dakika devam eder. **Myastenia gravis'in teşhisi** için veya bu hastalarda uygulanan antikolinesteraz **ilacın dozunun "titrasyonu"** için test ilacı olarak kullanılır. Birinci amaçla önce 2 mg i.v. verilir, etkisizse 45 saniye sonra 8 mg i.v. kullanılır. Kas gücünün artması ve edrofonyum injekte edildiğinde normal kimselerde genellikle oluşan lingual fasikülasyonun olmaması myastenia gravis'i düşündürür; ikinci amaçla yani doz titrasyonu için 1-2 mg i.v. kullanılır. Bundan aşağıda söz edilmiştir. Edrofonyumun myastenia gravis'te terapötik değeri yoktur. Özofagusun motilite bozukluğuna bağlı non-kardiyak göğüs ağrısının, angina pektorise bağlı olandan ayrılması için 80 mg/kg i.v. dozunda test ilacı olarak da kullanılır. Birinci durumda hastaların yaklaşık 1/3'ünde ağrıyı provoke ettiği halde, ikinci durumda etmez. Edrofonyum testlerinden önce s.k. 0.5 mg atropin injekte edilerek hasta atropinlenmelidir.

Neostigmin benzeri ilaçların oküler ve jeneralize **myastenia gravis'li hastalarda kullanılan dozları ve doz intervalleri** aşağıda gösterilmiştir:

İlaç	Doz	Doz intervali
Piridostigmin bromür (Mestinon)	60 mg p.o.	4-5 saat
Ambenonyum klorür (Mytelase)	10 mg p.o.	8 saat
Distigmin bromür	5-10 mg p.o.	12-24 saat
	0.5 mg i.m.	24 saat
Edrofonyum klorür (Tensilon)	1-10 mg i.v.*	–

* Tedavi amacıyla kullanılmaz, teşhis veya titrasyon için test ilacı olarak kullanılır.

Rivastigmin ve donezepil: Asetilkolinesterazı reversibl olarak inhibe ederler. Hafif ve orta şiddetteki Alzheimer hastalığı olgularında ağızdan kullanılırlar (bak. s. 1089 ve 69. Konu). Doza bağımlı kolinerjik yan tesirler yaptıkları için tedaviye düşük dozla başlamak ve alınan cevaba ve hastanın dayancına göre en az 2 haftalık aralarla giderek artırmak gerekir. Hastaların yarıdan azında ve geçici düzelme yaparlar; ilerlemiş ağır olgularda etkileri yeterli değildir. Antikolinesteraz ilaçların tipik muskarinik yan tesirlerini de oluştururlar.

PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLARIN YAN TESİRLERİ

Parasempatomimetik ilaçların ve antikolinesterazların ortak muskarinik yan tesirleri vardır. Bunların nisbeten sık görülenleri bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, aşırı terleme, hipersalivasyon, burun ve gözyaşı akması, (rinore ve lakrimasyon), işeme gereksinmesi, görme bulanıklığı (uzağı görme bozulur) ve bazen bronkospazmdır. Parasampatomimetik ilaçlar pek yüksek olmayan dozlarda bile bradikardi yapabilirler. Atriyoventriküler iletimi bozabilirler.

Antikolinesterazlardan SSS'ne girebilenler bu sistemle ilgili somatik ve psişik çeşitli yan tesirler oluşturabilirler. Antikolinesterazların hepsi çizgili kaslarda fasikülasyonlara, aşırı dozlarda ise felce neden olurlar. Antikolinesterazların santral yan tesirlerine aşağıda değinilmiştir.

Kontrindikasyonları: Prasempatomimetik ilaçlar ve antikolinesterazlar gastrointestinal kanal veya uretrada mekanik tıkanma bulunan olgularda, hipertiroidizm, astma ve koroner kalp hastalığında kontrindikedirler. Hipertiroidizmlilerde atriyum fibrilasyonu ve bronşiyal astmalı hastalarda kolayca astma krizi oluşturabilirler. Peptik ülser olgularında mide ve duodenum motilitesini artırmaları ve asid salgısını çoğaltmaları nedeniyle kontrindikedirler. Ağır postoperatif şok veya dolaşım bozukluklarında ve gebelikte de kontrindikedirler.

Etkileşmeleri: Antikolinesterazlar; beta-adrenerjik reseptör blokörü alanlarda bradikardiyi şiddetlendirebilirler. Prokain, kinin, kinidin ve klorokin gibi lokal anestezik etkili ilaçlar ve aminoglikozidler, linkozamidler, polimiksin ve muhtemelen ampisilin gibi nöromüsküler kavşakta aşırımı zayıflatma potansiyeli olan ilaçlar; antikolinesterazların anti-myastenik etkinliklerini azaltabilirler. Lityum ile de benzeri bir etkileşme meydana gelebilir. Antikolinesteraz ilaçlar, nöromüsküler blok yapmak için anesteziyolojide sık kullanılan süksinilkolin'in kas felcedici etkisini, bu ilacın etki süresinin başlangıç kısmında artırırlar, daha sonra kısmen inhibe edebilirler.

Parasempatomimetik ve Antikolinesteraz İlaçların Klinik Farmakolojisi

Bu ilaçlar klinikte aşağıdaki indikasyonlarda kullanılırlar.

Postoperatif paralitik ileus ve mesane atonisi: Karın ve pelvis organları üzerinde yapılan cerrahi girişimlerden veya doğumdan sonra ortaya çıkan bu durumlardan postoperatif ileusta rektal boru ile barsak intubasyonu, mide içeriğinin aspirasyonu, sıvı ve elektrolit dengesinin idamesi gibi önlemlerle birlikte ciltaltından 3-4 saatte bir 0.5-1 mg dozunda neostigmin uygulanabilir. Aynı yoldan 2.5-5 mg betanekol verilebilir. Ağızdan ilaç almasında sakınca bulunmayan hastalarda son ilaç ağız yolundan günde 3-4 kez 20-25 mg dozunda verilebilir. Vagotomi sonrası gelişen mide retansiyonunda ve postoperatif mesane atonilerine bağlı idrar retansiyonunda da aynı ilaçlar uygulanır ve kateter veya sonda ile boşaltma yapılır. Sözü edilen postoperatif durumların profilaksisi için ameliyattan sonra verilmeye başlanarak da kullanılabilirler. Barsaklarda veya idrar yolunda mekanik tıkanıklık olan durumlarda bu ilaçlar kontrindikedirler.

Nörojenik (paralitik) mesane bozuklukları: Betanekol nörojenik (paralitik) mesane bozukluklarının ilaçla tedavisi için kullanılan bir ilaçtır. Bu klinik durumda, omurilik kesisi, sakral parasempatik sistemin bozukluğu ve/veya mesaneden omuriliğe giden duyusal sinirlerin bozukluğu nedeniyle mesane genişlemiştir. Bu tipinde miksiyon yapılamaz veya zor olur ve mesanede fazla rezidü idrar kalır. Bu tipin tedavisi için betanekol yararlıdır. İdrar depolayamama ile kendini gösteren tipinde ise parasempatolitik ilaçlar yararlı olur (bak. 76. Konu). İdrar yollarında organik tıkanıklık varsa betanekol kontrindikedir.

Betanekol, **mesane-içi basıncı artırmak ve mesanenin kapasitesini azaltmak suretiyle** terapötik etkililik oluşturur. Rezidüel idrar hacmi 100 ml'den yukarı, fakat 500ml'yi geçmeyen orta şiddetteki olgularda ağızdan 10-25 mg (duruma göre 50mg) dozunda günde 3-4 kez verilir. Eğer yan tesirler sorun oluşturacak derecede ise haftada iki kez her seferinde 30-60 mg dozunda intermitent şekilde uygulanabilir.

İdrar rezidüsünün yukarıdaki sınırın üstünde olduğu ağır olgularda, rezidü yeterli derecede azaltılana kadar betanekol ciltaltına injeksiyon şeklinde 6-8 saatte bir 10 mg dozunda uygulanır. Doz giderek 2.5 mg'a düşürülebilir ve oral tedaviye geçilebilir.

İlaçla ve eğitimle yeterli sonuç alınamayan olgularda cerrahi girişim (mesane boynu rezeksiyonu ve insizyonu) ve devamlı kateter yerleştirme yönüne gidilir.

Detrusor-internal sfinkter dissinerjisi varsa, betanekol tedavisine internal sfinkteri gevşetmek için fenoksibenzamin (α-blokör) ilave edilir. Dissinerji eksternal sfinkterdeki aşırı tonusa bağlı ise fenoksibenzamin etkisizdir; onun yerine santral etkili kas gevşetici ilaçlar (baklofen gibi) denenebilir.

Glokom: Glokom, göziçi basıncının yükselmesi ile kendini gösteren, zamanla görme keskinliğinin azalmasına ve tam bir körlüğe neden olabilen bir göz hastalığıdır. Aköz hümörün processus ciliaris'lerden salgılanma hızı ile iridokorneal açıdan drenajının hızı arasında primer olarak varolan veya sekonder olarak gelişen bir dengesizliğe bağlıdır; bazen aköz hümörün arka kameradan ön kameraya pupila içinden akışının bozulmasına (pupiller blok'a) bağlı olur. Göziçi basıncının yükselmesi zamanla ve bazen akut şekilde optik sinir atrofisine yol açar.

Primer glokomun üç türü vardır : **(i) Kronik açık-açılı (basit) glokom:** En sık görülen (olguların yaklaşık 2/3'ü) primer glokom türüdür. Sinsi bir şekilde gelişen ve giderek ilerleyen görme alanı daralması ile karakterizedir. Tedavisi, lokal uygulanan beta-blokör ilaçlar (bak. 43. Konu), parasempatomimetik miyotik ilaçlar, sempatomimetik ilaçlar (özellikle adrenalin veya dipiverin) ve sistemik veya lokal (göze) uygulanan karbonik anhidraz inhibitörleri (bak. 48. Konu) ile yapılır. Cerrahi tedaviye yanıt vermez. **(ii) Akut konjestif dar-açılı glokom:** İridokorneal açıdan aköz hümör drenajının zaman zaman tam olarak durması ile karakterize nöbetler halinde seyreden glokom türüdür. Olguların %10-20'sini bu tür glokom oluşturur. Tedavi göze sık olarak parasempatomimetik ilaç uygulanması ve karbonik anhidraz inhibitörü ilaç (asetazolamid gibi) verilerek aköz hümörün azaltılması suretiyle yapılır. İlaca cevap vermeyen olgularda acil cerrahi girişimle aköz hümörün drenajı kolaylaştırılır. **(iii) Kronik dar-açılı glokom:** Bundan önceki glokom türüne esas olarak benzer ve onun gibi nöbetler şeklinde, fakat daha hafif belirtilerle kendini gösterir. Aynı tedavi yaklaşımı uygulanır.

Sekonder glokom, uveit, iridosiklit, göziçi tümörleri, kataraktın büyümesi, travma ve vazodilatör ilaç tedavisi nedeniyle ortaya çıkar. Primer nedenin tedavisi yapılır.

Glokom tedavisinde parasempatomimetik ilaçlardan **pilokarpin** ve **bazı antikolinesterazlar**, oftalmik solüsyon halinde lokal uygulanırlar. Dar-açılı glokomda miyozis yapıp irisin geometrisini düzelttiklerinden iridokorneal açının genişlemesini sağlarlar. Böylece aköz hümörün bu açıdan geçerek Schlemm kanalına ve oradan skleranın venüllerine drenajını artırarak göziçi basıncını düşürürler. Açık-açılı glokomda miyotik ilaçların aköz hümör drenajını artırmalarının, miyotik etkiden çok, bu etkiye eşlik eden siliyer spazma bağlı olduğu sanılmaktadır; siliyer kasın büzülmesi, iridokorneal açıda trabeküller arasındaki, hastalık nedeniyle daralmış olan aralıkları genişletir ve aköz hümöre karşı rezistansı düşürür.

Pilokarpin glokom tedavisi için en sık kullanılan miyotik ilaçtır. Siliyer kasın aşırı derecede kasılmasını ve

ona bağlı komplikasyonları önlemek için, kronik tedavide düşük konsantrasyonlu solüsyondan başlayarak etkili en düşük konsantrasyonda kullanılması tavsiye edilir. Rutin olarak % 4'lük solüsyonu günde üç kez göze birkaç damla damlatılmak süretiyle kullanılır. Koyu renkli irisi olan kimseler miyotiklere daha az duyarlı olduklarından onlarda gözü açık renkli olanlara oranla daha yüksek konsantrasyonda pilokarpin gerekebilir. **Fizostigmin salisilat**, rutin olarak % 0.5-1'lik solüsyon halinde göze günde üç kez damlatılır; etkisi pilokarpin'inkinden çok daha uzun sürer. Fizostigmin % 0.125'lik oftalmik pomad şeklinde de kullanılabilir. Fizostigmin, gözde lokal alerjiye bağlı konjonktivit ve temas dermatiti yapabildiğinden miyotik ilaç olarak tercih edilmez. Akut konjestif glokom krizi esnasında fizostigmin solüsyonu daha sık damlatılır ve pilokarpin ile birlikte kullanılır; şöyle ki bu durumda her iki ilaç bir arada 10 dakika ara ile 6 kez, daha sonra 30 dakika ara ile 3 kez damlatılır ve sonra gerekirse damlatılır.

Gerek pilokarpin ve gerekse fizostigmin salisilat ile, göze uygulamadan 15-30 dakika sonra miyozis başlar. Birincinin yaptığı miyozis 6-8 saat, ikincininki ise 12-36 saat sürer.

Miyotik ilaçların, göze lokal uygulanmalarından doğan **bazı yan tesirleri** vardır. Kaş ağrısı, baş ağrısı, göz ağrısı, lakrimasyon, konjonktivada hiperemi ve antikolinesteraz olanlara bağlı olarak ayrıca göz kapaklarında seyirmeler oluşabilir. Akomodasyon spazmı nedeniyle lensin kırıcılığını artırırlar ve ilaca bağlı (akomodatif) myopi yaparlar, genç hastalarda tedavi sırasında gözlük kullanmak gerekebilir; siliyer kasın güçlü şekilde spazmı dar-açılı glokomda bazen göziçi basıncını daha da artırabilir. Miyozis nedeniyle karanlıkta görmeyi bozarlar; geçici gece körlüğü yapabilirler. Ayrıca kataraktlı hastalarda da görüşü bozabilirler. Fizostigmin'in lokal alerjik etkisi yukarıda belirtilmiştir. Myopili ve afakili hastalar gibi retina yırtılması (detachment) riski altında olanlarda akomodasyon spazmı sonucu lensin ve c. vitreum'un öne itilmesi nedeniyle, seyrek de olsa yırtılmayı kolaylaştırabilirler; bu durumdaki hastalarda özel dikkat gösterilmelidir.

En sık görülen glokom şekli olan kronik açık-açılı glokom tedavisinde göze uzun süren kesintisiz ilaç uygulanması esas olduğundan, böyle bir uygulamaya en iyi şekilde olanak veren özel farmasötik şekiller bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Bunlar **lamel** denilen ve esas olarak ilaçla karıştırılmış jelatinden ibaret olan ince disk şeklinde preparatlardır.

Organofosfatlar (ekotiofat ve izoflurofat) ve demekaryum gibi uzun etki süreli miyotik ilaçlar, uzun süre kullanıldıklarında, olguların yaklaşık yarısında lenste opasite (katarakt) yaptıkları için tercih edilmezler. Glokom tedavisinde kullanılan parasempatomimetik ilaçlar ile bunların oftalmik solüsyonlarının yüzdesi aşağıda toplu halde gösterilmiştir. Kolin esteri parasempatomimetik ilaçlar, miyotik olarak özel durumlar hariç tercih edilmezler.

İlaç	Oftalmik solüsyonun yüzdesi
Pilokarpin nitrat veya hidroklorür	0.5 - 6
Fizostigmin salisilat	0.25 - 1
Karbakol	0.75 - 3
Aseklidin	0.5 - 2
Ekotiofat iyodür	0.06 - 0.25
Demekaryum bromür	0.25 - 0.5

Uveitis (iritis) ve iridosiklit olgularında irisin lens ve korneaya yapışmasını önlemek için miyotik ilaçların midriyatikler ile münavebeli olarak göze lokal uygulanmasına eskiden sık başvuruldu. İris cimnastiği denilen bu yöntem bugün önemini kaybetmiştir. İris iltihaplarında ve buna bağlı sekonder glokomda miyotik ilaç uygulaması irisin lense yapışmasını kolaylaştırabilir.

Kompetitif tipteki nöromüsküler bloke edici ilaçların etkisini bitirmek: Bu ilaçların kullanıldığı cerrahi girişimlerden sonra kas felcini ortadan kaldırmak (bu arada spontan solunumu yeniden başlatmak) için ciltaltından neostigmin verilebilir. Edrofonyum da aynı amaçla kullanılabilir ve kısa süre için felci ortadan kaldırır; etkisi geçince felç yeniden ortaya çıkabilir. Hasta gözetim altında değilse, bu durum tehlikeli sonuçlar verir. Cerrahi girişim esnasında kürarizan ilaç fazla verilmişse aynı tehlike neostigmin kullanıldığında da sözkonusu olabilir. Antikolinesteraz ilaçlar, depolarizasyonlu blok yapan süksinilkoline bağlı çizgili kas felcini bitirmek için kullanılmazlar; bu durumda antikolinesterazlar kural olarak felci artırırlar. Ancak suksinilkolin verilmesinin uzaması sonucu faz II blok ortaya çıkmışsa (bak. 57. Konu), antikolinesteraz ilaç felci kısmen düzeltebilir.

Atropin, trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler ve benzeri santral antikolinerjik etkili ilaçlara bağlı zehirlenmeler: Parasempatolitik ilaçlarla veya antikolinerjik yan tesiri olan diğer ilaçlarla olan zehirlenmelerde antidot olarak fizostigmin salisilat 1-4 mg i.v veya i.m dozunda (çocuklarda bunun yarısı) uygulanır; bu dozun yaptığı düzelme 30-60 dak kadar sürer. Zehirlenme belirtileri geri gelirse injeksiyon tekrarlanır. Doz fazla gelirse konvülsiyona neden olabilir.

Fenotiazinlere bağlı zehirlenmelerde fizostigmin, antikolinerjik belirtileri düzeltirken, rijidite, tremor ve akinezi gibi Parkinson-benzeri etkileri daha kötüleştirebilir. Fizostigmin, bu ilaçların ve trisiklik antidepresanların kardiyotoksik etkilerini düzeltmez.

Atropin zehirlenmesinin teşhisi: Bu durumda 10-30 mg s.k. metakolin injeksiyonu ciltte kızarma, burun ve göz yaşı akması, salya akması ve barsak peristaltizminde artma gibi normal bir kişide görülen olağan tesirleri oluşturmaz.

Organofosfatlı savaş zehirlerine karşı korunma: Bir enzimin aktif noktasının reversibl enzim inhibitörü molekülleri tarafından önceden geçici olarak kapatılmış olması aynı yere ve yakınına irreversible enzim inhibitörü moleküllerinin kalıcı olarak bağlanmasını engeller. Bu nedenle 1990'daki Körfez Savaşı sırasında Iraktan gelebilecek bir soman uygulamasına karşı, askerlere ağızdan günde 90 mg 7 güne kadarlık bir süre piridostigmin verilmiştir.

Myastenia gravis: Çizgili kasların güçsüzlüğü, çabuk yorulması ve felç gibi belirtilerle kendini gösteren, seyrek görülen ve nöromüsküler, kavşaktaki bozuklukların eşlik ettiği bir çizgili kas hastalığıdır. Belirtiler zaman zaman ağırlaşır (**myastenia krizi**) ve sonra bir süre düzelir. Bazı olgularda parezi veya paralizi sadece ekstraoküler kaslarda yerleşmiştir (oküler myastenia). Diğerlerinde baş ve boyundaki kaslara ve solunum kaslarına yayılabilir (jeneralize myastenia). Bu hastalıkta çizgili kasların tetanik elektriksel stimülasyonla oluşturulan kasılmayı sürdüremedikleri gösterilmiştir. Bu bakımdan ve kriz esnasında kasların felç olma sırası bakımından hastalık, normal bir insanda kürar-benzeri ilaç verildiğinde oluşan tabloya benzer (bak. 57. Konu).

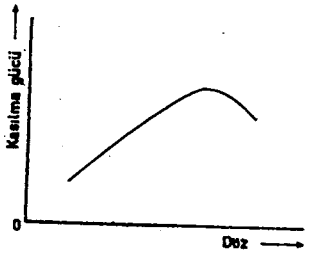
Myastenia gravis, farklı patojeneze bağlı ve ortak belirtiler gösteren kompleks bir hastalıktır. Hastalığın en sık (olguların yaklaşık %90'ında) görülen egemen tipinde, nöromüsküler kavşakta kavşak-sonrası membrandaki nikotinik reseptör proteinine karşı otoimmün reaksiyon gelişmiştir. Kasta kavşak-sonrası membranda toplandığı gösterilen **anti-reseptör antikorların**, oradaki kolinerjik reseptörlerin yıkılmasını hızlandırması nedeniyle reseptör sayısı büyük oranda (%70-90) azalmıştır; antikorlar asetilkolin'in reseptörlere bağlanmasını bozmazlar. Ayrıca kavşak-sonrası membranın yapısı bozulmuş ve oradaki kıvrımların sayısı ve derinliği azalmıştır. Olguların çoğunda timusta bozukluk vardır, bazılarında timus tümörü bulunabilir. Timektomi hastalık belirtilerini çoğu kez azaltır. Myastenia'nın, olguların yaklaşık %10'unu kapsayan ikinci tipinde nikotinik reseptör veya asetilkolinesteraz sentezini düzenleyen genlerdeki mutasyonlara bağlı **kalıtsal (konjenital) nöromüsküler aşırım bozukluğu** vardır.

Myastenia tedavisinde neostigmin yerine daha uzun süreli etki yapan ve bu bakımdan üstünlüğü olan **piridostigmin** tercih edilir. Bu ilacı ağızdan 3-6 saatte bir kez vermek olguların çoğunda yeterlidir. Piridostigmin'in 60 mg'ı neostigmin'in 15 mg'ı ile eşdeğerdir. Piridostigmin başlangıçta 60 mg dozunda verilir; daha sonra doz, maksimum terapötik cevap alınana kadar artırılır. **Distigmin**, daha uzun etkili olan ve günde 1 kez 5-20 mg ağızdan verilmesi yeterli olan bir antikolinesteraz ilaç ise de halen İngiltere dışında pazarlanmamıştır.

Antikolinesteraz tedavisi sırasında, belirtilerin yeniden ortaya çıkması ilacın dozunun yetersizliğine bağlı olduğu gibi aşırılığından da ileri gelebilir. Aşırı dozda neostigmin nöromüsküler kavşakta fazla miktarda asetilkolin birikmesine neden olduğu için devamlı depolarizasyon ve felç yapar. Bu durum kısmen, yüksek dozdaki piridostigmin'in veya benzeri ilacın reseptörleri bloke etmesine bağlıdır. Aşırı dozdan ileri gelen felç haline **kolinerjik kriz** denir. Bunun, dozun yetersizliğinden ileri gelen **myastenia krizi**nden ayırt edilmesi önem arzeder. Çünkü ortaya çıkan durum myastenia krizi ise dozun artırılması gerekir. Yanılma olur da azaltılması gereken durumda doz artırılırsa veya bunun tersi yapılırsa, felç siddetlenir ve solunum felci ortaya çıkabilir. Antikolinesteraz ilaçların myastenik kastaki doz-cevap eğrisi çan şeklindedir (Şekil 71.4).

Bazı olgularda antikolinesteraz ilaçlar etkisizdirler. Antikolinesterazların etkisi yeterli bulunmamışsa ilave olarak ağızdan günde 3 kez 30 mg dozunda efedrin verilebilir. Efedrin olasılıkla, motor sinir uçlarındaki α_2 adrenerjik reseptörleri uyarmak suretiyle asetilkolin salıverilmesini artırır. Bazı olgularda ağızdan potasyum klorür verilerek, potasyum alınışının artırılması da tedaviye katkıda bulunabilir.

Antikolinesteraz tedavisine yanıt vermeyen jeneralize olgularda, **glukokortikoidler** (örneğin gün aşırı ağızdan günde 10-60 mg prednizolon) verilebilir. Bu grup ilaçlarla tedaviye başlanıldıktan sonra 2-3 hafta boyunca hastaların %10 kadarında belirtiler geçici olarak kötüleşebilir (özellikle küçük dozla başlanılmamışsa); bu ne-



Şekil 71.4. Myastenia gravis'li hastada antikolinesteraz ilaçların kasa gelen sinirin tetanik elektriksel stimülasyonu ile oluşturulan kasılmanın gücü üzerindeki etkisine ait çan şeklinde doz-yanıt eğrisinin şematik gösterilişi.

denle tedaviye hastahanede başlanılmalıdır. Glukokortikoidler esas olarak immünosüpresif etkileriyle anti-reseptör antikor yapımını azaltarak reseptör yıkımını engellemek ve olasılıkla nöromüsküler kavşakta asetilkolin'in salıverilmesini fasilite etmek suretiyle etki yaparlar. Etkileri geç başlar. Antikolinesteraz ilaçların terapötik etkisini azaltabilirler. Glukokortikoidlerle birlikte mutlaka osteoporoza karşı koruyucu tedavi verilmelidir.

Kolinerjik kriz ile myastenia krizini birbirinden ayırmak için neostigmin'in dozu edrofonyum ile titre edilir. 1-2 mg i.v. dozunda verilen bu ilaçtan sonra felç ağırlaşıyorsa kolinerjik kriz söz konusudur; felcin hafiflemesi ve kalkması, myastenik krizin söz konusu olduğunu ve neostigmin dozunun artırılması gerektiğini gösterir. Edrofonyum çok kısa etkili bir ilaç olduğu için kolinerjik kriz halinde kullanılması sonucu felcin ağırlaşması kısa sürer ve önemli bir sakınca oluşturmaz. Edrofonyum testi, mekanik solunum olanaklarının bulunduğu yerlerde yapılmalıdır.

Antikolinesteraz ve glukokortikoidlere yeterli cevap vermeyen olgularda timektomi yapılır; duruma göre plazmaferezis yöntemi ile anti-reseptör antikorların periyodik olarak plazmadan uzaklaştırılması da gerekebilir.

Myastenia gravis'li hastalar aşağıda yazılı **ilaçlara duyarlıdır:** kinin, antiaritmik ilaçlar (kinidin, prokainamid, lidokain ve propranolol gibi), aminoglikozid antibiyotikler (streptomisin, gentamisin, ve neomisin gibi), tetrasiklinler, linkozamidler, polimiksinler, klorpromazin, lityum ve fenitoin. Bu ilaçlar myastenia'lı hastalara mümkün olduğu kadar verilmemelidir. Hipokalemi myastenia belirtilerini ortaya çıkarabilir veya artırabilir. Bu nedenle hipokalemiye yol açan ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

Myastenia gravis'e yakından benzeyen diğer bir nöromüsküler kavşak hastalığı **Lambert-Eaton sendromudur.** Bu sendromda, motor sinir ucu membranındaki N tipi Ca^{2+} kanallarına karşı antikor oluşması nedeniyle sinir ucuna Ca^{2+} girişi ve dolayısıyla asetilkolin salıverilmesi azalmıştır. Antikolinesteraz ilaçlar bu indikasyonda da yararlıdırlar.

Alzheimer hastalığının tedavisi: Adı geçen hastalık, beyin korteksini yaygın şekilde innerve eden bazal nukleus (bak. 54. Konu) kaynaklı kolinerjik nöronların progresif bir dejenerasyonun eşlik ettiği ileri yaş hastalığıdır. En önemli klinik özelliği, kognitif (bilişsel) fonksiyonların ve belleğin bozulmasıdır. Yaşlı nüfus kesiminin yıldan yıla giderek artmasıyla Batı toplumlarında çok sayıda hastayı (A.B.D. 'de 65 yaş üstündekilerin %5-11'ini) tutar ve önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Halen uygulanan tedavi yaklaşımı, lipofilik nitelikteki antikolinesteraz ilaçlarla, kortikal sinapslarda azalmış olan asetilkolin düzeyini artırmaya yönelik yerine koyma (replasman) tedavisidir. Bu amaçla fizostigmin denenmiştir. İlk tıbbi kullanıma girmiş olan antikolinesteraz takrin'dir, hepatotoksik etkisinin belirgin olması nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

Beyin asetilkolinesterazına periferdekine göre daha fazla etki yapan ("selektif") diğer reversibl etkili antikolinesterazlar, hafif ve orta şiddetteki Alzheimer hastalığında kullanılır. **Donezepil,** hafif ve orta şiddetteki Alzheimer olgularının semptomatik tedavisi için tıbbi kullanıma girmiştir. Hastaların yaklaşık %40'ında kognitif ve diğer nörolojik bozuklukların gelişmesini yavaşlattığı bulunmuştur. Başlangıçta ağızdan günde 5 mg verilir, 1 ay sonra 10 mg'a çıkarılabilir. Ağır olgularda ve Alzheimer dışı demans veya konfüzyonda etkisizdir. Nisbeten sık görülen yan tesirleri bulantı, kusma, diyare, uykusuzluk, kesiklik ve kas kramplarıdır. Muskarinik yan tesirleri nedeniyle mide ve duodenum ülseri, sinoatriyal ve A-V blok ve mesane işlev bozukluğu yapabilir. **Rivastigmin,** başlangıçta ağızdan günde 2 kez 1.5 mg verilir, alınan cevaba ve hastanın dayancına göre en az iki hafta sonra günlük toplam doz 12 mg'a kadar yükseltilir. Yan tesirleri donezepilinkilere benzer.

Kolinerjik nöron dejenerasyonununu geri çevirmek için beyin-kaynaklı nörotrofik faktör kullanılması, beyinde ekstranöronal olarak çöken β-amiloidin (senil veya amiloid plakların) yaptığı nörotoksisitenin özgül taşikinin nöropeptidlerle önlenmesi ve transmembranal amiloid prekürsör proteininden β-amiloid oluşturan proteazların inhibitörünün bulunması halen üzerinde durulan tedavi yaklaşımlarıdır.

ORGANOFOSFATLI ve KARBAMATLI İNSEKTİSİDLERLE ZEHİRLENMELER

Organofosfat Zehirlenmesi

Bu maddeler Türkiye'de önemli zehirlenme etkenleridir; tarımsal bölgelerde her yıl yüzlerce zehirlenme olgusu meydana getirirler ve ölüme neden olurlar. Vücuda, temas ettikleri cilt bölgesinden, gastrointestinal kanaldan ve buharına maruz kalınmışsa solunum yolundan kolayca girerler.

Akut zehirlenme belirtileri: Organofosfatlı insektisidlerle akut zehirlenmenin klinik belirtileri pratik amaçlarla üç gupta toplanabilir.

(i) Parasempatomimetik (muskarinik) belirtiler: Tükrük, göz yaşı ve burun ve bronş mukoza salgılarının aşırı derecede artması, terleme, miyozis ve akomodasyon spazmı, görme bozukluğu, konjonktivada konjestiyon, bulantı, kusma, şiddetli ishal, karın koliği, işeme gereksinmesi ve idrar tutamama, bronkospazm, bazen laringospazm, göğüste sıkışma duyumsama, nefes darlığı, akciğer ödemi, bradikardi (bazen anoksi nedeniyle taşikardi ve aritmiler olabilir), kan basıncı düşüklüğü. **(ii) Çizgili kas belirtileri :** Göz kapakları, yüz, dil, ekstremite kasları ve diğer kaslarda seyirme (fasikülasyon), istem-dışı hareketler ve güçsüzlük, ileri dönemde çizgili kas felci. **(iii) SSS belirtileri:** En önemlileri konfüzyon, ataksi, konuşma güçlüğü, reflekslerin bozulması, Cheyne-Stokes solunumu, konvülsiyonlar ve koma.

Primer ölüm nedeni genellikle solunum felcidir; bu felç santral ve periferik komponentlere (solunum merkezi ve solunum kaslarının felcine) bağlıdır. Akut olarak maruz kalındığında ölüm 5 dakikadan 24 saate kadar değişen bir süre içinde olur.

Geç başlayan polinöropati : Fluorlu alkil tipi bileşiklerin (mipafoks, lepofos, triklorfon, trikloronat ve metamidofos gibi) ve triarilfosfat tipi bileşiklerin (triortokrezilfosfatlar gibi), akut (kolinerjik) intoksikasyondan 2-4 hafta sonra başlayan polinöropati ve buna bağlı felçlere neden oldukları bazı olgularda görülmüştür. Felçler önce gevşek ve sonra spastik niteliktedir ve ekstremitelerin distal kaslarını tutar; felçlerden önce baldır kaslarında ağrı olur. Bu tip polinöropatide bozukluk motor aksonlardadır; duyusal sinir liflerinde hafif bozukluk olabilir. Polinöropatinin akut dönemi geçtikten sonra yıllarca süren sekeller ve daimi sakatlık kalabilir. Sinirlerdeki bozukluk, liflerin demyelinizasyonuna ve akson dejenerasyonuna bağlıdır. Bu olayların kolinesterazların değil, **nörotoksik esterazın** inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Triortokrezilfosfat (TOCP) içeren makine yağlarının tağşiş (adulteration) amacıyla zeytinyağı ve diğer sıvı yağlara karıştırılması sonucu son elli yıl içinde çeşitli ülkelerde binlerce kişide epidemi halinde polinöropati oluşmuştur.

Deney hayvanlarında orgonofosfat bileşiklerinden bazılarının yüksek dozda çizgili kas hücrelerinde nekroz yaptıkları saptanmıştır.

Tedavi: Organik fosforlu insektisid zehirlenmelerinde aşağıdaki önlem ve tedavi yöntemlerine başvurulur.

1. Spesifik tedavi: Atropin ve enzim reaktivatörleri (pralidoksim ve obidoksim) ile yapılır. Bu ilaçlardan **atropin** periferik ve santral sinapslarda biriken asetilkolin'in muskarinik etkilerini ortadan kaldırır; fakat nikotinik etkilerine karşı etkisizdir. **Enzim reaktivatörleri** ise, kolinesteraz enzimi moleküllerine bağlanıp onu çalışa-

TABLO 71.3
Türkiye'de tarımsal savaşım aracı olarak kullanılan organofosfatlar[1]

Asefat (Orthene)
Azinfos-etil (Gusathion A)
Azinfos-metil (Gusathion)
Bromofos (Bromo)
Demeton-S- metil (Metacystox)
Demeton-merkaptofos(Cystox)
Dialifos (Torak)
Diazinon (Basudin, Bazinon)
Diklorvos (DDVP, Didifos)
Dikrotofos (Bicron)
Dimetoat (Poligor)
Dioksation (Delnav)
Disulfoton (Disyston)
Etion (Rhodocide)
Etoat-metil (Fltios)
Fenitrotion (Folithion, Komityon)
Fention (Lebaycid)
Fentoat (Kordial)
Foksim (Valaton)
Forat (Thimet)
Formotion (Anthio)
Fosalon (Zolone)
Fosfamidon (Fomidon)
Fosfolan (Cyolane)
Fosmet (Imidan)
Heptenofos (Hostaquick)
Klorfenvinfos (Birlane)
Klorpirifos-etil (Korban)
Klorpirifos-etil+sipermetrin (Nurelle D)
Klorpirifos-metil (Reldan)
Kuinalfos (Ekalux)
Malation (Hekthion, Cythion)
Metamidofos (Tamaron)
Metidation (Supracide)
Mevinfos (Phosdrin)
Mipafoks (Pestox)
Monokrotofos (Nuvacron)
Naled (Naled)
Ometoat (Folimat)
Oksdemeton-metil (Metasystox R)
Paration-metil (Folidol M)
Piridafention (Ofunack)
Primifos-metil (Actellic)
Profenofos (Curacron)
Protiofos (Tokuthion)
Protoat (Tanazone)
Tetraklorvinfos (Gardona)
Tiometon (Ekatin)
Triklorfon (Dipterex)
Triazofos (Hostathion)
Vamidation (Kilval)

1. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğünün Ruhsatlı Zirai Mücadele İlaçları (1999) adlı kitabından alınmıştır. Hepsi Türkiye'de ruhsatlandırılmıştır. Parantez içinde 1 veya 2 ticari ad gösterilmiştir, bazıları çok sayıda firma tarafından üretildiği için çok sayıda ticari adı vardır. Toz, ıslanabilir toz (WP), sıvı formülasyon (EC), granül (G), suda dağılabilir. granül (WG) ve diğer şekillerde üretilmişlerdir. Ticari adların tam listesi yukarıdaki kaynakta vardır.

maz hale getiren orgonfosfatlı insektisid molekülünü **"nükleofilik saldırı"** sonucu, bağlanma yerinden koparırlar, enzimi serbest hale getirirler, başka bir deyişle enzimi reaktive ederler. Pralidoksim ve obidoksim SSS'ne giremediklerinden oradaki enzimi reaktive edemezler.

Sözkonusu zehirlenmede **atropin ilk kullanılacak** ilaçtır. Hasta atropinlendikten sonra pralidoksim veya obidoksim uygulanmasına geçilir. Pralidoksim ve obidoksim esas olarak zehirlenmenin çizgili kas belirtilerini düzeltirler. Bu ilaçlar bütün organofosfat zehirlenmelerinde aynı derecede antidotal etkinlik göstermezler. Pralidoksim, demeton, diazinon, diklorvos, fosfamidon, malation, metasistoks, mevinfos ve sarin zehirlenmelerinde etkili bulunduğu halde, şradan, metildiazinon, dimetoat, mipafoks ve dimefoks zehirlenmesinde etkisiz veya çok az etkilidir. Pralidoksim ve obidoksim'in etkinliği zehirin alınmasından sonra geçen zamana da bağlıdır; bu ilaçlar ne kadar erken verilirlerse o kadar güçlü etki yaparlar; gecikme zehrin fosfor atomu ile enzimin esteratik noktası arasındaki bağlanmayı güçlendirir (eskime yani "aging" olayı) ve reaktivatörlerin etkinliğini engeller. Tarımsal amaçla kullanılan organofosfatlara maruz kaldıktan sonra 36 saat geçmiş ise enzim reaktivatörleri çok az etkilidirler. Savaş zehiri olarak kullanılan bazı organofosfatlar birkaç dakikada eskimiş duruma geçerler; bu nedenle reaktivatör ilaçlarla tedavi için kısa bir süre bırakırlar.

Atropin, erişkinlere ilk olarak 2-4 mg dozunda tercihen i.v., aksi takdirde i.m. verilir; 3-10 dakikada bir 2 mg dozunda tekrar edilir. Atropin ile tedaviye, muskarinik belirtiler kaybolana ve hafif atropin zehirlenmesi belirtileri ortaya çıkana (özellikle ağız kuruluğu, flushing ve pupillerde genişleme olana) kadar devam edilir. İlk günde total 200 mg'dan fazla atropin verilmesi gerekebildiği bildirilmiştir. Zehirlenmenin akut belirtileri geçince, ağız yolundan günde 3-4 kez 1-2 mg atropin vermek suretiyle, gerektiğinde atropinizasyon idame ettirilir. Çocuklarda atropin'in başlangıç dozu 0.5 mg i.v.'dir; idame dozları 0.02-0.05 mg/kg i.v. dir.

Pralidoksim'in klorür, iyodür ve metilsülfat tuzları mevcuttur. Erişkin bir hastada bir kezde 1 g (veya 15 mg/kg) dozunda i.v. kullanılır. Viyal içinde steril toz şeklinde bulunan bu ilaç 20 ml fizyolojik salin içinde çözülüp %5'lik solüsyon halinde yavaş olarak (en az beş dakikada) i.v. injekte edilir. Yirmi dakika içinde kaslardaki güçsüzlük düzelmedi veya geçtikten sonra yeniden başladı ise yukarda belirtilen doz tekrar edilir. Günde 4 g'a kadar verilebilir. Pralidoksim'in çocuklarda bir kezlik dozu alınan zehirin miktarına göre kg başına 20-60 mg'dır. Pralidoksim klorür ve metilsülfat i.m. yoldan da verilebilir.

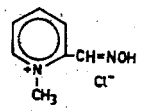
Organik fosforlu insektisidlerle zehirlenmiş hastaları yukardaki ilaçlarla tedaviden sonra 48-72 saat devamlı gözlem altında tutmak gerekir. Zehirlenme belirtileri yeniden ortaya çıkabilir ve bu durumda tedavi tekrarlanır.

Pralidoksim verilenlerde başdönmesi, başağrısı, görme bozukluğu, bulantı ve kusma, hiperpne, taşikardi ve kas güçsüzlüğü meydana gelebilir. Atropin, pralidoksim ile birlikte kullanıldığında atropinizasyon belirtileri tek başına kullanılmasına göre daha erken gelişir.

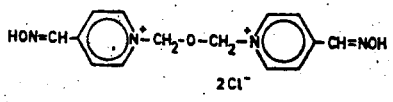
Obidoksim klorür de, pralidoksim gibi, organofosfatlı bileşikler tarafından inhibe edilen enzimi reaktive eder. Daha güçlü bir reaktivatördür ve etkisi daha çabuk başlar Avrupa ülkelerinde pralidoksim yerine bu ilaç uygulanır. Taşikardi, hipertansiyon, paresteziler, yüzde sıcaklık duyumsama ve doku içine injeksiyon yerinde ağrı yapar.

Enzim reaktivatörleri karbamat türevi insektisidlerle ya da fizostigmin, neostigmin ve benzerleri gibi karbamat türevi ilaçlarla olan zehirlenmelere karşı etkisizdirler.

2. Spesifik tedavi ile birlikte yapılması gereken diğer uygulamalar : (i) Zehrin uzaklaştırılması. Hastanın zehirli ortamdan uzaklaştırılması, zehirle bulaşmış elbiselerin çıkartılması, cildin sodyum bikarbonat solüsyonu veya bu madde yoksa sabunla yıkanması (kalevi ortamda sözkonusu maddeler genellikle çabuk inaktive olurlar), mide aspirasyonu ve yıkanması. (ii) Solunum yollarının açık kalmasının sağlanması (gerektiğinde trakea intubasyonu, trakeostomi ve bronş salgısının aspirasyonu). (iii) Gerektiğinde mekanik solunum, oksijen inhalasyonu, akciğer ödemine karşı diüretik ilaç (furosemid) injekte edilmesi. (iv) Konvülsiyonlar atropin ile geçirilmezse i.v. diazepam tedavisi uygulanır (bak. 59. Konu). v) Diğer semptomatik tedavi yöntemleri.



Pralidoksim klorür (2-PAM)



Obidoksim klorür

Karbamatlı İnsektisidlerle Zehirlenmeler

Karbamik amid (karbamat) türevi insektisid ve akarisidler arasında, aldikarb, aminokarb, butakarb, karbanolat, karbaril (Sevin), karbofuran, dioksokarb, etiofen, metiokarb,. metomil, primikarb, promekarb, ve aprokarb (propoksur, Baygon) adlı bileşikler bulunur.

Organik fosfatlı bileşikler gibi, kolinesteraz enzimlerini inhibe ederler. Ancak onlardan önemli bir farkları vardır; enzimi reversibl biçimde inhibe ederler. Memelilerde onlardan çok daha az toksiktirler.

Akut zehirlenme belirtileri: Organosfosfatlı insektisid zehirlenmelerindeki belirtilerin aynıdır.

Tedavi: (i) Mide-barsak kanalının boşaltılması: Zehir ağız yolundan alınmışsa hasta kusturulur, mide yıkanır ve tuzlu müshil verilir. (ii) Erişkinlere 0.4-2 mg i.v. atropin injekte edilir. Atropinizasyon belirtileri ortaya çıkana (ağız kuruluğu, cilt kızarıklığı yani "flushing" olana ve eğer belirgin miyozis varsa pupillerde genişleme olana) kadar bu doz 15-30 dakikada bir tekrarlanır. Toplam dozun organofosfat zehirlenmesi tedavisindeki kadar fazla olmasına genellikle gerek kalmaz. Çocuklarda başlangıç dozu 0.05 mg/kg i.v.'dir; gerekirse yukardaki aralıklarla injeksiyon tekrarlanır. Ağır zehirlenme olgularının 24 saat gözlem altında tutulması tavsiye edilir. (iii) Gerekirse ventilasyona respiratörlerle yardım edilir. (iv)Pralidoksim ve benzeri ilaçlara gerek yoktur, kullanılmazlar.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR

1. Betanekol klorür müstahzarları:
- Mechothane (Macarrthys, İngiltere): 25 mg'lik tablet ve 5 mg/1 ml'lik ampul
- Muscaran (Christiaens, Belçika): 5 mg'lik tablet ve 5 mg/1 ml'lik ampul. 20 Tablet/kutu ve 5 am pul/kutu.
- Urecholine (MS and D, ABD): Yukardaki gibi.

2. Karbakol müstahzarları:
- Miostat Solüsyon (Alcon) : %0.01'lik steril solüsyon. 1.5 ml/viyalı (ön kameraya injeksiyon için).
- Doryl (Merck, Almanya): 2 mg'lık tablet ve 0.25 mg/1 ml'lık ampul.

3. Pilokarpin hidroklorür oftalmik solüsyon (göz damlası) müstahzarları:
- Pilokar (Deva): %2'lik oftalmik solüsyon. 10 ml/şişe.
- Pilokarsol (A. İbrahim): %2'lik oftalmik solüsyon. 10 ml/şişe.
- Pilomin %2 ve %4 (A.İbrahim). %2'lik ve %4'lük oftalmik solüsyonlar. 5ml/şişe (ikisi de).
- Pilosed %1 ve %4 (Bilim): %1'lik ve %4'lük oftalmik solüsyonlar. 10ml/şişe (ikisi de).

4. Majistral reçete ile eczanelerde yaptırılabilen preparatlar:
- Pilokarpin hidroklorür veya nitrat: Oftalmik solüsyon (istenilen yüzdede).

II. ANTİKOLİNESTERAZ İLAÇLAR

1.Neostigmin bromür ve mezilat müstahzarları:
- Prostigmine Tablet (Roche): 15 mg n. bromür içeren tablet, 30 Tablet/kutu
- Prostigmine Ampul (Roche): 0.5 mg/1 ml'lik ampul. 6 Ampul / kutu (n. mezilat içerir)
- Neostigmin (Adeka): 0.5 mg/i ml'lik ampul. 6 Ampul/Kutu.

2. Piridostigmin bromür müstahzarları:
- Mestinon Draje (Roche): 60 mg'lik draje. 20 draje/kutu.
- Mestinon Ampul (Roche): 1 mg/1 ml'lik ampul. 5. Ampul /kutu.

3. Edrofonyum klorür müstahzarları:
- Tensilon (Roche, İsviçre): 10 mg/1 ml'lik ampul.

4. Fizostigmin (eserin) salisilat preparatları:
- Majistral reçete ile oftalmik solüsyonu (istenilen yüzdede) veya injeksiyonluk solüsyonu (hastane eczanelerinde) yaptırılabilir.

5. Donezepil hidroklorür müstahzarları (Alzheimer hastalığının tedavisi için):
- Aricept (Pfizer): 5 mg'lık ve 10 mg'lık tabletler. 20 Tablet/Kutu (ikisi de).

6. Rivastigmin hidrojen tartrat müstahzarları:
- Exelon Kapsül (Novartis): 1.5 mg'lık, 3 mg'lık ve 6 mg'lık kapsüller. 28 Kapsül/kutu (üçü de).

7. Ekotiofat iyodür müstahzarları:
- Phospholinjodid (Dr. Winzer, Almanya): 3.75 mg kuru toz içeren şişe +3 ml solvent içeren kutu (kullanılacağı zaman çözülür).

III. ANTİDOTLAR

1. Atropin sülfat'ın injeksiyonluk müstahzarları:
- Atropin Ampul (Farmakope ampulleri): 1 ml'de 0.25 veya 0.5 mg atropin sülfat içeren ampuller. 10 Ampul/kutu (Hastane eczanelerinde daha konsantre ilaç içeren injeksiyonluk solüsyonlar yaptırılabilir).

2.Pralidoksim klorür müstahzarları:
- PAM Injection Sumitomo: 500 mg/20 ml'lik ampuller. 5 ampul/kutu (İl Sağlık Müdürlüklerinden temin edilir).

3. Obidoksim klorür müstahzarları:
- Toxogonin Ampullen (Merck, Almanya): 250 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

4 Amanita phalloides grubu mantarla zehirlenmeye karşı antidotlar:

a) Penisilin G müstahzarları:
- Türkiye'de kristalize potasyum penisilin G müstahzarları vardır (bak. 17. Konunun sonu).Yüksek dozda verilirlerse potasyum yüklenmesine neden olabilirler; sodyum tuzu halinde kristalize penisilin Türkiye'de bulunmaz.

b) Silibinin müstahzarları:
- Legalon SİL Trockensubtanz (Madaus, Almanya): 350 mg silibinine eşdeğer sodyum tuzu halinde kuru madde içeren viyal. 4 viyalden oluşan takım (1999 yılı itibariyle 1150 DM'dır.)

72. Konu
PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR (ANTİMUSKARİNİK İLAÇLAR)

Giriş • Sınıflandırma • 1. Belladon Alkaloidleri • Atropin ve Skopolamin • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri • Atropin Zehirlenmesi • 2. Belladon Alkaloidlerinin Sentetik Analogları • 3. Kuvaterner Amin Türevleri • Pirenzepin • Parasempatolitik İlaçların Yan Tesirleri ve Kontrindikasyonları • Papaverin-Benzeri Antispazmodik İlaçlar • Parasempatolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Müstahzarlar Örnekleri •

Düz kas, dış salgı bezi ve kalp hücreleri gibi efektör hücrelerin muskarinik tipteki kolinerjik reseptörlerini (kolinoseptörlerini) bloke eden ilaçlardır. Kolinerjik reseptörlerin nikotinik tipte olanlarını (sempatik ve parasempatik gangliyon hücrelerindeki, adrenal medulla hücrelerindeki ve nöromüsküler kavşaktaki reseptörler gibi), esas olarak bloke etmezler; yalnız, kuvaterner amin türevi olanlar bu kuralın dışında kalırlar. Bu son özelliğe olanlar, zayıf derecede de olsa, sayılan yerlerdeki nikotinik reseptörleri de bloke ederler ve böylece efektör hücreye yönelik parasempatik impuls trafiğini iki farklı düzeyde (parasempatik gangliyon ve nöroefektör kavşak düzeyinde) keserler. Parasempatolitik ilaçlar doğaldır ki damar düz kasları gibi parasempatik innervasyonu olmayan yerlerdeki muskarinik reseptörleri de bloke ederler. Antimuskarinik etkilerinin diğer bir özelliği, klinikte halen kullanılan atropin, skopolamin ve diğer parasempatolitik ilaçların pek çoğunun muskarinik reseptörlerin dört alt-tipine (M_1, M_2, M_3 ve M_4 reseptörlere, bak. 70. Konu) karşı eşit afinite göstermeleri ve bu bakımdan belirgin bir selektifliklerinin olmamasıdır.

Reseptör blokajından sonra bu ilaçların farmakolojik tesirlerinin oluşması efektör organlar üzerinde varolan **parasempatik tonusun azalmasına veya ortadan kalkmasına** bağlıdır. **Parasempatik denervasyon** yapılmış bir yapıda (örneğin siliyer gangliyonu çıkarılmış gözde) tesir oluşturmazlar. Parasempatik innervasyonu olmayan damar sisteminde de bu nedenle belirgin bir spesifik etkileri yoktur; ancak ilaç olarak dışardan verilen asetilkolin ve diğer muskarinik agonistlerin vasküler etkilerini antagonize ederler. Organların çoğunda dual otonomik invervasyon olduğu için parasempatolitik ilaçlar tarafından parasempatik tonusun kaldırılması, sempatik tonusun egemen duruma geçmesine neden olur.

Parasempatolitik ilaçların bazılarında (adifenin ve flavoksat gibi) papaverin-benzeri etkinlik mevcuttur ve bunlar bazı düz kasları hem muskarinik reseptörlerini bloke etmek suretiyle ve hem de onların kontraksiyon mekanizmalarını direkt olarak etkilemek suretiyle gevşetirler. İlacın düz kası gevşetmesi ile ilgili bu iki etkiyi birbirinden ayırmak için ilkine (reseptör üzerinden olana) **nörotrop** etki, ikincisine (direkt olana) **müskülotrop** veya **myotrop** etki denilir.

Dışardan verilen asetilkolin ve antikolinesterazlar gibi hem muskarinik ve hem de nikotinik etkili ilaçların sadece muskarinik etkilerini önlerler; nikotinik etkilerine dokunmazlar; fakat adıgeçen ilaçların kardiyovasküler sistem üzerinde belirgin bir depresyonla kendini gösteren parasempatomimetik etkilerini bloke ettikleri için, onların sempatik gangliyonların stimülasyonuna bağlı kardiyostimülan ve vazopresör tesirlerinin belirgin duruma geçmesine neden olurlar. Başka bir deyişle bu ilaçların nikotinik tesirlerini artırabilirler. Nitekim deney hayvanlarında aşırı dozda asetilkolin injeksiyonu kalp durması ve aşırı hipotansiyon sonucu ölüme yol açtığı halde, yeterli dozda atropin verilip muskarinik reseptörlerin bloke edilmesinden sonra aşırı dozda asetilkolin verilmesi, sempatoadrenal sistemin stimülasyonu sonucu kalpte hızlanma ve kan basıncından yükselme yapar.

Atropin ve skopolamin gibi tersiyer amin türevi ilaçlar kan-beyin engelini aşarak SSS'ne girerler ve oradaki muskarinik reseptörleri de bloke ederler; buna bağlı santral etkiler oluştururlar. SSS'de muskarinik reseptörler daha ziyade korteks, striatum, hipokampus ve beyin sapındaki nöronlarda bulunur (bak. 54. Konu). Kuvaterner amin türevi parasempatolitikler santral etkinlik gösteremezler.

Gangliyon bloke edici etki gösteren kuvaterner amin türevi ilaçlar dışında kalan diğer üyeler arasında parasempatolitik etkileri yönünden varolan farklar, kalitatif nitelikte değil kantitatif niteliktedir. Bu ilaçların çoğu yeterli dozda verildiklerinde aynı etki kalıbını oluştururlar. Etki kalıbı ile ilgili önemli bir nokta **organların muskarinik reseptörlerinin bu ilaçlara karşı duyarlığının farklı olmasıdır**. En kolay bloke edilen yapılar tükrük bezleri, solunum yollarının mukoza bezleri ve ter bezleridir. Bunlar ufak dozda ilaçla bile bloke olurlar veya başka bir deyişle, yeterli dozda ilaç verilince önce bu yapıların blokajına ilişkin tesirler ortaya çıkar. Doz artırıldığında bu organlara ilave olarak gözdeki ve kalpteki muskarinik reseptörlerin bloke edildiğini gösteren belirtiler gözükür. Doz daha da artırılırsa, gastrointestinal kanal ve

mesane düz kasları etkilenir. İlaçların antimuskarinik etkilerine karşı en dayanıklı efektör hücreler, midenin asid salgılayan paryetal hücreleridir. Bu nedenle, parasempatolitik ilaçların midenin asid salgılaması üzerindeki nisbeten zayıf inhibitör etkisi, yüksek dozda verildikleri zaman ve yukarıda sayılan diğer yerlerdeki etkilerle birlikte ortaya çıkar.

Reseptör düzeyindeki etki mekanizması Parasempatolitik ilaçlar; periferde nöroefektör kavşaklarda ve SSS'ne girebilenler oradaki muskarinik sinapslarda, salıverilen asetilkolin ile muskarinik reseptörlere karşı yarışırlar. Bu ilaçlar, asetilkolin'in ve parasempatomimetik ilaçların **kompetitif antagonisti**dirler.

Selektifilikleri: Atropin ve benzeri ilaçlar, parasempatik sinir stimülasyonuna bağlı olarak efektör organlarda meydana gelen cevapları, dışardan verilen parasempatomimetik ilaçlarla veya antikolinesterazlarla oluşan cevaplara göre daha az bloke ederler. Bunun bir nedeni birinci durumda sinir ucundan salıverilen asetilkolin'in kavşak aralığında kısa bir süre için de olsa oldukça yüksek bir konsantrasyon oluşturmasıdır. Dışardan verilen atropin kavşak aralığına ekstraselüler sıvıdaki miktarı ile orantılı bir şekilde sokulduğu için yüksek konsantrasyondaki asetilkolin'in etkisini kolayca ortadan kaldıramaz. Dışarıdan ilaç olarak verilen asetilkolin veya diğer kolinerjik agonistler kavşak içinde, sinir ucundan salıverilen endojen asetilkolininki kadar yüksek bir konsantrasyon oluşturamazlar.

Deneysel preparatlarda yüksek dozlarda ve bunlara uyan yüksek konsantrasyonlarda atropin'in selektifliği kaybolur; şöyle ki, muskarinik reseptörlerden başka histaminerjik, serotonerjik ve adrenerjik reseptörleri de bloke edebilir, ayrıca lokal anestezik etki ve düz kaslarda papaverin-benzeri etki yapabilir. Bu durumun deneysel farmakoloji yönünden önemi olabilir; klinik önemi yoktur.

Sınıflandırma

Parasempatolitik ilaçlar kaynak ve kimyasal yapılarına göre 4 grupta toplanabilirler: (i) **Belladon alkaloidleri,** (ii) **Belladon alkaloidlerinin sentetik analogları,** (iii) **Kuvaterner amin türevleri** ve (iv) **Selektif etkili parasempatolitik ilaçlar.**

Bazı aminoalkoller (triheksifenidil, biperiden, sikrimin, prosiklidin), aminoalkol eterler (benztropin, orfenadrin) ve bazı fenotiazinler gibi santral antikolinerjik ilaçlar, Parkinson hastalığın tedavisinde kullanılırlar; bunlardan 69. Konuda sözedilmiştir.

1. BELLADON ALKALOİDLERİ

Bunlar **atropin ve skopolamin**'dir. İkinci, birincinin epoksid türevidir, ondan bir fazla oksijen içermesi ile ayrılır. Atropin, kimyasal bakımdan hyosyamin'in rasemik şeklidir (d, l-hyosyamin). Skopolomin ise kimyasal adıyla l-hyosin'dir.

Yapısı yönünden hyosyamin, aminoalkol niteliğinde bir organik baz olan tropin (3-hidroksitropan)'ın **tropik asid** ile yaptığı esterdir. Hyosin ise skopin (6, 7-epoksid-3-hidroksitropan)'ın aynı asidle yaptığı esterdir. Her iki bileşikte de amin grubu tersiyer amin şeklindedir, sudaki iyonizasyon sırasında proton alırlar ve kuvaterner amin şekline geçerler.

Bu alkaloidler belladon (Atropa belladonna), jüskiyam (Hyocyamus niger, jusquiame) ve tatula (Stramonium) bitkilerinin çeşitli kısımlarında bulunurlar. Bu bitkiler Solanase (Solanaceae) familyasındandırlar. Sözü edilen alkaloidlere **solanase alkaloidleri** adı da verilir. Canlı bitkide atropin değil, L-hyosyamin bulunur; bitki kurutulduğunda ve ekstraksiyon işlemleri sonrasında son madde rasemizasyona uğrar ve atropin haline geçer. Hyosyamin'in D şekli parasempatolitik etki göstermez, sadece zayıf santral etki gösterir; bu nedenle L-hyosyamin atropin'e göre iki kez daha güçlü parasempatolitik etkinlik gösterir. L-hyosin de, D-şekline göre gerek parasempatolitik ve gerekse santral etkileri yönünden çok daha güçlüdür.

Farmakokinetik Özellikleri

Ağız yolundan alınan atropin ve skopolamin mide-barsak kanalından tamamiyle ve çabuk absorbe edilir. Etkiler, alınışlarından sonra 1 saat içinde başlar ve 3-4 saat kadar sürer. Gözdeki midriyazis bunun bir istisnasını oluşturur; bu etkinin ortadan kalkması genellikle 24 saati bulur. Kuvaterner amin türevlerinin ağızdan alınan dozlarının ancak %10-25'i absorpsiyona uğrar. Atropin'in yarıya yakın bir kısmı, karaciğerde bulunan esterazlar tarafından hidroliz edilir. Kalan kısmı değişmeden idrarla atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 2.5 saattir. Atropin ve skopolamin zehirlenmesinde idrar içinde önemli miktarda değişmeden çıkan ilaç bulunduğundan idrarın kedi gözüne damlatılması, belirgin midriyazis oluşturur. Bunun zehirlenme teşhisinde yararı olabilir.

Skopolamin metilbromür mastoid bölgenin cildinden iyi absorbe edilir. Bu ilacın transdermal terapötik sistem (flaster) şeklinde ve kulak arkasına yapıştırılan bir preparatı taşıt tutmalarına karşı uzun süren koruyucu etki sağlayabilir. Tavşanlar belladon bitkisini zehirlenmeksizin yiyebilirler; atropin ve skopolamin'e karşı türe özgü tolerans gösterirler. Bu hayvan türünde ve diğer rodentlerde karaciğerde ve barsak çeperinde daha fazla olmak üzere çeşitli yerlerde atropin esteraz enzimi vardır. Bu enzim belladon alkaloidlerini çabuk bir şekilde hidroliz eder. Böyle bir enzim insan dokularında bulunmaz.

Farmakolojik Etkileri

Atropin ve skopolamin'in parasempatolitik etkilerinin niteliği yönünden aralarında bir fark yoktur; sadece kantitatif yönden fark vardır. Şöyle ki skopolamin bazı

yapılar (ter, tükrük ve havayolu mukoza dış salgı bezleri ile gözde iris ve silyer kas) üzerinde atropin'den daha güçlü etkinlik gösterir. Diğer yapılarda ise (kalp, gastrointestinal kanal ve bronş düz kasları gibi) atropin, skopolamine göre daha güçlü ve daha uzun süren etki yapar. Bu iki ilacın klinikte kullanılan dozlarda yaptıkları santral etkiler arasında nitelik yönünden farklar vardır. Atropin bu dozlarda SSS'ini deprese edip uyuşukluk yapmadığı için pek çok indikasyonda skopolamin'e tercih edilir. Skopolamin parasempatolitik etkileri yanında belirgin sedatif etki yapar.

Aşağıda belirtilen parasempatolitik etkiler pratik nedenlerle belladon alkloidlerinin etkisi olarak sunulmuştur. Gerçekte **diğer gruplardaki parasempatolitik ilaçlar da aynı etkileri oluştururlar.**

Kardiyovasküler sistem: Belladon alkaloidlerin bu sistemle ilgili en belirgin etkileri kalbin atış hızı üzerindedir. Atropin, insanda 0.5 mg veya daha yukarı dozlarda verilirse sinus düğümü hücrelerinin M_2 muskarinik reseptörlerinin blokajı sonucu inhibitör vagal tonusu kaldırır ve **taşikardi yapar.** Atropin ve özellikle skopolamin ufak dozda verildiğinde taşikardi yerine sadece bradikardi oluşturubilir. Bu paradoksik etkide, periferik muskarinik reseptörleri bloke etmek için yeterli olmayan dozda verilen atropin ve skopolamin'in bulbustaki vagal çekirdekleri uyarmasının katkısı olduğu ileri sürülmüşse de, bunun daha sonra postgangliyonik kolinerjik uçlarda asetilkolin salıverilmesini baskılayan M_1 otoreseptörlerin blokajına bağlı olduğu gösterilmiştir. İnsanda mutad dozda verilen atropin de taşikardi oluşturmadan önce başlangıçta kısa süren bir bradikardi yapabilir. Taşikardi, bebekler, çocuklar ve yaşlılar gibi bazal kalp atış hızı, aradaki yaş gruplarına göre fazla olanlarda pek belirgin olmaz.

Atropin, A-V düğüm üzerindeki vagal tonusu azaltmak suretiyle A-V iletimi de hızlandırır. Bu etki vagal refleks sonucu A-V iletimin yavaşladığı veya durduğu A-V blok durumlarında (myokard infarktusunda olduğu gibi) belirgin bir şekilde ortaya çıkar. Atropin oldukça sık olarak ve genellikle ektopik atış şeklinde aritmilere neden olur. Ancak aşırı dozda verildiğinde A-V blok ve nodal ritm oluşturabilir.

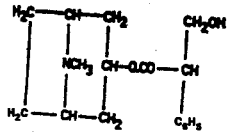
Atropin belirtilen pozitif kronotropik ve pozitif dromotropik etkisi nedeniyle solunum yollarının tahrişi, periton tahrişi ve ellenmesi, baroreseptör bölgelerin uyarılması ve kalp kateterizasyonu gibi vagal kardiyak refleksi tetikleyen manipülasyon ve girişimler sırasında geçici kalp inhibisyonunu ve asistoliyi önlemek için kullanılır.

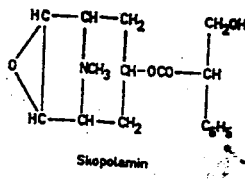
Atropin'in damar sistemi üzerindeki etkileri yaygın ve belirgin değildir. Bunun nedeni damar yataklarının pek çoğunun **parasempatik (inhibitör) innervasyona sahip olmaması**dır. Sözü edilen durum nedeniyle atropin vasküler rezistansı değiştirmez ve kan basıncında belirgin bir değişme yapmaz. İlacın yaptığı taşikardiden ötürü kalp debisinde hafif bir artma olursa da bu kan basıncını etkileyecek derecede değildir. 2 mg veya daha yüksek (aşırı) dozlarda verildiğinde aşırı derecede taşikardi nedeniyle kalbin dolması bozulur, debide ve kan basıncında hafif bir düşme olur.

Atropin, damarlar üzerinde kendi başına belirgin bir etki yapmamakla beraber, onların muskarinik reseptörlerini bloke eder. Bu nedenle, asetilkolin ve diğer parasempatomimetik ilaçlar injekte edildiğinde oluşan belirgin vazodilatasyonu ve hipotansiyonu önler.

Mutad dozda atropinle seyrek olarak, fakat atropinle zehirlenenlerde çoğu kez, cilt damarlarında belirgin vazodilatasyon oluşur ve cilt kızarır (flushing). Cilt kızarması, yüz, boyun ve göğsün üst kısımlarında özellikle belirgindir. Cilt damarlarının vazodilatasyonu, terleyememenin ısı kaybı üzerindeki olumsuz etkisini telafi etmek üzere ısı düzenleme merkezinin vazodilatasyonla (radyasyonla) ısı kaybını artırmasına ve atropin'in histamin salıverici etkisine bağlıdır. Atropinle zehirlenenlerde ciltteki yaygın kızarma ve hipertermi nedeniyle kızılı taklit eden bir klinik tablo ortaya çıkar ve yanlış teşhise götürebilir.

Göz: İris sfinkter kası üzerinden parasempatik büzücü tonusu kaldırarak sempatik etkinliğin egemen duruma geçmesine neden olduklarından parasempatolitik ilaçlar **midriyazis** yaparlar. Bundan dolayı fotofobi olur. Silyer kası gevşetirler, böylece bu kasın oluşturduğu halkanın çapını genişletirler ve sonuçta lensin kenarlarından çepeçevre çekilmesine neden olurlar, lensin bombeliğini ve kırıcılığını azaltırlar. Yakın görme bozulur ve





Şekil 72.1. Atropin ve skopolaminin kimyasal formüllerinin karşılaştırılması.

yakındaki cisimler bulanık görülür. Silyer kastaki gevşemenin yolaçtığı bu duruma **akomodasyon felci (siklopleji)** adı verilir. Sayılan etkiler atropin ve skopolamin solüsyonu göze lokal uygulandığında belirgin bir şekilde oluşur ve çok uzun (yaklaşık bir hafta) sürer. Sistemik olarak verilen atropin ufak dozlarda gözü etkilemez. Skopolamin ufak dozlarda da etkilidir. Bu ilaçların sistemik olarak verilmesi sonucu gözde oluşan etkiler lokal uygulamaya göre kısa sürer, 24 saat içinde ortadan kalkar. Silyer kas üzerindeki etki ve ona bağlı olan akomodasyon felci ile görme bozukluğu iristekine (midriyazise) göre daha kısa sürer.

Midriyazis sonucu irisin kenarlara toplanması ve kalınlığının artması, iris ile kornea arasındaki açının daralmasına ve aköz hümörün kornea çevresindeki Schlemm kanalına drenajının güçleşmesine neden olur. Silyer kasın gevşemesi de sözü edilen açının daralmasına katkıda bulunur. Bunların sonucu olarak aköz hümorün gözden çıkışının zorlaşması, normal gözde ve açık-açılı glokomlu hastanın gözünde göziçi basıncında çok az bir artma yapabilir. **Dar-açılı glokom**lu hastanın gözünde ise göziçi basıncı aşırı derecede yükselir ve akut konjestif glokom krizi ortaya çıkabilir. Parasempatolitik ilaçlarla oluşan midriyazis, siklopleji ve göziçi basıncı artması pilokarpin veya fizostiğinin gibi parasempatomimetik ilaçların solüsyonunu göze damlatmak suretiyle ortadan kaldırabilir. Ancak sayılan parasempatomimetik ilaçların söz konusu etkinliği kısa sürdüğünden damlatmaya aralıklı bir şekilde uzunca bir süre devam etmek gerekir.

Dış salgı bezleri: Belladon alkaloidleri ufak dozlarda bile ter bezleri ve tükrük bezlerinin salgısını inhibe ederler. Bunun sonucu ciltte kuruluk (anhidroz) ve ağız kuruluğu (kserostomi) oluşur. Ağızdaki kuruluk nedeniyle konuşma ve yutma zorlaşabilir. Tükrükbezlerinde parasempatik sinir stimülasyonu veya ter bezlerinde sempatik (kolinerjik) sinir stimülasyonu sonucu meydana gelen salgı artması, atropin ile önlendiği halde bu olaya eşlik eden lokal vazodilatasyon önlenmez. Son etki kolinerjik sinir ucundan salıverilen asetilkolin'e değil onunla birlikte salıverilen ko-transmiter VİP'e bağlıdır (bak. 70. Konu).

Ter bezlerinin yaygın tipini teşkil eden **ekrin ter bezleri**nin salgısı parasempatolitik ilaçlarla azaltılır veya durdurulur; kısıtlı dağılım gösteren ve sempatik adrenerjik sinirler tarafından innerve edilen **apokrin ter bezleri**nin salgısı bu ilaçlarla bloke edilmez. Parasempatolitik ilaçların terlemeyi inhibe etmesi ve bu yoldan ısı kaybını engellemesi vücut temperatürünü yükseltebilir (hipertermi). Bu etki yüksek dozlarda ve ateş veya sıcak ortamda çalışma gibi ısı üretiminin arttığı ya da fazla giyinme gibi ısı kaybının azaldığı durumlarda belirgin olur. Hipertermi bebekler ve çocuklarda daha kolay meydana gelir ve bunlarda atropin ve skopolamin optimal dozlarda bile belirgin hipertermi ve "flushing" yapabilir; temperatür 42° ve 43°C'e kadar çıkabilir. Bu ilaçların köpekler gibi terleme yeteneği olmayan türlerde hipertermi oluşturmaması, hiperterminin termoregülatör merkez üzerindeki direkt bir etkiden ziyade, terleme inhibisyonundan ileri gelen periferik etkiye bağlı olduğunu gösterir.

Trakea ve bronş mukozasındaki su ve mukus salgılayan bezler de belladon alkaloidleri tarafından inhibe edilirler ve mukozada kuruma meydana gelir; fakat bu etki tükrük bezleri üzerindeki etki kadar güçlü değildir. Mukosilyer transport (ipratropium bromür hariç) parasempatolitik ilaçlar tarafından inhibe edilir.

Mide mukozasının **asid salgılayan paryetal hücreleri,** atropin ve skopolamin'in etkisine oldukça dayanıklıdır. Farkedilir bir etki oluşturmak için atropin'in 1 mg veya daha yüksek dozda verilmesi gerekir ve etki buna rağmen kısa sürer. Açlık sırasındaki asid salgılanması, sağlam öznelerde belirgin bir şekilde veya tamamiyle bloke edilir; fakat peptik ülserli hastalarda blokaj sağlam kişilerdeki kadar olmaz. Bezlerin salgıladığı sıvı hacmi azalır, salgı içindeki asid konsantrasyonundaki azalma fazla olmaz; fakat salgılanan toplam asid miktarı azalır. Sindirimin psişik, gastrik ve intestinal dönemlerindeki asid salgılanması, söz konusu ilaçlar tarafından, açlık (sindirim dışı) salgısı kadar fazla inhibe edilmez. Belladon alkaloidlerinin asid salgısı üzerindeki etkisinin, döneme göre fazla olmaması ve değişkenliği salgıda parasempatik sinir stimülasyonu yanında hormonal faktörlerin de değişik ölçüde rol oynamasına bağlıdır. Parasempatomimetik ilaçların yaptığı asid salgılanması tamamiyle bloke edilir. Alkaloidler mide mukozasında musin ve pepsin salgılayan hücreleri, asid salgılayan hücrelere oranla daha fazla inhibe ederler.

Histamin injeksiyonu, kafein uygulanması veya alkol alınmasına bağlı olarak mide asid salgısında meydana gelen artma atropin tarafından kısmen önlenebilir.

Pankreasın dış salgısı, barsak mukozasındaki bezlerin salgısı, safra salgılanması ve safra kesesinin boşalması sinirsel kontroldan ziyade hormonal kontrol altında olduğundan söz konusu ilaçlar bunları fazla etkilemezler. Pankreas dış salgısında yaptıkları kısıtlı azalma, esas olarak asidi azalmış mide içeriğinin duodenuma geçtiğinde tetiklediği sekretin salgılamasının azalmasına bağlıdır. Meme bezlerinin süt salgılaması üzerinde etkisizdirler.

Gastrointestinal düz kaslar. Atropin ve skopolamin gastrointestinal kanalın motor etkinliği üzerinde parasempatik sinir stimülasyonun yaptığı artırıcı etkiyi kısmen antagonize ederler; injekte edilen parasempatomimetik veya antikolinesteraz ilaçların peristaltizmi artıcı

etkisini ise tamamiyle ortadan kaldırabilirler. Spontan peristaltik hareketlerin sıklığı ve amplitüdü ile çeper kaslarının tonusu bu ilaçlar tarafından azaltılır. Sfinkter kaslarının (pilor gibi) gevşemesi zorlaştırılır. Bu etkilere bağlı olarak atropin ve skopolamin midenin boşalmasını geciktirirler, barsak içeriğinin geçiş hızını yavaşlatırlar ve barsaktaki transit süresini uzatırlar. Bunun sonucu konstipasyon oluşabilir. Diğer sfinkterlerden farklı olarak, özofagus alt sfinkteri antikolinerjik ilaçlar tarafından gevşetilebilir.

Mide-barsak kanalında spazm mevcutsa, belladon alkaloidlerinin tonus ve motiliteyi azaltıcı etkileri spazm olan bölgede daha belirgin olur. Bu ilaçlar antispazmodik olarak kullanılabilirler.

Diğer düz kasb yapılar: Mesanenin detrusor (çeper) düz kaslarını gevşetirler; sfinkter ve trigon bölgesindeki düz kasların ise tonusunu artırırlar. Bunun sonucu miksiyon güçlüğü oluştururlar. Mesanenin kapasitesini artırırlar. Parasempatik sinir stimülasyonuna bağlı olarak mesanenin motor etkinliğinde oluşan değişmeleri, gastrointestinal sistemde de olduğu gibi, tamamiyle bloke edemezler. Bunun nedeninin, bu yapılara gelen parasempatik sinirler içinde kolinerjik sinir lifleri yanında, etkisi atropinle bloke edilmeyen purinerjik ve diğer non-kolinekjik liflerin de buluması olduğu sanılmaktadır.

Atropin yeterli dozda verildiğinde **üreterler**in tonusunu ve motilitesini azaltır, böbrek pelvisini ve üreterleri genişletir. Prostaglandin sentez inhibitörü analjezik ilaçlarla birlikte kullanılırsa, lokal prostaglandin sentezindeki artmanın üreter peristaltizminin artmasındaki rolü nedeniyle daha iyi bir gevşeme yapar. Tolterodin'in hayvan modellerinde ve insanlarda mesaneye selektif etkili olduğu görülmüştür. **Safra kanalları ve safra kesesi**nin tonus ve motilitesi üzerinde atropinin inhibitör etkisi hafiftir. Bu yapıların spazmına karşı iyi bir antispazmodik değildir. Oddi sfinkteri üzerindeki etkisi zayıf ve değişkendir; ekseriya gevşetir, fakat bazen bu yapının kasılmasını artırabilir. Morfin ve diğer bazı narkotik anljezikler injekte edildiğinde meydana gelen Oddi sfinkteri spazmı ve safra basıncındaki yükselmeyi gidermekte atropin; organik nitratlar kadar, hatta teofilin kadar, etkili değildir.

Atropin **bronş** düz kaslarında, parasempatik büzücü tonusu kaldırarak, hafif bronkodilatasyona neden olur ve zorlu ekspirasyon hacmini artırır. Bu etkisinin zayıflığı nedeniyle ve ayrıca bronş mukozasını kuruttuğu ve balgamın atılmasını zorlaştırdığı için bronşiyal astma tedavisinde değeri yoktur. Deney hayvanlarında atropin'in trakea epitel hücrelerinin kirpiklerinin hareketini inhibe ettiği ve mukosilyer transportu azalttığı gösterilmiştir. Yapıca metilatropine benzeyen bir parasempatolitik ilaç olan **ipratropium bromür** ve **oksitropium bromür** aerosol şeklinde, inhalasyon yoluyla astmalı hastalarda bronkodilatasyon yapmak için kullanılır (bak. 52. Konu); bu yoldan uygulandığında, belirgin yan tesir oluşturmaksızın, beta-mimetik bronkodilatör ilaçlarınkine yakın derecede bronkodilatör etkinlik gösterir.

Atropin ve skopolamin uterus motilitesi ve tonusu üzerinde doğum sırasında veya diğer zamanlarda belirgin bir etki göstermez. Dismenoreye karşı kullanılmazlar.

SSS'deki etkileri : Atropin, yukarıda belirtildiği gibi, mutad dozlarda belirgin bir SSS depresyonu ve buna bağlı uyuşukluk yapmaz. Skopolamin ise depresyon yapar, özellikle parenteral verildiği zaman sedasyon, uyuşukluk, yorgunluk, öfori ve amnezi yapar. Hipnotik etki yapabilir; uykunun REM dönemini kısaltır, rüyasız uykuya neden olur. Bazen hallüsinasyonlar, huzursuzluk hali ve deliryum oluşturabilir. Atropin bu sayılan santral etkileri yönünden skopolamin kadar güçlü olmadığından mutad dozda verildiğine ruhsal durumda belirgin bir değişme yapmaz. Solunumun sayısında ve bazen derinliğinde hafif artma yapabilirse de bu durum solunum merkezinin stimülasyonundan ziyade bronkodilatasyon sonucu "ölü mesafe" nin genişlemesine bağlıdır. Atropin'in solunum merkezini direkt stimüle edilebilmesi için 5 mg gibi çok yüksek dozda verilmesi gerekir; ayrıca, bu etkisinin terapötik bir değeri yoktur. Atropin 10 mg veya daha yüksek dozda halüsinasyon, deliryum, hipereksitasyon ve ajitasyon oluşturur; kişiyi tam bir amnezi içine sokar. Bu **psikotik niteliktaki etkiler** çocuklarda ve yaşlılarda, daha duyarlı olmaları nedeniyle daha küçük dozda meydana gelebilir. Çok yüksek dozda atropin ve skopolamin, koma oluştururlar, konvülsiyon yaparlar ve solunum merkezini felcederek ölüme neden olurlar.

Belladon alkaloidleri korteksin elektriksel etkinliğini azaltırlar. Buna bağlı olarak EEG'de dalgaların frekansını azaltırlar ve amplitüdünü artırırlar (senkronizasyon). Uyuklama haline özgü olan bu EEG tablosu, atropin'in behevyoral eksitasyon oluşturmasına rağmen devam eder. Bu duruma bakarak, bu ilacın behevyoral ve elektriksel etkinlikleri arasında disosiyasyon mevcut olduğu söylenebilir.

İnsanda fotik stimülasyona bağlı EEG aktivasyonunu bloke ederler. Deney hayvanlarında beyin sapındaki retiküler formasyonun elektriksel stimülasyonu veya karotis arteri içine asetilkolin injeksiyonu sonucu EEG'de oluşan desenkronizasyonu (korteksin elektriksel etkinliğindeki artmayı) inhibe ederler (**uyanç-arousal-oluşunun inhibisyonu**). Fizostigmin veya organik fosfatlı antikolinesterazların SSS'de yaptığı eksitasyonu ve solunum merkezi depresyonunu atropin ve skopolamin antagonize ederler. Atropin zehirlenmesinde ortaya çıkan santral belirtiler fizostigmin injekte etmek suretiyle ortadan kaldırabilir.

Atropin'in mutad dozlarda SSS depresyonu yapmaması, bu sistemi hiç etkilememesi anlamına gelmez. Gerek atropin ve gerekse skopolamin Parkinson hastalarındaki tremor ve rijiditeyi mutad dozlarda bile azaltırlar. Bu etkiler bakımından skopolamin, atropin'den ve atropin de sentetik antiparkinson ilaçlardan daha güçlüdür (bak. 69. Konu). Skopolamin doğum kliniklerinde morfin veya meperidin ile birlikte injekte edilerek "twilight sleep" hali (doğum ağrılarının duyumsanmadığı ve amnezinin eşlik ettiği yarı-bilinçlilik hali) oluşturmak için bir zamanlar kullanılmıştır.

Skopolamin vestibüler sistemi bilinmeyen bir mekanizma ile korteks veya vestibüler çekirdekler düzeyinde deprese eder. Taşıt tutması belirtileri ortaya çıkmadan, tercihen gezinin başlangıcında alınırsa bu sendromun gelişmesini önler.

Diğer sinirsel etkiler: Atropin **otonomik gangliyon** hücrelerinin M_1 reseptörlerini bloke eder ve bunların aktivasyonuna bağlı yavaş eksitatör postsinaptik potansiyeli (EPSP'yi) inhibe eder. M_1 reseptörler aracılığı oluşan EPSP'nin otonomik gangliyonlarda nikotinik kolinerjik aşırımı fasilite etmek suretiyle onun fizyolojik modülasyonuna katkıda bulunduğu sanılmaktadır. Ancak, bu modülatör etkinin atropin ve benzeri ilaçlarla blokajı çoğu gangliyonda aşırımı belirgin bir şekilde azaltmaz. Aynı şekilde, M_1 reseptörlerinin selektif blokörü olan pirenzepin de, mide mukozasındaki ve özofagus alt sfinkterindeki intramural (myenterik) parasempatik gangliyon hücreleri hariç gangliyon blokajı yapmaz. Atropin ve benzeri ilaçlar kolinerjik nöroefektör kavşaklardaki presinaptik muskarinik otoreseptörleri bloke edip asetilkolin salıverilmesini artırırlarsa da postsinaptik reseptörlerin bloke edilmiş olması nedeniyle bunun pratik bir değeri olmaz.

Atropin yüksek dozda verildiğinde sempatik gangliyonlarda impuls aşırımını kısmen bloke eder. Bunun lokal anestezik etki ile ilişkisi yoktur; çünkü atropin'in kuvarterner amin türevleri lokal anestezik etki göstermedikleri halde daha belirgin gangliyon blokajı yaparlar. Söz konusu etki, insanda atropin mutad dozlarda verildiği zaman oluşmaz. Pilokarpin'in sempatik gangliyonlar üzerindeki uyarıcı etkisi atropin tarafından tamamiyle bloke edilir.

Preparatlar

Atropin ve skopolamin tablet şeklinde ağızdan kullanılabilir. Mutad dozları 0.5-0.6 mg'dır. Atropin sülfat ve skopolamin hidrobromür tuzlarından hazırlanan injeksiyonluk solüsyonlar halinde yukarıdaki dozlarda parenteral (s.k. veya i.m.) kullanılırlar. Atropin'in bir kezlik maksimal dozu parenteral yoldan 1 mg, ağız yolundan 2 mg'dır. Organik fosfatlı insektisid zehirlenmesinin tedavisinde bu sınırların üstüne çıkılır ve i.v. uygulanır.

Atropin ve skopolamin, belladon veya jüskiyam bitkilerden hazırlanan **galenik preparatlar** şeklinde de kullanılabilirler. **Belladon toru,** % 0.03'den daha az olmamak üzere total alkaloid (atropin + skopolamin) içerir. 200 mg'lık dozu içinde 0.6 mg hyosyamin'e eşdeğer alkaloid içerir. Bir kezde 50-200 mg dozunda kullanılır. **Belladon tentürü** % 0.03 oranında total alkaloid içerir. Bir kezlik dozu 0.5-2 ml'dir; 1 ml'si yaklaşık 50 damla gelir. Bir kezlik maksimum dozu 2.5 g (2.8 ml)'dir.

Belladonun yukarıdaki iki galenik preparatından başka ekstresi de kullanılabilir.

Atropin Zehirlenmesi

Atropin ve skopolamin, özellikle çocuklarda zehirlenme yapar. Bunlarda göze damlatılan alkaloid solüsyonu bile belirgin zehirlenme belirtilerine neden olabilir. Erişkinlerde de göze ilaç damlatıldıktan sonra hafif intoksikasyon belirtilerinin ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Yedi yaşından aşağı çocuklarda veya yaşlı hastalarda kullanılacak atropin solüsyonunun % 1'lik değil, % 0.5'lik olması tavsiye edilir. Göze damlatılan ilaç nazolakrimal kanallardan burun ve farenkse geçmek suretiyle genişçe bir alana yayılmış olur ve böylece önemli ölçüde absorbe edilir. Bunu önlemek için yatar durumda göze ilaç damlatılırken gözün iç köşesi üzerine birkaç dakika süreyle basmak suretiyle nazolakrimal kanalları tıkamak gerekir.

Bu alkaloidlerin ağız yolunda aşırı dozda alınmaları ya da bunları içeren bitkilerin **meyve veya tohumlarının** yenilmesi de zehirlenmeye neden olur. Atropa belladonna ve diğer bazı solanase türleri ülkemizde de bulunur.

İlk ortaya çıkan belirti ağız, boğaz ve ciltte kuruluktur. Daha sonra taşikardi, çarpıntı ve göz belirtileri ortaya çıkar. Midriyazis nedeniyle fotofobi olur. Yakın görme bozulmuştur (zehirlenmiş bir kimsede ani olarak başlayan görme bozukluğu, pupilla'da daralma veya genişleme ve toksik psikoz belirtileri varsa kolinerjik veya antikolinerjik ilaçlarla zehirlenmeden şüphe edilmelidir). Alınan atropin dozu 5 mg veya daha yukarı ise yukarıda sayılan belirtiler çok belirginleşir; işeme ve defekasyon güçlüğü ortaya çıkar. Cilt kırmızı, kuru ve sıcaktır; vücut temperatürü yükselmiştir. Genellikle 10 mg'ın üstündeki dozlarda bazen ise çok daha düşük dozlarda (hatta göze atropin damlatıldığında bile), bellek kaybı, toksik psikoz belirtileri ve nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Bunlar arasında deliryum, halüsinasyonlar (özellikle vizüel netilikte), hipereksitasyon ve ajitasyon bulunur. Sayılan psikotik reaksiyonlar yaşlılarda ve çocuklarda kan-beyin engelini aşabilen antimuskarinik ilaçların daha küçük dozları ile de ortaya çıkabilir; bu yaş grupları sözkonusu etkilere daha duyarlıdır. Çok yüksek dozlar kişiyi komaya sokar, konvülsiyonlara neden olur ve solunum felci ile ölüme götürür.

Tanı için en basitinden kedi gözü testi yapılabilir. Cilt altından 10 mg metakolin verildiğinde kan basıncının düşmemesi ve terleme olmaması veya aynı yoldan 1 mg fizostigmin injekte edildiğinde terleme, aşırı salya akması ve barsak motilitesinde artma ile buna bağlı garguyman (karnın stetoskopla dinlenmesi suretiyle saptanır) olmaması teşhisi doğrulamaya yarar.

Tedavi: Ağızdan ilaç alındığında mide yıkanır ve yıkamadan sonra midede aktif kömür bulamacı bırakılır. Fizostigmin, zehirlenmenin ağırlığına göre 1-2 mg. i.v. injekte edilir (çocuklarda 0.5-1 mg). Fazla miktarda atropin alınmışsa ilk doz 20 mg'a kadar çıkartılabilir. Bu ilacın etki süresi kısa olduğu için zehirlenme belirtileri çabucak geri gelirler; injeksiyonları saatte bir ve daha sonra iki saatte bir tekrarlamak gerekir. Fizostigmin, zehirlenmenin gerek santral gerekse periferik belirtilerini ortadan kaldırır. Psişik eksitasyon belirtilerine ve konvülsiyonlara karşı i.v. diazepam uygulanır. Hipertermiyi gidermek için hasta serin bir yere alınır, suya veya alkol-su karışımına batırılmış çarşafa sarılır; buz torbası uygulanabilir. Mukozaların kuruması sonucu ülserasyon ve infeksiyon gelişmesini önlemek için bakım yapılır. Solunum felcine karşı mekanik solunum ve oksijen uygulanır.

2. BELLADON ALKOİDLERİNİN SENTETİK ANALOGLARI

Bu ilaçlar, sentetik olarak yapılan tersiyer amin türevleridir. Atropin ve skopolamin gibi, amino alkollerin organik asidlerle yaptığı esterlerdir. Bunlardan homatropin, yapısı bakımından atropin'e en fazla benzeyen türevdir; tropin'in mandelik asidle yaptığı esterdir. Bazıları kuvaterner amin haline sokulmuştur; bundan sonraki gruba girerler.

Tersiyer amin yapısında olmaları nedeniyle göze damlatıldıklarında göz içine çabuk nüfuz ederler. SSS'ne de girebilirler. Parasempatolitik etkinlikleri atropininkine göre zayıftır.

Bu ilaçlardan **homatropin, ökatropin, siklopentolat** ve **tropikamid** sadece oftalmik solüsyon şeklinde lokal kullanılır. Atropin'e göre üstünlükleri, midriyatik ve siklopleji etkilerinin çabuk başlaması ve kısa sürmesidir. Gözü tahriş etmezler. Göze damlatıldıklarında genellikle yarım saat sonra etkileri maksimuma erişir ve en fazla 24 saat kadar sürer. Tropikamid bunlar içinde en kısa etkili olanıdır; yaptığı midriyazis 20 dakika içinde maksimuma erişir ve 6-12 saat kadar sürer. %0.5'lik solüsyonu siklopleji yapmaksızın sadece midriyazis oluşturur. Bu ilaçların hepsinin etkinliği atropin'inkinden zayıf olduğu için, göze pilokarpin veya fizostigmin solüsyonu damlatmak suretiyle etkileri kolayca ortadan kaldırılabilir.

Sentetik analoglardan **disiklomin** (disikloverin), **oksifensiklimin, piperidolat,** ve **adifenin**, ağızdan veya parenteral, genel antispazmodik olarak kullanılır; **oksibutinin, flavoksat, propiverin ve tolterodin, üriner sistem** (mesane ve uretra) **antispazmodiği** olarak kullanılır. Tolterodin, mesane düz kasları üzerinde oldukça seçici etki gösterir. Göze uygulanmazlar. Adifenin, disiklomin ve flavoksat'ın belirgin **papaverin-benzeri** etkisi vardır ve esas olarak bu son etki nedeniyle antispazmodik özellik gösterirler.

Bu gruptaki ilaçlardan sistemik kullanılanların oral dozlamları ve oftalmik solüsyon halinde kullanılanların konsantrasyonları Tablo 72.1' de gösterilmiştir.

3. KUVATERNER AMİN TÜREVLERİ

Atropin ve skopolamin'in veya bundan önceki gruptaki sentetik tersiyer amin türevi iv ile benzerlerinin kuvaternerizasyonu ilaçlar ile benzerlerinin kuvaternerizasyonu suretiyle elde edilen yarı-sentetik veya sentetik ilaçlardır. Vücut sıvılarında tamamiyle iyonize olmuş durumda bulunurlar. Bundan önceki iki grupta bulunan ilaçlardan **başlıca farkları** şunlardır:

(i) SSS'ne giremezler. Bu nedenle atropin ve diğer tersiyer amin türevi ilaçların santral yan tesirlerini oluşturmazlar. SSS'de anti-muskarinik etki elde etmek istendiğinde kuvaterner amin türevleri kullanılmamalıdırlar. (ii) muskarinik reseptörlerden başka, sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki nikotinik reseptörleri de bloke ederler. Sonuncu etkileri atropininkinden daha fazla olmakla beraber gangliyon blokörü ilaçlarınkine göre zayıftır, gangliyonlardaki impuls aşırımını kısmen bloke ederler. Bu etkileri nedeniyle postüral hipotansiyon, idrar retansiyonu ve erkeklerde impotens gibi gangliyon bloke edici ilaçlara özgü yan tesirler oluştururlar. Yüksek dozda nöromüsküler blok oluşturabilirler; çizgili kaslarda gevşeme ve solunum felci yapabilirler. Nöromüsküler kavşakta kompetisyon suretiyle (kürar-benzeri) blok yaparlar, depolarizasyon oluşturmazlar. (iii) Mide-barsak kanalından düşük oranda (%10-25) absorbe edilirler; absorpsiyon oranları bireysel değişkenlik gösterir. Bu yoldan verildiklerinde etkinlikleri fazla değildir. Parenteral yoldan verildiklerinde ise güçlü etkinlik gösterebilirler. Fakat, peptik ülser tedavisinde olduğu gibi, uzun süre kullanılmaları gerektiğinde tercihen ağız yolundan kullanılırlar. Parenteral dozları, oral dozlarının 1/4'ü kadardır. Etki süreleri, diğer parasempatolitik ilaçlarınkinden genellikle daha uzundur.

TABLO 72.1

Belladon alkaloidlerinin sentetik analoğu (tersiyer amin türevi) parasempatolitik ilaçlardan sistemik olarak kullanılanların mutad günlük erişkin dozları ile veriliş yolları ve gözde lokal (oftalmik) kullanılanların konsantrasyonları

Sistemik kullanılanlar[1]		Gözde lokal[1] olarak kullanılanlar[2]	
Adı	Günlük mutad dozu	Adı	Solüsyonun konsantrasyonu
Oksibutinin hkl	5 mgx3-4, p.o.	Homatropin hidrobromür	% 2-5
Flavoksat hkl	200 mgx3, p.o.	Ökatropin hkl	% 2-5
Tolterodin tartrat	1-2 mg x 2, p.o.	Siklopentolat hkl	% 1-2
Propiverin hkl	15 mg x 2-3, p.o.	Tropikamid	% 0.5-1
Disiklomin hkl	10-20 mg x 3, p.o.		
Adifenin hkl	75-150 mgx3, p.o.		
Oksifensiklimin hkl	5-10 mgx2, p.o.		
Piperidolat hkl	50 mgx3, p.o.		
Psödoatropin-benzilat hkl	0.25-0.5 mgx3-4, p.o.		

1. Bazılarının süpozituvar şekilleri de vardır; rektal olarak kullanılabilirler.
2. En uzun etki süreli olan homatropin hbr'nin etkisi 24 saate kadar devam eder, en kısa etkili olan tropikamidinki 6-12 saat sürer.

TABLO 72.2

Kuvaterner amin türevi parasempatolitik ilaçlar ve mutad günlük erişkin dozları ve kullanılış yolları[1]

İlaç	Dos
Hyosin butilbromür	20 mg x 4, p.o. 20 mg x 2-3 i.m./i.v.
Fenpiverinium bromür	0.1 mg x 1-4, p.o. 0.04-0.1 mg x 3, i.m./i.v.
Propantelin bromür	15 mg x 3 + 30 mg yatarken, p.o.
Heksosiklium mezilat	25 mg x 4, p.o.
Oksifenonium bromür	5-10 mg x 4, p.o.
Pipenzolat bromür	5 mg x 3 + 5-10 mg yatarken, p.o.
Tropenzilin bromür	30-60 mg x 3, p.o. 10-30 mg/gün, i.m. 10-20 mg/gün, i.v.
Klidinium bromür	2.5-5 mg x 4, p.o.
Valetamat bromür	10-20 mg x 1-3, rektal 8 mg x 1-2, i.m.

1. Bazılarının süpozituvar şekilleri de vardır ve rektal uygulanabilirler.

Bu gruptaki ilaçlardan **hyosin butilbromür, metskopolamin** ve **atropin metilnitrat** beladon alkaloidlerinin kuvaternerizasyonu ile elde edilen semisentetik maddelerdir. Diğerleri sentetik birleşiklerdir. **Homatropin metilbromür** bundan önceki gruptaki homatropinin kuvaternerizasyonu suretiyle elde edilir.

Söz konusu ilaçların üçüne aşağıda değinilmiştir ve bunlarla birlikte diğer bazılarının oral dozları Tablo 72.2'de gösterilmiştir. Bu ilaçlar arasında kalitatif yönden bir fark yoktur, sadece kantitatif yönden (doz yönünden) fark gösterirler.

Hyosin butilbromür (N-butilskopolamin bromür): Skopolamin'in kuvaterner amin türevidir. Ağız yolundan alındığında çok az absorbe edilir; gönüllü insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada % 10 oranında absorbe edildiği ve verilen dozun % 90'ının feçeste kaldığı saptanmıştır. Bu nedenle parenteral yoldan kullanılması tercih edilir. Etki süresi atropin ve skopolamin'inkinden daha kısadır. Antispazmodik olarak gastrointestinal kanalın spazm ve hipermotilite durumlarında, bilyer ve renal koliklerde kullanılır. Uterus düz kasını da gevşetebilir. Doğumun birinci döneminde uterusun alt segmentinin spazmını gidermek için ve spastik fonksiyonel dismenorede kullanılabilir. Doğumdan sonra kullanıldığında uterusu gevşeterek plasentanın elle çıkarılmasını kolaylaştırır.

Ağız yolundan 20 mg dozunda günde 4 kez (yemeklerden önce ve yatarken) verilir. Aynı dozda i.m. veya i.v. injekte edilebilir; bu doz günde 2 veya 3 kez tekrarlanabilir. Bu ilaç 7.5-10 mg dozunda süpozituvar şeklinde de uygulanabilir.

Propantelin: Propantelin'in antimuskarinik etkisine göre gangliyon blokajına bağlı yan tesirleri zayıftır. Eliminasyonu yavaştır, etkisi 6 saat kadar sürer. Gastrointestinal kanalda tonus ve motiliteyi güçlü bir şekilde inhibe eder; midenin asid salgısı üzerindeki inhibitör etkisi de oldukça güçlüdür. Yüksek dozda verildiğinde nöromüsküler blok yapabilir. Mutad dozu ağızdan günde 3 kez yemekten bir saat önce 15 mg'dır, ayrıca bu dozun iki katı yatarken verilir. Doz günde 4 kez 60 mg'a kadar artırılabilir. Enurezis nokturna'ya karşı yatarken tek doz halinde 15-30 mg verilebilir. Nörojenik mesanenin tedavisinde de kullanılır.

Fenpiverinium bromür: Kitlesine göre etki gücü yüksektir ve atropininkine eşit derecededir. Tek başına değil, papaverin-benzeri bir antispazmodik olan **pitofenon hidroklorür** ve bir analjezik olan dipiron ile **kombine müstahzar şeklinde** kullanılır (Baralgin gibi). Ağızdan veya rektal yoldan günde erişkinlere 1-4 kez 0.1 mg dozunda verilir. Parenteral şekli i.m. 0.04-0.1 mg dozundan injekte edilir. 5 ml'lik ampulu dakikada 1 ml'yi aşmayan bir hızda yavaş olarak i.v. injekte edilebilirse de içindeki dipirondan dolayı i.v. injeksiyonu seyrek de olsa kardiyovasküler kolapsa neden olabildiğinden, ampul 1 g'dan fazla dipiron içeriyorsa bu yoldan verilmesi tavsiye edilmez. Parenteral veriliş, gerekirse 6-8 saat sonra tekrar edilebilir.

Tropenzilin bromür: Metoksitropin'in esteridir. Hyosin N-butilbromür gibi gastrointestinal kanalın motilite ve tonusunu azaltır; dış salgı bezlerini fazla etkilemez. Antispasmodik olarak kullanılır. Ağızdan günde 2-3 kez 30-60 mg dozunda kullanılır. Süpozituvar şekli de vardır. Parenteral dozu 10-20 mg'dır;s.k. veya i.m. verilir.

Diğer kuvaterner amin türevi parasempatolitik ilaçlar : Bunlar arasında **heksosiklium mezilat, oksifenoni-**

um bromür, pipenzolat bromür, kildinium bromür, valetamat bromür, metskopolamin bromür, metilatropin nitrat, glikopirolat (glikopironium) bromür, izopropamid iyodür ve difemanil mezilat bulunur. Türkiye'de pazarlanmış olan ilk dördünün günlük dozları ve veriliş yolları Tablo 72.2'de gösterilmiştir.

İpratropium bromür: Aerosol inhalasyonu şeklinde alt solunum yoluna lokal uygulanarak astma ve diğer kronik obstruktif akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılır. **Oksitropium bromür** de aynî indikasyonda aynı şekilde kullanılır (bak. 52. Konu).

Glikopirolat hidrobromür: Gravimetrik etki gücü yüksek, **tükrük salgısını inhibe edici etkinliği** atropininkinden fazla, fakat taşikardi yapıcı etkinliği daha düşüktür. Bu neden atropin kadar taşikardi yapmaksızın üst solunum yolu mukoza salgılarını ve tükrük salgılanmasını güçlü şekilde inhibe eder. Parenteral (i.v) uygulanır. Preanestezik medikasyonda tercih edilir. Ayrıca depolarizasyonsuz blok yapan kas gevşetici ilaçların etkisini ameliyattan sonra ortadan kaldırmak için neostigmin yanında kullanılır.

Pirenzepin dihidroklorür

Muskarinik reseptörlerin esas olarak nöronlar üzerinde bulunan M_1 alt-tipini selektif olarak bloke eder. Trisiklik bir bileşiktir. Trisiklik antidepresan ilaçların aksine fazla lipofilik değildir ve beyine pek giremez.

Uygulama yönünden önemli olan niteliği, **gastroselektif** oluşudur. Şöyle ki, diğer parasempatolitik ilaçların aksine M_2 ve M_3 reseptörlere etkinliği düşük olduğundan, diğer muskarinik yapıları fazla bloke etmeksizin mide paryetal hücrelerinden asid salgılanmasını belirgin derecede inhibe eder. Artık ilaç olarak kullanılmamaktadır.

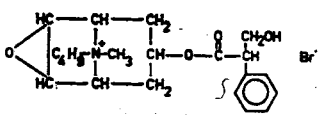
Parasempatolitik İlaçların Yan tesirleri ve Kontrindikasyonları

Parasempatolitik ilaçlar, etkilerinin çeşitliliği nedeniyle belirli bir indikasyonda kullanılırlarken fazla sayıda yan tesir meydana getirirler. Bu yan tesirler, antimuskarinik etkinliklerinin ayrılmaz bir parçasını oluştururlar ve yukarıda ayrıntılı olarak belirtilmişlerdir. Bazı parasempatolitik ilaçların belirli bir organı spesifik olarak etkiledikleri ve bu nedenle yan tesirlerinin olmadığı şeklindeki iddialar tutarlı değildir. Ancak, bazıları özellikle düz kaslar üzerinde daha etkin olabilirler; fakat düz kaslı yapılar arasında pek seçicilik göstermezler. Peptik ülser tedavisinde, mide bezlerinin ilaç etkisine karşı dirençliliği nedeniyle, hastanın dayanabileceği maksimal dozda kullanılmaları gerekir; bu durumda daha duyarlı yapıların hepsi etkileneceği için fazla yan tesir oluşur. Bu, etkin tedavinin kaçınılmaz bir sonucudur. Yan tesirlerin sakıncasını önlemek için günlük doz dağılımını geceye kaydırmak yoluna gidilebilir ve hastaya günlük dozun 1/3'ünü veya yarısını gündüz ve kalan kısmını gece yatarken alması tavsiye edilebilir.

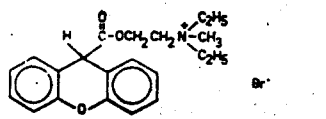
Dar-açılı glokom bulunan hastalarda bu ilaçların göze lokal uygulanması veya sistemik verilişi gözici basıncı yükseltir; glokom krizi denilen ve gözde ağrı ve görme bozukluğu ile kendini gösteren ve düzeltilmediği takdirde kısa zamada körlükle sonuçlanabilen komplikasyona neden olabilir. Bu durum göze miyotik ilaç damlatılarak düzeltilebilir; bazen iris'e cerrahi girişimde bulunmak gerekebilir. Açık- açılı glokom bulunan hastalarda parasempatolitikler kontrindike değildirler. Bu son durumda gözici basıncında atropin tarafından oluşturulan yükselmenin nedeni, iridokorneal açının daralması değildir, ön odacıktan Schlemm kanalına dökülen aköz hümorün içinden geçtiği trabeküler aralıkların siklopleji ye bağlı olarak daraltılmasıdır.

Prostat hipertofisi olan hastalarda varolan miksiyon güçlüğü parasempatolitik ilaçlar tarafından artırılır ve idrar retansiyonu gelişebilir.

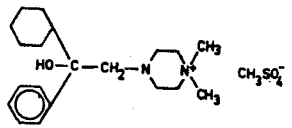
Bu ilaçlar barsak ve mide atonisi, tıkanması, ileus, organik pilor stenozu ağır ülseratif kolit ve özofagus akalazia'sı olgularında kullanılmamalıdırlar. Myastenia gravis'te, antikolinesteraz eşliğinde kullanılmaları hariç kontrindikedirler. Böbrek ya da karaciğer yetmezliği



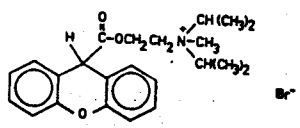
Hyosin-N-butil bromür



Metantelin bromür



Heksosikliyum metilsülfat



Propantelin bromür

Şekil 72.2. Kuvaterner amin türevi bazı parasempatolitik ilaçların kimyasal yapıları

olanlarda, hipertiroidizm, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, taşikardi ve aritmisi olanlarda hastanın durumunu kötüleştirebilirler. Onlarda ve yaşlılarda ihtiyatlı kullanılmalıdırlar.

Sıcak ortamda (ateşçiler gibi) veya güneş altında çalışan kişilerde, terlemeyi ortadan kaldırmaları nedeniyle, belirgin hipertermi ve sıcak çarpmasına neden olabilirler. Mesleği nedeniyle böyle bir durumun söz konusu olabildiği kişilere parasempatolitik ilaç vermekten mümkün olduğu kadar sakınmak gerekir. Bu ilaçları alan hastalar, yukarıda sayılan koşullarda olmasalar bile sıcak ortamda sıcaktan fazla bunalırlar ve bayılabilirler. Ateşli hastalarda da aynı nedenle kontrindikedirler.

PAPAVERİN- BENZERİ ANTİSPAZMODİK İLAÇLAR

Papaverin, düz kaslı yapıları direkt etkisi ile gevşeten müskülotrop tipte bir antispazmodik ilaçtır. İlaçların belirli bir reseptörü etkilemeksizin oluşturdukları düz kas gevşetici etkiye farmakolojide **papaverin- benzeri etki** denilir. Papaverin ve papaverin-benzeri ilaçlar tüm düz kaslı yapıları (damar, mide-barsak kanalı, safra yolları, jenitoüriner sistem, bronşlar ve gözdeki silyer kaslar gibi) gevşetirler. Antimuskarinik etki göstermezler.

Düz kaslı yapılar spazm halinde ise gevşetici etkileri daha belirgin olur. Bu tür ilaçlar, parasempatolitik ilaçların parasempatik innervasyona sahip yapılarda bu sistemin tonusunu suprese etmek suretiyle yaptıkları antispazmodik etkiyi aditif etkileşme sonucu artırırlar. Onun için gastrointestinal ve jenitoüriner sistem hastalıklarında parasempatolitik ilaçlarla birlikte veya kombine müstahzar halinde kullanırlar. Papaverin'in farmakolojik özelliklerine 39. Konuda değinilmiştir.

Parasempatolitik ilaçlarla birlikte kullanılan paraverin-benzeri antispazmodik ilaçlar ve günlük dozları aşağıda gösterilmiştir:

İlaç[1]	Günlük doz
Papaverin hkl	80-160 mg x 3-4, p.o.
	30-60 mg x 1-3, i.m., i.v. infüzyon
Mebeverin hkl (Duspatalin)	135 mg x 3, p.o.
	27 - 150 mg i,v., i.m.
Pinaveryum bromür (Dicetel)	50 mg x 3, p.o.
Pitofenon hkl (Baralgin'in papaverin-benzeri öğesi)	5-10 mg x 3-4, p. o.,i.m., yavaş i.v., rektal
Trimebutin maleat (Debridat)	100-200 mg x 3, p.o.
Alverin sitrat (Meteospasmyl)	60-120 mg x 1-3, p.o.
Etaverin hkl	140 - 200 mg x 3, p.o., rektal
Kamilofin dihkl (Avacan)	50-100 mg x 2-3, p.o.
Moksaverin hkl (Eupaverin)	27 - 54 mg, 2-3, p.o.
Nane yağı	0.2-0.4 mlx3 p.o.

1. Kamilofin, etaverin ve moksaverin hariç diğerlerinin yanlarında yazılı müstahzarları Türkiye'de vardır. Alverin'in simetikon ile kombine müstahzarı (Meteospasmyl) vardır.

Parasempatolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Parasempatolitik ilaçların kullanılış yerleri aşağıda açıklanmıştır.

Peptik ülser : Parasempatolitik ilaçlarla mide suyundaki asid konsantrasyonunun düşürülmesi ve mide motilitesinin azaltılması peptik ülserin gelişmesini engeller ve ağrıyı ortadan kaldırır. Ancak asid salgısını daha güçlü bir şekilde azaltan ve yan tesirleri parasempatolitik ilaçlar kadar rahatsız edici olmayan **histamin H_2-reseptör blokörü ilaçlar ve özellikle proton pompası inhibitörü ilaçlar** parasempatolitik ilaçların peptik ülser tedavisindeki yerini almışlardır (bak. 86. ve 95. Konular).

Bu ilaçlar antasid ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında, onların midede daha uzun süre kalmasını ve daha fazla nötralizasyon yapmasını sağlarlarsa da bu yararlı etki besinin de midede uzun süre kalması ve asid salgısını stimüle etmesi nedeniyle önemini kaybeder. Pilorik tıkanma bulunan olgularda kullanılmamalıdırlar.

Gastrointestinal sistemin spasm ve hipermotilite halleri: Barsağın infeksiyonlarında ve bazı organik hastalıklarında oluşan **diyare ve karın krampını** giderebilirler. Shigella, Salmonella ve diğer mikrobik etkenlere bağlı gastroenterit gibi ülkemizde sık görülen durumlarda antidiyareik ilaç kullanılması mukoza invasyonuna ve hastalığın uzamasına neden olduğundan, bu ilaçlar tavsiye edilmezler. Ayrıca, ağır dizanteri olgularında kramp ve ishal üzerindeki etkinlikleri özellikle ağız yolundan alındıklarında önemsizdir; parenteral yoldan etkili olabilirler. Spastik konstipasyona karşı etkinlikleri tartışmalıdır. **Ülseratif kolit**te, irritabl kolon sendromunda ve divertiküler hastalıkta kolonun motilitesini azalttıkları için semptomatik düzelme sağlayabilirler. Papaverin-benzeri etki yapanlar, pilorospazm ve kardia spazmını gevşetebilirler. Morfin ve diğer narkotik analjeziklerin yaptığı spastik kabızlığa karşı kullanılabilirler.

Papaverin-benzeri etkinlik gösterenler bilyer koliklere karşı aspirin-benzeri bir analjezik bir ilaçla (morfin kontrindikedir), örneğin dipironla birlikte yararlı olabilirler.

Bazı sempatolitik antihipertansif ilaçları yüksek dozda alanlarda bir yan tesir olarak oluşan diyareye karşı ve katartik müshil alan hastalarda karın kramplarını önlemek için bu ilaçlarla birlikte ağızdan atropin verilebilir. Myastenia tedavisinde kullanılan neostigmin ve diğer antikolinesterazlar gastrointestinal yan tesir yaptığı takdirde onlarla birlikte parasempatolitik bir ilaç verilebilir.

Gastrointestinal kanalın **radyolojik ve endoskopik incelenmesi**nde görülen anormal durumların fonksiyonel mi veya organik bozukluğa mı bağlı olduğunu ortaya koymak için atropin veya diğer ilaçlar kullanılabilir. Fonksiyonel bozukluklar (spazma bağlı daralma gibi)

ilaçtan sonra kaybolabilir. Bu indikasyonda disiklomin injeksiyonu tercih edilir.

Diğer düz kaslı yapıların gevşetilmesi: Parasempatolitik ilaçlar renal koliğe karşı antiinflamatuvar analjezik bir ilaçla birlikte injeksiyon suretiyle kullanılırlar. Ağrının geçmesi esas olarak analjezik ilaca bağlıdır; antispazmodiklerin tek başına renal koliği geçirmesi şüphelidir. Dismenoreye karşı kullanılabilirler.

Sistit olgularmda sık miksiyon yapma gereksinmesini ve tenezmusu ortadan kaldırırlar; mesanenin idrar tutma kapasitesini artırırlar. Enurezis nokturna'ya karşı, yatarken ağızdan tek doz şeklinde alınabilirler. **Nörojenik mesane** olgularında bozukluk **idrar tutamama veya depolayamama** (inkontinens) şeklindeyse ya da **detrusor-sfinkter dissinerjisi**nin ve buna bağlı stabil olmayan detrusor kasılmalarının yol açtığı **sık miksiyon** yapma şeklinde ise, mesanenin kapasitesini artırmak ve inkontinensi veya miksiyon sıklığını azaltmak için kullanılırlar. Şiddetli işeme isteği ve istenç-dışı idrar kaçırma ile kendini gösteren ve nörolojik bozuluklara veya lokal mesane irritasyonuna eşlik eden **sıkışma inkotinensi**nde (urge incontinence) ve mesanenin aşırı tepkili olduğu diğer durumlarda da parasempatolitikler, mesanenin kapasitesini artırmaları nedeniyle etkilidirler. Bu sayılan durumlarda **flavoksat, oksibutinin, propiverin ve tolterodin** gibi mesaneye, az veya çok selektif etki yapan parasempatolitikler tercih edilir. **Stres inkontinensi**ne (fiziksel efor veya öksürme, hapşırma ve kahkaha esnasında idrar kaçırma gibi) karşı ise parasempatolitik ilaçlar değil, mesane çıkışını büzen psödoefedrin gibi **alfa-adrenerjik agonist ilaçlar** (bak. 73. Konu) veya imipramin ve benzeri trisiklik antidepresanlar kullanılır. Parasempatolitik ilaçlar, ürolojide, ayrıca, **düşük-kapasiteli mesane olgularında** nörojenik nitelikte bir disfonksiyon bulunup bulunmadığını belirlemek için ayırıcı tanı amacıyla da kullanılırlar. Katetere bağlı mesane spazmını azaltırlar. İmipamin ve benzeri trisiklik antidepresanlar, parasempatolitik etkileri nedeniyle çocuklarda gece işemesine karşı kullanılabilir; ayrıca sıkışma inkontinensine karşı da etkilidirler.

Dış salgı bezlerine etkileri için kullanılmaları: Pankreas dış salgısı üzerinde direkt bir azaltıcı etkileri yoktur, sadece indirekt olarak bu organın salgısını azaltabilirler. Mide asid salgısının azalması, mide içeriğinin duodenumda daha az sekretin salgılatmasına ve pankreası daha hafif uyarmasına neden olur. Bundan dolayı atropin ve benzerleri akut pankreatit tedavisinde kullanılabilirler. Bu durumda en etkili yaklaşım nazogastrik kateterle mide içeriğinin dışarı emilmesidir; parasempatolitik ilaçların yararı şüphelidir.

Hiperhidroz'a karşı kullanılabilirler: Diş hekimliğinde ağız içindeki girişimlerden önce salya salgısını azaltmak için ağızdan atropin verilebilir.

Oftalmolojide kullanılış: Göz-dibi (fundus) muayenelerinde pupilla'yı genişletmek için kısa etki süreli parasempatolitik ilaç solüsyonları göze uygulanabilirler (bak. Tablo 72.1) Fakat bu amaçla daha güçlü midriyazis yapan ve siklopleji oluşturmayan sempatomimetik ilaç solüsyonları tercih edilir (bak.73.Konu). **Lensin refraksiyon hatalarının ölçülmesi** sırasında akomodasyonun neden olacağı yanlışlığı ortadan kaldırmak için parasempatolitik ilaç solüsyonları göze damlatılarak sikloplejı yapılır. Bu son amaçla sempatomimetik ilaçlar kullanılamazlar.

Midriyatik ilaçlar uveit, iridosiklit ve keratitte, iris'in lens ve korneaya yapışmasını önlemek için kullanırlar.

Parasempatolitik ilaçlar, dar-açılı glokom olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdırlar.

Preanestezik medikasyon: Anestezinin ve cerrahi girişimin yapacağı komplikasyonları önlemek, hastanın anksiyetesini ve huzursuzluğunu gidermek ve indüksiyonu kolaylaştırmak için anestezi yapmadan önce anksiyolitik hipnosedatif ilaçlarla birlikte atropin veya benzeri ilaçlar injekte edilir. Böylece anestezi esnasında solunum yollarında salgı birikmesi ve bronşların tıkanması önlenilir. Boğazda biriken salgının larenksi tahriş ederek larengospazm oluşturması tehlikesi ortadan kaldırılır. Parasempatolitik ilaçlar larenks kaslarını -direkt etki ile gevşetemezler; bunlar çizgili kaslardır süksinilkolin ve diğer nöromüsküler bloke ediciler tarafından gevşetilirler. Preanestezik medikasyona ayrıntılı olarak 55. Konuda değinilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar: Atropin, kalp üzerindeki vagal inhibitör etkinliğin aşırı derece arttığı durumlarda gelişen bradikardi ve A-V bloku gidermek için kullanılır. Akut myokard infarktusunun başlangıç döneminde gelişen ve hipotansiyona yol açan bradikardiyi düzeltebilir. Öte yandan bu durumda kalbin hızlanması iskemiyi artıracağı için tehlikeli olabilir. Bu nedenle olguların durumunun atropin verilmeden önce iyi değerlendirilmesi gerekir.

A-V blok vagal stimülasyona bağlı ise atropin bunu düzeltebilir.Atropin'in ventriküldeki ektopik odaklara etkisi yoktur; ancak bu odaklar, sinüs düğümünden yeterli sıklıkta impuls gelmemesi nedeniyle etkinlik kazanmışlarsa atropin bu tür vetriküler aritmileri düzeltebilir. Hiperaktif karotis sinus refleksine bağlı kalp bloku, kalp durması ve bunun sonucu oluşan senkop, atropin ile tedavi edilebilir.

Parasempatomimetik ve antikolinesteraz ilaç veya maddelerle zehirlenmeler: Parasempatomimetik ve antikolinesteraz ilaçlarla zehirlenmelerde ve bazı mantarlara bağlı zehirlenmelerde en önemli antidot atropindir (bak. 71. Konu.). Myastenia'lı hastalarda kullanılan antikolinesteraz ilaçların muskarinik yan tesirleni önlemek için, bu ilaçlarla birlikte atropin kullanmak gerekebilir.

Santral etkileri için kullanılmaları: Atropin ve benzeri tersiyer amin türevleri **Parkinson hastalığı**na karşı kullanılırlar (bak. 69. Konu). Ayrıca nöroleptik ilaçların sık görülen yan tesirleri olan ekstrapiramidal bozuklukları düzeltmek için onlarla birlikte kullanılırlar (bak. 62. Konu).

Skopolamin, 0.1-0.2 mg gibi çoğu kez ağız kuruluğu bile yapmayan ufak dozlarda ağızdan veya flaster şeklinde **taşıt tutmasını** önlemek için kullanılır. Taşıta binmeden ve en geç yarım saat önce uygulanmalı ve 3-4 saatte bir tekrarlanmalıdır. Bulantı ve kusma başladıktan sonra kullanıldığında etkinliği yok denecek kadar azdır. Flaster şeklinin etkisi uzun olduğundan tekrarlamaya genellikle gerek kalmaz; seyahat bittikten sonra flaster çıkartılıp atılır. Skopolamin, **Meniere hastalığına** karşı da kullanılabilir.

MÜSTAHZAR ORNEKLERİ

1. BELLADON ALKALOİDLERİ MÜSTAHZARLARI

a) Atropin sülfat (AS) müstahzarları:

- Atropin Ampul (Biofarma ve Drogsan): 0.25 mg/ml'lik, 0.5 mg/1 ml'lik ve 1 mg/1 ml'lik ampuller. 10 Ampul/kutu.
- Midrisol (Abdi İbrahim): %0.5'lik ve %1lik oftalmik solüsyon (göz damlası). 5 ml/şişe (ikisi de).

b) Skopolamin hidrobromür (SH) müstahzarları:

- Antinozan (Atabay): 0.15 mg SH, 15 mg efedrin hkl ve 10 mg fenobarbital içeren tablet. 10 Tablet/ kutu (üretilmiyor).
- Scopoderm TTS (Novartis): 1.5 mg skopolamin içeren transdermal terapötik sistem (flaster). 2 TTS/kutu (yavaş salıveren 24 saat etkili preparat olduğundan mutad dozun üstünde ilaç içerir) (üretilmiyor).

c) Adifenin hidroklorür müstahzarları:

- Spasmo-Panalgine Supp. (Atabay): 25 mg adifenin hkl, 125 mg asetaminofen ve 30 mg allobarbital içeren süpozituvar. 10 Süpozituvar/kutu.

2. BELLADON ALKALOİDLERİNİN SENTETİK ANALOGLARININ MÜSTAHZARLARI

a) Flavoksat hidroklorür müstahzarları:

- Urispas (Fako): 200 mg'lik draje: 30 ve 100 draje/kutu.

b) Tolterodin tartrat müstahzarları:

- Detrusitol Tablet 1mg ve 2 mg (Pharmacia): 1 mg'lik ve 2 mg'lik tabletler. 28 ve 56 Tablet/kutu (ikisi de).

c) Oksibutinin hidroklorür müstahzarları:

- Üropan Tablet ve Şurup (Koçak): 5 mg'lık tablet ve 5 ml'de 5 mg ilaç içeren şurup. 100 tablet/kutu ve 100 ml/şişe.

d) Siklopentolat hidroklorür müstahzarları:

- Sikloplejin %1 (Abdi İbrahim): %1lik oftalmik solüsyon (göz damlası). 5ml/şişe.

3. KUVATERNER AMİN TÜREVİ PARASEMPATOLİTİK MÜSTAHZARLARI

a) Hyosin butilbromür (HB) müstahzarları:

- Buscopan Draje (Eczacıbaşı): 10mg'lik draje, 20 veya 50 Draje / kutu.
- Buscopan Likit (Eczacıbaşı): 10 ml'lik kaşıkta 10 mg HB içeren oral solüsyon. 100ml/şişe.
- Buscopan Ampul (Eczacıbaşı): 20 mg/1 ml'lik ampul. 6 Ampul /kutu.
- Buskas Kompoze Draje (Fako): 10mg HB ve 250 mg dipiron içeren draje. 20 Draje/kutu.
- Buscopan Compositum Draje (Eczacıbaşı): 10 mg HB ve 250 mg dipiron içeren draje. 20 Draje/kutu.
- Spazmol Plus Draje (Deva): 10 mg HB ve 500 mg asetaminofen içeren draje. 20 Draje/kutu ve 3 Ampul/kutu.

Anksiyolitik ilaç içeren benzer müstahzarlar:

- Tranko-Buskas (Fako) : 10 mg HB ve 10 mg medazepam içeren draje. 10 veya 40 Draje/kutu.

b) Fenpiverinium bromür (FB) müstahzarları:

- Baralgin-M Tablet (PharmaGen) : 0.1 mg FB, 5 mg pitofenon hkl ve 500 mg dipiron içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Baralgin-M Damla (PharmaGen) : Ml'de (20 damlada) 0.1 mg FB, 5 mg pitofenon hkl ve 500 mg dipiron içeren oral solüsyon. 10 ml/şişe.
- Baraljin-M Ampul (PharmaGen) : 0.1 mg FB, 10 mg pitofenon ve 2.5 g dipiron içeren 5 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu (i.m. veya yavaş i.v.-dakikada 1 ml- injeksiyon)
- Baralgin-M Süpozituar (PharmaGen) : 0.1 mg FB, 10 mg pitofenon hkl ve 1 g dipiron içeren süpozituvar. 5 Süpozituvar/kutu.

c) Kildinium bromür (KB) müstahzarları:

- Librax (Roche) : 2.5 mg KB ve 5 mg klordiazepoksid içeren tablet. 40 Tablet/kutu.

d) Propantelin bromür Müstahzarları:

- Bantinova (Searle/A. Raif) : 15 mg'lık draje. 40 Draje/kutu.

e) Pipenzolat bromür (PB) müstahzarları :

- Piptalin Pediatrik Damla (Deva) : Ml'de 6 mg PB ve içeren oral solüsyon 15 ml/şişe.

f) Valetamat bromür (VB) müstahzarları :

- Epidosin Draje (Dr. F. Frik) : 10 mg'lık draje. 20 Draje/kutu (üretilmiyor).
- Epidosin Ampul (Dr. F. Frik) : 8 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Epidosin Compositum Draje (Dr. F. Frik) : 10 mg VB ve 325 mg asetaminofen içeren draje. 20 Draje/kutu.

4. PAPAVERİN-BENZERİ ANTİSPAZMODİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

- Bak. Metindeki liste.

5. MAJİSTRAL REÇETE İLE YAPTIRILABİLENLER.

Atropin sülfat (pilül, damla, parenteral solüsyon, oftalmik solüsyon)

Belladon ekstresi (pilül, süpozituvar vb.)

Belladon tentürü (damla).

Homatropin hbr (oftalmik solüsyon)

Skopolamin hbr (pilül, damla, parenteral solüsyon)

73. Konu
SEMPATOMİMETİK İLAÇLAR

Giriş • Sınıflandırma • I. Katekolaminler • Adrenalin • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri • Kullanılışı • Yan Tesirleri, Kontrindikasyonları ve Etkiyi Değiştiren Durumlar • Dipivefrin • Noradrenalin • İzoproterenol (İzoprenalin) • Dopamin • Dobutamin • Diğerleri • II. Sempatomimetik Aminler (Katekolamin-Olmayanlar) • 1. Alfa-Mimetik İlaçlar, 1194 • a) Antihipotansif Olarak Kullanılanlar • b) Dekonjestan Olarak Kullanılanlar • i) Lokal Dekonjestanlar • ii) Sistemik Dekonjestanlar, 1197 • 3. Beta-Mimetik İlaçlar • 3. Amfetaminler • 4. Diğerleri • Sempatomimetik İlaçların Klinik Farmakolojisi • 1. Vazokonstriktör Etkileri için Kullanıldıkları Durumlar • 2. Düz Kas Gevşetici Etkileri için Kullanıldıkları Durumlar • 3. Kalp Üzerindeki Stimülan Etkileri Nedeniyle Kullandıkları Durumlar • 4. Alerjik Hastalıklarda Kullanılışları • 5. Midriyatik Olarak Kullanılışları • 6. Glokom Tedavisinde Kullanılışları • 7. Santral Etkileri İçin Kullanılışları • Müstahzar Örnekleri •

Efektör organları, adrenerjik reseptörleri (adrenoseptörler) üzerinden direkt ve/veya indirekt olarak etkileyen ve **sempatik sinir stimülasyonunun bu organlardaki etkilerini** taklit eden ilaçlardır. Genellikle hem alfa ve hem de beta-adrenerjik reseptörleri aktive ederler; fakat ilaçların bu iki reseptör tipine ve onların alt-tiplerine (α_1 ve α_2, β_1, β_2 ve β_3) ve ayrıca α_1 alttipi reseptörlerin α_{1A}, α_{1B} ve α_{1D} türleri ile α_2 reseptörlerin α_{2A}, α_{2B} ve α_{2C} türlerine karşı afinitesi az veya çok farklı derecededir. Bu son özellik nedeniyle bazı sempatomimetik ilaçlar oldukça selektif etkinlik gösterirler. Bu ilaçların efektör hücre veya organlarda oluşturdukları **etkinin türü ve derecesi** başlıca **iki faktöre bağımlıdır:** i) ilacın α_1, α_2, β_1, β_2 ve β_3 reseptörlere karşı afinitesi ve ii) etkilenen yapının* reseptör bileşimi (reseptör tiplerinin nisbi dansitesi yani sıklığı). Ayrıca ilacın dağılımı (özellikle SSS'ne geçip geçmemesi), biyotransformasyon şekli ve hızı, uptake derecesi gibi **farmakokinetik özellikleri** de etki kalıbını, etki gücünü ve süresini değiştirir.

Kardiyovasküler sistemde baroreseptörler üzerinden oluşan güçlü bir homeostatik kontrol mekanizması etkinlik gösterdiğinden, söz konusu ilaçların bu mekanizmanın aktivasyonuna bağlı refleks etkileri, **primer sempatomimetik kardiyovasküler etkileri**ni değiştirebilir. İlacın **primer** etkisi ile **refleks etkisi** zıt yönde olabilir.

Bu ilaçların tüme yakını **feniletilamin türevidirler**. 3,4-dihidroksifeniletilamin türevleri veya diğer adıyla **katekolaminler** sadece direkt etki gösterirler. Diğerlerinin bir bölümü direkt etki gösterir. Geri kalanlar ise adrenerjik reseptörleri hem **direkt** ve hem de **indirekt** yani **karma bir şekilde** etkilerler; sempatomimetik etkinlikte direkt ve indirekt etki türünün katkı payı ilaçlar arasında değişkenlik gösterir.

Sempatomimetik ilaçların efektör organlardaki direkt ve indirekt etkilerine aracılık eden **adrenerjik reseptörlerin özellikleri**ne, bunlarla ilişkili **transmembranal transdükleme mekanizmaları**na ve bu ilaçların etkisini taklit ettikleri **sempatik sinir stimülasyonunun çeşitli organlardaki etkileri**ne 70. Konuda değinilmiştir. Sempatomimetik ilaçların rasyonel bir şekilde öğrenilebilmesi için önce bu temel bilgilerin öğrenilmiş olması gereklidir.

Direkt ve indirekt etkili ilaçların temel farmakolojik farkları: Sempatomimetik ilaçların indirekt etkisi, efektör kavşaklarda adrenerjik sinir ucuna uptake mekanizmasının yardımıyla girmeleri ve esas olarak oradaki sitoplazmik mobil havuzdan, **bağlı doğal noradrenalin'i salıvermeleri** sonucu oluşur.

İndirekt etkili sempatomimetik ilaçların yaptığı salıverilmenin özellikleri: Tiramin ve benzeri **indirekt etkili sempatomimetik ilaçlarla sinir ucundan noradrenalin salıverilmesi**, sinirsel uyarım sonucu olandan farklı bir mekanizma ile meydana gelir. Bu ilaçlar esas olarak, sitoplazma içinde bulunan ve sinirsel impulslar tarafından etkilenmeyen sitoplazmik mobil havuzdaki noradrenalin'i salıverirler; veziküllerin ekzositozuna neden olmazlar. Adı geçen ilaçlara bağlı salıverilmede, Ca^{2+}'un aracılığına gerek yoktur ve salıverilme ekstraselüler ortamdan Ca^{2+}'un uzaklaştırılması halinde de devam eder. Bu iki değişik etkene bağlı salıverilme olayları arasındaki **diğer farklar aşağıda** belirtilmiştir: (i) **MAO enzimi**nin inhibitör ilaçlar ile inhibisyonu, tiramin tarafından salıverilen noradrenalin miktarını artırır; fakat sinirsel uyarıma bağlı noradrenalin salıverilmesini artırmaz; hatta sözü edilen inhibitör ilaçlar sinir ucunda yalancı mediyatör oluşturmaları nedeniyle noradrenalin salıverilmesini azaltırlar (ii) **Kokain,** lokal anestezi yapmayan düşük konsantrasyonlarda, tiramine bağlı salıverilmeyi s. 1173-4'te açıklandığı şekilde inhibe eder, sinirsel uyarıma bağlı olanı ise artırır. (iii) **Tetrodotoksin ve lokal anestezik ilaçlar**la sinir ucu membranının stabilizasyonu tiramin'in yaptığı noradrenalin salıverilmesine dokunmaz; fakat sinirsel uyarıma bağlı salıverilmeyi önler. (iv) Tiramin'in yaptığı salıverilme ekzositoz suretiyle olmadığından, noradrenalin yanında dopamin β- hidroksilaz salıverilmez. (v) Adrenerjik sinir uçlarında sinirsel stimülasyona bağlı salıverilmeyi modüle eden **otoreseptörleri ve heteroreseptörleri** etkileyen endojen maddeler ya da ilaçlar tiramin'e veya benzeri ilaçlara bağlı noradrenalin salıverilmesini etkilemezler.

* Yapı deyimi burada hücre, doku veya organı ifade etmek üzere özel anlamda kullanılmıştır.

Tiramin ve benzeri ilaçların adrenerjik sinir uçlarından noradrenalini salıvermelerinde, sitoplazma membranındaki taşıyıcıya-bağımlı bir değiş-tokuşlu difüzyon (exchange diffusion) olayı rol oynar. Tiramin ve benzeri ilaçların esas etki yerleri sitoplazmik mobil havuz olmakla beraber, bu ilaçların ikincil olarak vezikül içine geçip orada noradrenalin ile ATP arasındaki bağlanmayı gevşetmeleri ve onun yerine geçerek veziküldeki noradrenalin salıvermeleri mümkündür. Tiramin ve benzeri bazı ilaçlar gerek sitoplazma membranındaki amin pompası ve gerekse vezikül membranındaki pompa tarafından **içeri pompalanabilme özelliğine** sahiptirler.

Sempatomimetik etkinlikteki indirekt etki payı ile orantılı bir ölçüde olmak üzere, deney hayvanlarında kolayca gerçekleştirilen **aşağıdaki deneysel durumlarda indirekt etkili ilacın etkinliği azalır : (i) Kronik sempatik denervasyon:** Bu durumda adrenerjik sinirler ortadan kalkmıştır. Tiramin sempatik denervasyon yapılmış bir efektör yapıyı etkilemez. (ii) Önceden yüksek dozda **rezerpin verilmesi:** Adrenerjik sinir uçlarındaki noradrenalin havuzlarının boşalması (deplesyon) nedeniyle sempatomimetik ilacın indirekt etkisi , boşalma derecesi ile orantılı bir şekilde rezerpin ön-uygulaması ile azaltılır. Rezerpin noradrenalin sentezini inhibe etmez ve yeni sentez edilen noradrenalin veziküldeki ve sitoplazmadaki "mobil havuz" da toplanmakta devam eder. Tam bir boşalma için yüksek dozda rezerpin ile birlikte α-metil-p-tirozin gibi bir noradrenalin sentez inhibitörü verilmelidir. Rezerpinlenmiş bir deney hayvanına i.v. infüzyonla noradrenalin verilirse, sinir uçlarındaki mobil noradrenalin havuzu dolacağından (replesyon) indirekt etkili sempatomimetik ilaçlar yeniden etkili olmaya başlarlar. (iii) **Kokain veya diğer bir uptake blokörünün verilmesi** : İndirekt etki oluşturmak üzere sempatomimetik ilaç moleküllerinin adrenerjik sinir ucuna sokulmaları, sitoplazma membranı üzerindeki amin pompası (membranal noradrenalin transportörü) aracılığı ile olur. Sempatomimetik ilaçlar yapıca noradre-

TABLO 73.1
Sempatomimetik İlaçların sınıflandırılması

I. KATEKOLAMİNLER

Adrenalin, noradrenalin,
İzoproterenol dopamin, dobutamin
Dopamin prekürsörü (levodopa),
Dopamin analogları (ibopamin, propilbutil dopamin, dopeksamin)
Fenoldopam, dipivefrin ve etilnoradrenalin

II. SEMPATOMİMETİK AMİNLER (KATEKOLAMİN-OLMAYANLAR)

1. Alfa-mimetik ilaçlar:

a) Antihipotansif olarak kullanılanlar.

Efedrin, Fenilefrin, Metaraminol, Metoksamin, Hidroksiamfetamin, Etilefrin, Norfenafrin, Oksedrin, Korbadrin (nordefrin), Oktopamin, Heptaminol

b) Dekonjestan olarak kullanılanlar.

i) Lokal dekonjestanlar:

- İmidazolin türevleri: nafazolin (Pivanol), ksilometazolin (Otrivin), tetrahidrozolin (Tyzine), oksimetazolin (İliadin) ve indanazolin (Farial)
- Alifatik aminler : tuaminoheptan (Tuamine), metilheksamin (Forthane) ve propilheksedrin.
- Diğerleri: Fenilefrin, efedrin.

ii) Sistemik dekonjestanlar:

Fenilpropanolamin ve psödoefedrin

2. Beta-mimetik ilaçlar:

a) Bronkodilatör olarak kullanılanlar.

Orsiprenalin (Alupent), terbutalin (Bricanyl), salbutamol (albuterol) (Ventolin), salmeterol, formoterol, fenoterol, karbuterol, protokilol.

b) Vazodilatör olarak kullanılanlar.

Nilidrin (bufenin) (Arlidin), izoksuprin (Duvadilan)

c) Uterus gevşetici (tokolitik) olarak kullanılanlar.

Ritodrin (Pre-par), izoksuprin, salbutamol.

d) Myokard stimülanı olarak kullanılmakta veya denenmekte olanlar.

İbopamin, prenalterol, butopamin, dopeksamin (β-reseptörleri ve bazıları dopaminerjik reseptörleri stimüle ederek kardiyostimülan ve vazodilatör etki yaparlar)

3. SSS'ni stimüle edenler (amfetaminler ve amfetamin-benzerleri)

Amfetamin,dekstroamfetamin, metamfetamin, dietilpropion, mazindol, fentermin, fenetilin, fenmetrazin ve diğerleri.

4.Diğerleri

Tiramin, β-feniletilamin

nalin'e benzediklerinden, bu amin pompası değişik hızda olmak üzere bu ilaç moleküllerini de sinir ucu içine pompalar, Kokain veya amin pompasını inhibe eden diğer ilaçlar, sempatomimetik ilaçların adrenerjik sinir ucunu etkilemelerini ve böylece indirekt etki oluşturmalarını engeller.

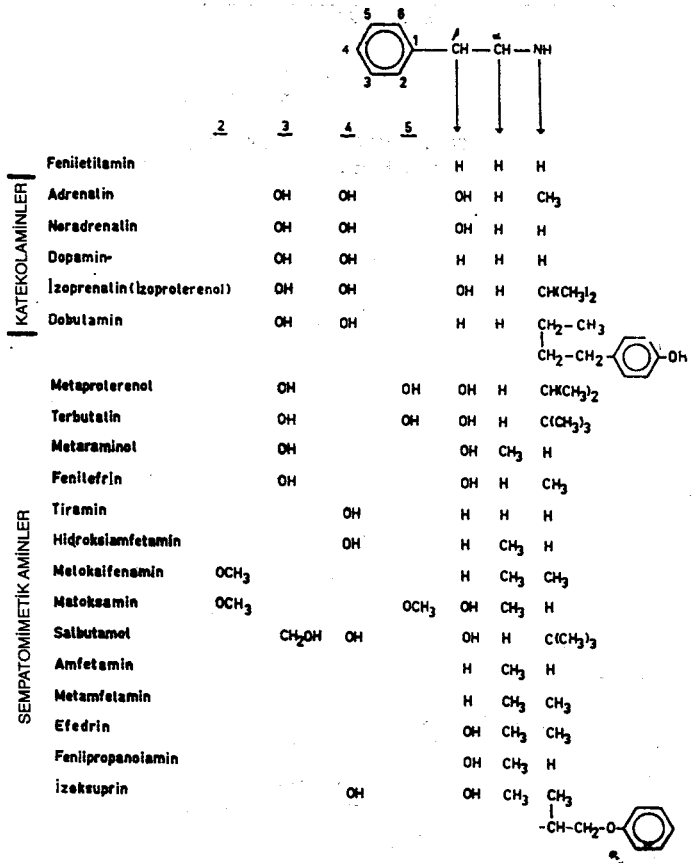
İndirekt etkide endojen noradrenalini salıverme yanında, sinir ucundan kavşak aralığına sızan noradrenalinin re-uptake'inin, noradrenalin transportör molekülüne karşı yarışmak suretiyle ilaç tarafından azaltılması da ikincil bir mekanizma olarak rol oynar.

Sınıflandırma

Sempatomimetik ilaçlar: (i) **katekolaminler** ve (ii) **sempatomimetik aminler (katekolamin-olmayanlar)** diye iki ana bölüme ayrılırlar. Katekolaminler adrenalin, noradrenalin, izoproterenol (izoprenalin), dopamin, dopamin prekürsörü ve dopamin analogları, dobutamin,fenoldopam, dipivefrin ve etilnoradrenalindir. **İkinci bölümde**, farmakokinetik ve farmakolojik profilleri geniş ölçüde değişiklik gösteren çok **sayıda ilaç grupları ve alt-grupları bulunur;** bu bölümdeki ilaçlar alfa-mimetik ve beta-mimetik oluşuna veya SSS'ni stimüle edip etmemesine göre gruplara ayrılırlar. Bu gruplar da klinik kullanılış esas alınarak alt-gruplara ayrılırlar.

Sempatomimetik ilaçların sınıflandırılması Tablo 73.1'de gösterilmiştir.Bu sınıflandırma, konunun toplu halde, sistemli bir şekilde sunulabilmesi için yapılmıştır. Az sayıda bazı ilaçlar birden fazla gruba sokulabilirler; örneğin efedrin hem alfa-mimetik ve hem de beta-mimetik kullanılış olanağına sahip bir ilaçtır; ayrıca SSS'ni de stimüle eder. Antihipotansif olarak kullanılanların bir kısmı, dekonjestan olarak da kullanılabilirler; bunun tersi de geçerlidir. Bronkodilatör veya vazodilatör olarak kullanılan bir ilaç, uterus gevşetici olarak da kullanılabilir.

Sınıflandırma listesinde yazılı ilaçlardan katekolaminler, ikinci bölümdekilerden beta-mimetik ilaçlar, lokal dekonjestanlar ve antihipotansif olarak kullanılanların bir kısmı (fenilefrin, metoksamin, korbadrin ve heptaminol) **direkt etkili** ilaçlardır. Geri kalanlar, bu bağlamda **karma etkilidir**ler.



Şekil 73.1. Feniletilamin iskeleti ve bundan türeyen sempatomimetik ilaçların çeşitli örnekleri.

I. KATEKOLAMİNLER

Bunlar adrenalin, noradrenalin, izoproterenol (izoprenalin), dobutamin, dopamin, dopamin analogları, dipivefrin ve etilnoradrenalindir. Dopamin prekürsörü olan levodopa da bu gruba katılır. Etkileri stereospesifiktir; bir çoğunun l şeklinin periferik yapılar üzerindeki etkinliği, d şekillerininkinden çok daha fazladır. Dopamin ve dopamin benzerleri ufak dozlarda adrenerjik reseptörleri değil, dopaminerjik reseptörleri etkilemeleri nedeniyle diğerlerinden faklıdır; doz yükseltildiğinde diğer ilaçlar gibi adrenerjik reseptörleri de etkilerler.

Adrenalin, noradrenalin ve **izoproterenol** katekolaminlerin ve genelde sempatomimetik ilaçların prototip ilaçlarıdır. Şöyle ki noradrenalin alfa-mimetik etkinlik gösteren, izoproterenol beta-mimetik etkinlik gösteren ve adrenalin hem alfa-mimetik ve hem de beta-mimetik etki kalıbı gösteren ilaçların prototipidir. **Sempatomimetik ilaçların, özellik gösteren bir kaç tanesi dışında, her birini bu üç prototipin temsil ettiği gruplardan birine sokmak pratik olarak mümkündür.** Bu konuyu sunarken adı geçen üç prototip ilacın farmakolojik özellikleri üzerinde daha ayrıntılı bir şekilde durulmuştur.

Noradrenalin ve adrenalin α-adrenerjik reseptörleri güçlü bir şekilde etkilerler; adrenalin bazı yapılardaki α-reseptörler üzerinde, noradrenalininkine oranla daha güçlü etkinlik gösterir. Bu iki madde, α_1-ve α_2-adrenerjik reseptörler arasında ayırım yapmaksızın her iki alt-tipi de aşağı yukarı eşit derecede aktive ederler. İzoproterenol α-reseptörleri (hem β_1 ve hem β_2-alt-tipini) en güçlü şekilde etkileyen katekolamindir. Adrenalin β_1-reseptörler üzerinde, izoproterenol'a oranla daha düşük, fakat noradrenalin'kine eşit veya biraz daha fazla etkinlik gösterir. β_2-reseptörler üzerinde ise adrenalin'in etkinliği noradrenalin'kine göre bir hayli fazladır. β_3 reseptörler üzerinde ise bunun tersi geçerlidir. İzoproterenol'un α-reseptörler üzerindeki etkinliği yok denecek kadar zayıftır. Adı geçen üç katekolamin'in adrenerjik reseptörlerin alt-tipleri üzerindeki etkinlikleri Tablo 73.2'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

ADRENALİN

Vücutta adrenal medullada sentez edilir ve oradan salgılanarak hormon görevi yapar. İstirahat halinde plazma (bazal) konsantrasyonu 0.15 nM (yaklaşık 30 ng/L) dir; stres yaratan durumlarda 0.8 nM (yaklaşık 160 ng/L)'ye kadar çıkabilir. Bu fizyolojik konsantrasyon aralığı içinde, adrenerjik sinir uçlarındaki (presinaptik) β_2 reseptörlerini aktive ederek noradrenalin salıverilmesini artırır ve böylece, hormonal etkisi yanında indirekt sinirsel etki de oluşturabilir. Adrenerjik sinir uçlarında bulunmaz.

Kimyaca, R-1-(3, 4-dihidroksifenil)-2- metilamino etanol'dur. İlaç olarak sentez suretiyle üretilir ve suda çözünen hidroklorür veya asid tartrat tuzu kullanılır. Işıkta bozunduğu için ampulleri ve diğer solüsyonları ışıktan korunmalıdır. Bozunduğu zaman önce adrenokroma dönüşür ve pembe renk alır; daha sonra polimerize olarak kahverengi olur. Sadece renksiz solüsyonları kullanılmalıdır. Katekolaminler içinde en fazla kullanılan ve çok çeşitli etkileri olan bir ilaçtır. Bu etkiler aşağıda ayrıntılı bir şekilde ve diğer iki katekolamin (noradrenalin ve izoproterenol) ile karşılaştırmalı olarak belirtilmiştir.

Farmakokinetik Özellikleri : Adrenalin ağız yolundan kullanılmaz. Barsak çeperinde ve karaciğerde bulunan katekol-O-metil transferaz, monoamin oksidaz (MAO) ve konjüge edici enzimler tarafından çabuk inaktive edilir. Bu durum ağız yolundan alınan adrenalin'in sistemik dolaşıma yeterli konsantrasyonda geçmesini engeller. Noradrenalin, dopamin ve daha az derecede olmak üzere izoproterenol de bu özelliğe sahiptir. İzoproterenol MAO'nun substratı değildir. sadece KOMT tarafından inaktive edilir. Katekolaminler genelde vücutta çabuk inaktive edilen ilaçlardır. İntravenöz injeksiyonundan sonra adrenalin plazma düzeyi, bieksponensiyel bir biçimde çabuk düşer; konsantrasyon-zaman eğrisinin ilk fazının (alfa-fazının) yarılanma ömrü 3 dakika ve ikinci (**eliminasyon** yani beta) fazınınki 10 dakika kadardır.

Adrenalin'in enzimatik yıkılmasına 70. Konu'da değinilmiştir. Adrenalin vücutta kısmen sempatik adrenerjik sinir uçları tarafından alınmak (uptake) suretiyle elimine edilir; bu sinir uçları tarafından adrenalin'in alınması, noradrenalin uptake'i kadar hızlı olmaz; adrenalin ayrıca, ekstranöronal uptake'e de uğrar.

Ciltaltına injekte edilen adrenalin solüsyonu, yaptığı vazokonstriksiyon nedeniyle nisbeten yavaş absorbe edilir; etkisi 5 dakikada başlar. İntramüsküler injeksiyonu daha çabuk etki oluşturur.

Farmakolojik etkileri

Katekolaminlerin α ve β reseptörler üzerinden hücre düzeyinde yaptıkları etkilere 70. Konuda Tablo 70.5'te değinilmiştir. Çeşitli organ ve yapılar üzerindeki etkileri aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Damarlar: Damar düz kaslarında a-adrenerjik reseptörlerin (gerek α_1-ve gerekse α_2-alt-tiplerinin) aktivasyonu diğer düz kaslı yapıların çoğunda olduğu gibi eksi-

TABLO 73.2
Üç katekolamin'in alfa-ve beta-adrenerjik reseptörlerin alt-tipleri üzerindeki etkinlik derecelerin karşılaştırılması[1]

Reseptör alt-tipi[2]	Noradrenalin	Adrenalin	İzoproterenol
α_1	+++	+++ veya ++++	o
α_2	+++	+++ veya ++++	o
β_1	++	++ veya +++	++++
β_2	+	++	++++
β_3	++++	++	++++

1. + işaretlerinin sayısı; ++++ en güçlü etkiyi gösterecek şekilde göreceli etkinliği ifade eder.

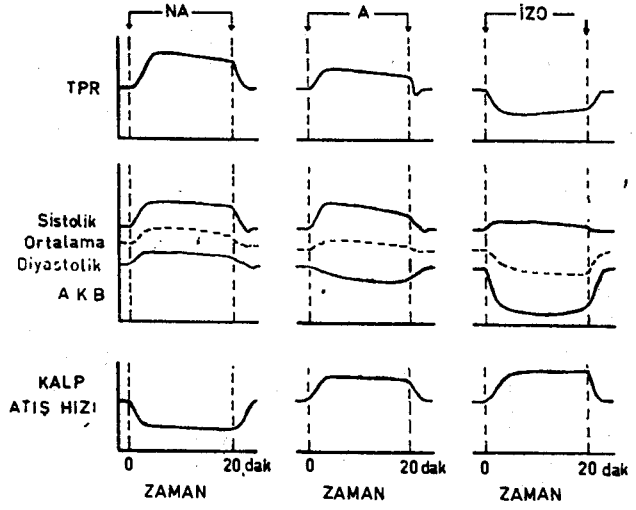
tasyona yani kasılmaya neden olur; bunun sonucu damarlar büzülür. Aynı hücrelerdeki β_2-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ise damar-dışı düz kaslarda da olduğu gibi inhibisyona yani gevşemeye yol açar; bunun sonucu vazodilatasyon oluşur. Ancak birçok damar yatağında a etki egemendir.

Katekolaminlerin etkisine en duyarlı olan damar segmenti arteriyoller ve prekapiler sfinkterlerdir. Katekolaminler, α ve β reseptörlere, olan farklı afinitelerine göre damar yataklarını değişik şekilde etkilerler.

Adrenalin, damar yatağında α -veya β_2- reseptörlerin egemen olmasına göre bazı damar yataklarında vazokonstriksiyon, diğer bazılarında ise vazodilatasyon yapar. Cilt ve mukozanın rengi soluklaşır. Böbrek damar yatağı adrenalin ve noradrenalin'in büzücü etkisine karşı oldukça duyarlıdır. Bunun sonucu böbrek kan akımı belirgin bir şekilde azalır ve glomerüler filtrasyon hızı hafif derecede düşer. Yeterli dozda verildiğinde adrenalin insanda renal kan akımını yarı yarıya azaltabilir. Renin salgılanmasını artırır; bu etki jukstaglomerüler aparattaki hücrelerin β-reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır.

Özellikle çizgili kasların damar yataklarında bol bulunan β_2-reseptörler adrenalin'in etkisine çok duyarlıdırlar . Diğer damar yataklarını etkilemeyecek kadar ufak dozda i.v. verilen adrenalin çizgili kaslarda vazodilatasyon yapar ve sistemik kan basıncını düşürür. Koroner, serebral ve mezenterik damar yataklarında kan akımını artırır. Serebral damarların düz kaslarında a-adrenerjik reseptörler seyrektir; bu nedenle katekolaminler beyinde ancak zayıf bir vazokonstriksiyon yaparlar. Ekstremitelerde, cilt kan akımının azalmasına rağmen, çizgili kaslarda vazodilatasyon nedeniyle kan akımı artar. Çeşitli damar yataklarından geçen kan akımının adrenalin tarafından artırılmasında, vazodilatasyon yanında, kanı damar yatağına iten arteriyel kan basıncının yükseltilmesi de rol oynar.

Adrenalin yüksek dozda verildiğinde vazokonstriktör etkisi daha da egemen duruma geçer ve noradrenalin gibi damar yataklarının çoğunda vazokonstriksiyon oluşturur.



Şekil 73.2 Küçük dozda **i.v. infüsyon şeklinde uygulanan** noradrenalin (NA), adrenalin (A) ve izoproterenol (İZO)'un total periferik damar rezistansı (TPR), arteriyel kan basıncı (AKB) ve kalp atış hızı üzerindeki etkilerinin şematik olarak karşılaştırılması. Kesik çizgi ortalama arteriyel kan basıncını gösterir.

Noradrenalin, bütün damar yataklarında (koronerler hariç) vazokonstriktör etki yapar ve kan akımını azaltır. Venüllerin büzülmesi sonucu venöz dönüşü artırır. Koroner damar yatağında vazodilatayon yapması myokardın kasılmasını güçlendirmesi ve metabolizmasını hızlandırması sonucu oluşan vazodilatör metabolitlere (örneğin adenozin ve laktik aside) bağlı indirekt bir etkidir. Koroner damarlarda α-reseptörler, β_2-reseptörlere oranla az bulunur. Bu durum noradrenalin'in vazokonstriktör direkt etki potansiyelinin koroner damar yatağında düşük olmasına neden olur.

İzoproterenol, bütün damar yataklarında güçlü bir vazodilatasyon yapar; kan basıncını düşürmesine rağmen, kalp debisini belirgin şeklide artırması ve damar rezistansını düşürmesi nedeniyle bütün damar yataklarında kan akımını artırır.

Bir **organın damar rezistansı,** o organa kanı iten gücü yani ortalama kan basıncını o organdan geçen kan akımına bölmek suretiyle hesapla bulunabilir. İlacın vücuttaki bütün damar yatakları üzerinde vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon şeklinde oluşturduğu toplam vasküler etki, **total periferik damar rezistansı (TPR)** üzerinde yaptığı değişme ile değerlendirilir. Bu değer ortalama kan basıncının kalp debisine bölünmesi ile bulunur. Adrenalin ufak dozda i.v. infüzyon şeklinde uygulandığında TPR'yi düşürür; yüksek dozda ise artırır. Noradrenalin bu parametreyi daima yükseltir ve izoproterenol daima düşürür.

Adrenalin ve diğer alfa-adrenoseptör agonisti ilaçlar damar endotel hücrelerinden nitrik oksid (NO, endotel-kaynaklı gevşetici faktör) salgılanmasını artırırlar; bu olay sözkonusu ilaçların vazokonstriktör etkilerini kısmen frenleyebilir.

NO salıverilmesi α_2-adrenoseptörler aracılığı ile olmaktadır; endotel hücrelerinde her nekadar beta-adrenoseptörler de bulunursa da beta-agonistlerin NO salıverilmesini etkilemedikleri sanılmaktadır.

Kalp: Katekolaminler myokard ve iletim sistemi hücrelerindeki β_1-reseptörleri aktive etmek suretiyle kalp hücrelerini stimüle ederler. Bu etkinin gücüne göre şu şekilde sıralanabilirler: izoproterenol > adrenalin > noradrenalin.

Myokardın kasılma hızını ve gücünü artırırlar; sistol süresini kısaltırlar. Bunların sonucu olarak kalbin **atış hacmi** artar. Adrenalin ve izoproterenol kalp debisini belirgin şekilde artırır. Noradrenalin, bradikardi yapması nedeniyle kalp debisinde belirgin bir değişme yapmaz, bazen hafif bir azalma oluşturabilir. Bu ilacın atış hacminde yaptığı artma, diğer iki katekolamin'e oranla daha azdır, bunda noradrenalin'in diyastolik kan basıncını yükselterek, sistolda sol ventrikülün önündeki yükü (postşarjı) artırmasının katkısı vardır.

Kalp atış hızı adrenalin ve özellikle izoproterenol tarafından artırılır. Bu etki **sinus düğümü**nün stimülasyonuna bağlıdır. Noradrenalin de sinus düğümünü uyarır; fakat bu etkisi biraz zayıftır; bu ilaç kan basıncını yükseltmesi nedeniyle **baroreseptörleri** uyarır ve refleks olarak vagal tonusu artırarak kalp atış hızında azalma yapar. Noradrenalin'in yaptığı bradikardi insanda atropin verilmesinden sonra ortadan kalkar; bu durumda, noradrenalin kalpte hızlanma yapar. Deney hayvanlarında bilateral vagotomi noradrenalin'in yaptığı bradikardiyi büyük ölçüde azaltır; bu etkinin tam olarak ortadan kalkması için, aorta yayı ve kalpteki baroreseptölerden gelen impulsları ileten vagus sinirine ilave olarak sinus caroticus'taki baroreseptörlerden gelen impulsları taşıyan glossopharingeus sinirlerinin de kesilmesi gerekir. Katekolaminlerin sinus düğümü üzerinde oluşturdukları temel etki, oradaki hücrelerde diyastolik depolarizasyonu hızlandırmalarıdır. İzoproterenol'un kalbi hızlandırmasında, direkt etkisi yanında kan basıncını düşürmesi nedeniyle ortaya çıkan **refleks etkisi** de rol oynar. Noradrenalin pozitif kronotrop ve pozitif inotrop etkilerini kalpteki β_1-reseptörleri aktive ederek yapar; adrenalin ve izoproterenol'un aynı tür etkilerinde β_1 reseptörlerle birlikte β_2 reseptörler de rol oynarlar. Ventrikül myokardında β_1/β_2 reseptör oranı, atriyum myokardında olduğundan daha yüksektir. İskemik kalpte her iki alt-tipin de myokarddaki dansitesi düşer ve beta-agonistlerin pozitif inotrop etkisine duyarlık azalır. İskemi β_1 reseptörlerin dansitesini daha fazla düşürür.

Adrenalin ve izoproterenol, tam bloklu kalp hastalarında ventrikül içindeki "pacemaker"in atış hızını ve dolayısıyla nabız sayısını artırır. Noradrenalin bu durumda pek etkili değildir.

Katekolaminlerin kalple ilgili bir diğer etkileri, **aritmi oluşturmalarıdır (aritmojenik etki).** Purkinje lifleri ve diğer yerlerde bulunan latent odaklarda diyastolik depolarizasyonu hızlandırmaları ektopik atışlara neden olabilir. Halojenli hidrokarbon türü genel anesteziklerle (halotan gibi) anestezi sırasında veya myokard infarktusu gibi istemik durumlarda myokard hücreleri katekolaminlerin aritmi yapıcı etkilerine duyarlıdırlar. Bu durumlarda katekolamin injeksiyonu ventriküler kaynaklı ekstrasistole, taşikardiye ve hatta fibrilasyona neden olabilir. Katekolaminlerin aritmi yapıcı etkileri beta-reseptör blokörleri ile tamamiyle önlenebilir. Sayılan genel anesteziklerle anestezi sırasında oluşan aritmiler alfa-reseptör blokörleri ile de ortadan kaldırılabilirler; bu tip etkileşmeye bağlı aritmilerin oluşmasında katekolaminlerin yaptığı kan basıncı yükselmesinin ve buna bağlı olarak

ventriküllerin sistol sırasında zorlanmasının da rol oynadığı sanılmaktadır. Noradrenalin'in aritmi oluşturma potansiyeli diğer iki katekolamine göre belirgin derecede düşüktür. Aşırı dozda katekolamin injeksiyonu veya salıverilmesi (feokromositoma ve stres durumlarında olduğu gibi) kalpte subendokardiyal fokal dejenerasyon ve nekroza neden olabilir; buna bağlı iskemik EKG bozuklukları ortaya çıkabilir. Nekroz, myokard hücrelerine kalsiyum girişinin aşırı derecede artırılmasına bağlıdır; β_1-blokörleri veya kalsiyum antagonistleri ile önlenebilir.

Katekolaminler diyastolik depolarizasyon yanında kalp hücresinin diğer elektrofizyolojik parametrelerini de etkilerler. Elektriksel sistol süresini, refrakter periyodu kısaltırlar ve **A-V iletim hızını** artırırlar.

Kalbin verimini (bak. 42. Konu) azaltırlar. Bunda kalbin oksijen tüketimini artırmaları rol oynar. Adrenalin EKG'de T segmentinin amplitüdünü azaltabilir ve ST segmentini deprese edebilir. Bu değişikliklerin, myokardın artan oksijen gereksinmesinin koroner akımla karşılanamaması sonucu oluşan nisbi hipoksiye bağlı olması muhtemeldir. Adrenalin noradrenalin ve izoproterenol

TABLO 73.3

Katekolaminlerin kardiyovasküler etkilerinin karşılaştırılması

	Adrenalin	Noradrenalin	İzoproterenol	Dopamin
Kalp-damar				
Reseptör	α,β_1,β_2	α,β_1	β_1,β_2	Dopaminerjik, α_1, β_1
Kalp debisi	↑	0,↑	↑↑	↑
TPR	↓	↑↑	↓↓	↓,0,↑[1]
Ortalama kan basıncı	↑	↑↑	↓↓	↓, 0,↑[1]
Kalp atış hızı	↑	↓	↑↑	0,↑[1]
Kan akımı				
Koroner	↑↑	↑	↑	↑
Renal	↓	↓	↓,↑[2]	↑↑
Mezenterik	↑	↓	↑	↑↑
Ekstremite (kas)	↑	↓↓	↑	↓
Cilt ve mukozalar	↓	↓	↑	↑
Beyin	↑	↓	0,↑	↑
Pulmoner[3]	↑	0,↑	↑	↑

↑ : artma, ↑↑ : belirgin artma, ↓ : azalma, ↓↓ : belirgin azalma 0 : değişmez

1. Doza bağımlı.
2. Normal kimselerde düşürür, şoklu hastalarda artırır.
3. Pülmoner kan akımı kalp debisine eşittir; adrenalin ve noradrenalin pülmoner damar yatağında belirgin vazokonstriksiyon yaptıkları için pülmoner basıncı yükseltirler.

verilmesi angina pektorisli hastalarda nöbete neden olur.

Kan basıncı: Yukarıda sayılan vasküler ve kardiyak etkilerin kan basıncına yansıması sonucu önemli değişiklikler oluşur.

Üç katekolamin'in insanda kan basıncı üzerindeki farklı etkileri, bunları deneysel olarak i.v. infüzyonla eşit dozda (4-20 μg/dak) vermek suretiyle karşılaştırılabilir. Bu durumda (Şekil 73.2): (i) **Adrenalin** diyastolik kan basıncını düşürür. Bunda TPR'yi azaltması rol oynar. Kalp debisinde yaptığı belirgin artma nedeniyle sistolik kan basıncını yükseltir. Ufak dozlarda, adrenalin ortalama kan basıncında belirgin bir değişme yapmaz; fakat propranol veya benzeri bir beta-blokör ilaç almakta olan hastalarda yükselme yapar. **Mutad dozda, i.m. veya s.k. injekte edildiğinde ortalama kan basıncını genellikle artırır;** beta-blokör ilaç alanlarda bu etki potansiyalize edilir. Adrenalin nabız basıncında artma yapar. (ii) **Noradrenalin** TPR'yi artırması nedeniyle hem diyastolik ve hem de sistolik kan basıncını yükseltir. Böylece ortalama kan basıncını da yükseltir. Sistolik kan basıncında, diyastolik basınçtan daha fazla artma yapması ve bradikardi oluşturması nedeniyle nabız basıncını artırır. (iii) **İzoproterenol** bütün damar yataklarında vazodilatasyon yaptığı için diyastolik kan basıncını belirgin derecede düşürür. Fakat kalp debisinde genellikle önemli ölçüde artma yapması nedeniyle sistolik kan basıncında diyastolik basınçtakine paralel bir düşme olmaz; sistolik basınç hafif yükselir; çünkü debi artması diyastolik basınca değil, sistolik basınca yansıyan bir parametredir. Ortalama kan basıncını düşürür. İzoproterenol'un yaptığı diyastolik basınç düşmesi selektif β_2-antagonisti olan bisoprolol ile bloke edilir. İzoproterenol venülleri genişlettiği için venöz dönüşü azaltır. Bu durum hasta yatar durumda iken belirgin değildir; fakat hasta ayağa kalktığında belirgin duruma geçer, kalp debisinin geçici olarak azalmasına ve ortalama kan basıncının önemli ölçüde düşmesine (postüral hipotansiyona) neden olur. Bu ilacın hipotansif etkisi beta-blokör ilaçlar tarafından antagonize edilir.

Adrenalin'in dozu yükseltildiğinde kan basıncındaki etkileri bakımından, noradrenalin'den farkı ortadan kalkar.

Düz kaslı damar-dışı yapılar: Adrenalin ve izoproterenol damarlardan başka, diğer düz kaslı yapıları da genellikle gevşetir; bu etkinin β_2-reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olduğu saptanmıştır. Adı geçen ilaçlar **bronş düz kaslarını** gevşetirler; hava yollarının rezistansını düşürürler. Bronşlar spazm halinde ise (bronşiyal astmada olduğu gibi) bronkodilatör etki belirginleşir. Normal deneklerde pek belirgin değildir. İlginç olarak bronşların

düz kas tabakasında adrenerjik sinirler seyrek olarak bulunurlar. Sempatik sinir stimulasyonunun; bronş düz kaslarını, beta-agonist ilaçların aksine direkt olarak değil, indirekt olarak etkiledikleri sanılmaktadır. Şöyle ki sempatik sinirler bronş çeperindeki parasempatik gangliyonları inhibe ederek büzücü nitelikteki kolinerjik bronkomotor tonusu azaltırlar. İnsan bronş epitel hücrelerinde β-reseptör dansitesinin yüksek olduğu bulunmuştur; çeşitli hayvan türlerinde adrenalin ve diğer beta-agonistlerin bronş epitelinden yapısı henüz bilinmeyen bir veya birkaç "epitel-kaynaklı gevşetici faktör" (EpDRF) salıverdikleri gösterilmiştir. Bu olay da bronkodilatör etkiye katkıda bulunabilir. Bu katkı beta-agonistler inhalasyon yoluyla verildiğinde özellikle önem kazanabilir. Adrenalin vazokonstriktör etkisi nedeniyle bronş mukozasını büzer; izoproterenol vazodilatasyon yaptığı için mukozada hafif bir şişmeye neden olabilir. Bronş mukozasını büzmesi adrenalin'in, bronş lumenini, düz kas tabakasını gevşetmesinden beklenene göre daha fazla genişletmesine olanak verir. Mukoza üzerindeki etkinin yararı, bronşit ve bronşiyal astma gibi mukozada şişmeye neden olan durumlarda özellikle önem kazanır. Adrenalin ve diğer beta-agonistler bronş çeperindeki mast hücrelerinden histamin ve diğer bronş büzücü otakoidlerin salgılanmasını inhibe ederler. Bu olayın sözkonusu ilaçların astma olgularında bronkodilatör etkisine katkısı olabilir.

Uterus düz kaslarındaki etkileri, hayvan türüne ve hormonal duruma göre değişir. İnsanda gebeliğin sonuna doğru ve doğum sırasında uterus adrenalin ve izoproterenol'a gevşeme ile cevap verir; bu, β_2-reseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır. Sözü edilen dönem dışında, adrenalin ve noradrenalin uterusta kasılma yaparlar; bu etkide α-adrenerjik reseptörler aracılık eder.

Mide-barsak kanalında çeper düz kaslarında gevşeme yaparlar; bu etkiden hem α-ve hem de β_2-adrenerjik reseptörler sorumludur. α-reseptörler düz kasta değil, fakat Auerbach pleksusundaki kolinerjik nöronların düz kaslarla kavşak yapan ucunda bulunurlar; bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu asetilkolin salıverilmesi azalır ve düz kas gevşer. β_2-reseptörler düz kas hücresinde bulunurlar. Katekolaminler, mesanenin detrusor kasını gevşetirler, trigon ve sfinkter kaslarını büzerler.

Adrenalin **iris**te radyal düz kaslarda da (musculus dilator pupillae'de) alfa-reseptörler aracılığı ile kasılma yapar ve **midriyazis**'e neden olur. Bu amaçla adrenalin, fenilefrin ve benzeri alfa-mimetik ilaçlar, oftalmik solüsyon şeklinde göze uygulanabilirler; bunların yaptığı midriyazis parasempatolitik ilaçların yaptığından daha fazla olur ve birlikte akomodasyon felci olmaz.

Dalak kapsülü ve trabeküllerindeki düz kasları da alfa-reseptörler aracılığı ile kasar. İnsanda bu kaslar fazla gelişmemiştir ve kasılmaları dalak hacminde önemli bir değişme yapmaz. Halbuki bazı memelilerde (örneğin köpeklerde) bunların kasılması dalağın küçülmesine ve içinde depoladığı kanı dolaşıma vermesine yol açar; sonuçta kanda alyuvar sayısı belirgin biçimde artar.

Pilomotor düz kasların kasılması sonucu ciltte hindi derisi görünümü oluşabilir; bu da alfa-mimetik bir etki türüdür.

Adrenalin'in yukarıda sayılan damar-dışı düz kaslar üzerindeki gevşetici veya kasıcı etkilerinin (bronkodilatör ve midriyatik etkiler hariç) tedavi yönünden pek önemi yoktur; çünkü bu etkiler kısa sürelidirler ve önemli kardiyovasküler yan tesirlerle birlikte oluşurlar.

Dış salgı bezleri: Katekolaminler submaksiler ve sublingual tükrük bezlerinin mukus salgılayan hücrelerini uyarırlar; yapışkan ve koyu salya salgılanmasına neden olurlar. Bu hücreler sempatik adrenerjik sinirler tarafından innerve edilirler. Parotis bezi insanda sadece parasempatik innervasyona sahiptir ve sulu salya salgılayan seröz hücrelerden oluşur. Bu bezin ve diğer tükrük bezlerinin seröz hücreleri üzerinde katekolaminlerin direkt bir etkileri yoktur. Adrenalin ve noradrenalin gibi vazokonstriktör katekolaminler tükrük bezlerinden geçen kan akımını azalttıkları için seröz salya salgılanmasını azaltırlar, bundan dolayı ağızda kuruluk ve ayrıca, koyu salya salgısı nedeniyle, yapışkanlık oluştururlar. Bu iki ilaç vazokonstiriktör etkilerinden ötürü solunum yolları mukozasındaki bezlerin salgısını da azaltır.

Ter bezlerinin büyük bir bölümünü oluşturan **ekrin ter bezleri** sempatik kolinerjik sinirler tarafından innerve edilirler. Sistemik olarak verilen katekolaminlerin bu bezler üzerinde etkisi yoktur. Fakat adrenalin ve noradrenalin'in dilüe solüsyonlarının cilt içine injeksiyonu lokal terlemeye neden olur ve bu etki α-blokör ilaçlar tarafından önlenilir. Koltuk atlarında ve pubis ile perine bölgesinde bulunan ve oradaki kıl follikülleri içine açılan **apokrin ter bezleri** adrenalin ve noradrenalin verildiğinde içeriklerini boşaltırlar. Bu etki pilomotor düz kasların büzülmesine bağlıdır.

Metabolik etkiler: Adrenalin **karaciğerde** glikojenin glukoza yıkımını (glikojenolizi) artırır; hiperglisemi oluşturur. Hiperglisemi oluşmasında adrenalin'e-bağımlı glukoz girişini engellemesinin de katkısı vardır.İnsan karaciğerinde glikojenolizden sorumlu olan, β_2-reseptörlerdir ve bu etkiye adenilil siklaz-sAMP sistemi aracılık eder. Bazı deney hayvanlarında glikojenolize α-reseptörler de katkıda bulunur; bu reseptörlerin aktivasyonunun membranda fosfoinozitid hidrolizini artırarak glikojen yıkılmasını artırdığı saptanmıştır.

Adrenalin **çizgili kas hücrelerin**de de glikojenoliz'i

artırır; fakat orada bu olay sonucu serbest glukoz açığa çıkmaz. Glikojenden, glukoz 6-fosfat oluşur ve bu madde glikoliz sonucu laktik aside dönüşür. Sonuçta plazmada **laktik asid düzeyi yükselir.** Bu etki β_2-ve β_3-adrenoseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır.

Adrenalin **yağ dokusu** hücrelerini etkileyerek, lipolizi artırır. Trigliseridlerin serbest yağ asidi ve gliserola hidrolizini hızlandırır. Kanda serbest yağ asidi düzeyi yükselir. Yağ dokusu hücrelerindeki bu etkiler, hücre membranındaki β_1 ve β_3-reseptörlerin aktive edilmesi sonucu adenilil siklaz-sAMP sistemi üzerinden, hormona-duyarlı trigliserid lipaz enziminin stimüle edilmesine bağlıdır.

Noradrenalin'de yukarda sayılan metabolik etkiler belirgin değildir. İzoproterenol ise metabolik etkiler bakımından adrenalin kadar güçlüdür.

Adrenalin'in diğer bir metabolik etkisi vücutta oksijen tüketimini (bazal metabolizmayı) artırmasıdır. Buna **kalorijenik etki** denilir. Mutad dozlarda verilen adrenalin oksijen tüketiminde % 20-30 oranında bir artma yapar. Kalorijenik etki büyük bir olasılıkla yukardaki metabolik etkilerin (özellikle lipolizin artmasının) bir sonucudur. Şöyle ki glikojen ve trigliseridlerin yıkım sonucu vücut sıvılarında glukoz, laktik asid ve serbest yağ asidleri gibi substratların düzeylerinin yükselmesi hücrelerde oksidatif metabolizmayı hızlandırır.

Adrenalin karaciğer hücrelerinden **K^+ salıverilmesini** artırır ve başlangıçta kısa süreli hiperkalemi yapar. Plazmada topalanan K+ 'un çizgili kas hücreleri tarafından alınması artırılır ve hiperkalemiyi uzun süren bir hipokalemi izler. Bu, çizgili kas hücrelerinin β_2 reseptörlerinin stimülasyonuna bağlıdır.

SSS'ne etkileri: Adrenalin kan-beyin engelini geçmediği için SSS'ne giremez. Özellikle hipertansiyon yapması nedeniyle, periferde baroreseptörlerle ilişkili aferent sinir uçlarını etkileyerek, retiküler aktifleyici sistemi uyarır ve böylece korteksin elektriksel etkinliğini artırır (uyanç). İnsanda adrenalin veya izoproterenol verilmesi tremor, huzursuzluk, anksiyete ve korku duygusu oluşturur. Tremorların, çizgili kaslardaki kas iğciklerinin intrafüzal kas liflerinin β_2-reseptörlerinin aktivasyonu ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu ilaçlar solunum merkezini stimüle ederler, solunumun sayı ve derinliğini artırabilirler. Ancak deney hayvanlarına i.v. yoldan hızlı injekte edilen adrenalin'in başlangıçta kısa süren bir apne yaptığı gözlenir (adrenalin apnesi). Sayılan santral etkiler noradrenalin infüzyonu sırasında pek belirgin değildir.

Adrenalin ve noradrenalin'in deney hayvanlarında beyin ventrikülleri içine injeksiyonu sedasyon, analjezi, kan basıncında düşme, bradikardi ve sempatik etkinlikte azalma yapabilir.

Diğer etkiler: Adrenalin ve noradrenalin'in **sempatik gangliyon**unun arteri içine injeksiyonu gangliyondaki impuls aşırımını inhibe eder, bu etkiden α-reseptörlerin aktivasyonu sorumludur. Adrenalin ve izoproterenol muhtemelen adrenerjik uçlardaki presinaptik β_2 reseptörleri aktive ederek bu uçlardan noradrenalin salıverilmesi artırır ve plazma noradrenalin düzeyini yükseltir.

Çizgili kasların arteri içine adrenalin veya noradrenalin injeksiyonu kasılma gücünü artırabilir ve yorgunluk sonucu kasılma amplitüdü düşmüşse, bu etki belirginleşir. Bu ilaçların nöromüsküler kavşakta motor sinir ucunda yer alan α-reseptörleri aktive etmek suretiyle asetilkolin salıverilmesini artırdıkları ve ayrıca kavşak sonrası membranda yer alan β-reseptörleri aktive etmek suretiyle asetilkolin'in bu membran üzerindeki etkisini fasilite ettikleri gösterilmiştir. Adrenalin verildiğinde veya plazma adrenalin düzeyi sempatoadrenal hiperaktivite sonucu yükseldiğinde, bu maddenin periferik etkisi sonucu tremor meydana gelir ve bu, selektif β_2-blokörleri ile önlenir. Beniny familyal tremor olgularında kan adrenalin düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur.

Göze lokal olarak adrenalin solüsyonu uygulanması gerek normal deneklerde ve gerekse açık-açılı glokomlu hastalarda **göziçi basıncı**nı düşürür. Bunun, processus ciliaris'te oluşan vazokonstriksiyon sonucu aköz hümörün oradan ültrafiltrasyonunun azalmasına ve ayrıca iridokorneal açıdaki trabeküllerin etkilenmesi sonucu drenajın artırılmasına bağlı olması muhtemeldir. İlk etkinin α-reseptörler, ikincisinin ise β_2-reseptörler aracılığı ile oluştuğu sanılmaktadır. Deney hayvanlarında processus ciliaris'te β_2-reseptörlerin aktivasyonunun bu yapıda aköz hümör oluşumunun epiteliyal salgılama komponentini stimüle ettiği gösterildiğinden, adrenalin'in göziçi basıncı üzerindeki egemen azaltıcı etkisi yanında, maskelenmiş artırıcı etkisi de vardır. Aköz hümörün drenajında α-reseptörlerin ikincil önemde oldukları sanılmaktadır.

Adrenalin ve noradrenalin gibi vazokonstriktör ilaçlar, plazma suyunun kapillerden ekstraselüler aralığa sızmasını artırarak dolaşan plazma hacmini azaltırlar (**hipovolemi**); kanda alyuvar sayısını ve plazma protein düzeyini nisbi olarak yükseltirler; hipovolemi, feokromositoma gibi kanda adrenalin ve noradrenalin düzeyinin uzun süren yükselmesi halinde oldukça belirgindir. Öte yandan, anafilaktik şokta gelişen **larenks ödemi, anjiyoödem** ve **bronş mukoza ödemi** adrenalin tarafından ortadan kaldırılabilir.

Deney hayvanları ve insanlarda adrenalin ve noradrenalin'in uzun süren infüzyonu, karaciğer, böbrek, damarlar ve myokardda **nekrotik odakların** oluşmasına neden olur. Bu lezyonlar feokromositomalı hastalarda da ortaya çıkabilir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Adrenalin verilmesi kanda **eozinopeniye** neden olur. Bu etki,hipofiz veya adrenalkorteksinin uyarılmasına bağlı değildir; bu organları çıkarılmış deney havanlarında da oluşur. Adrenalin muhtemelen faktör V'i aktive etmek suretiyle **kanın koagülasyonu**nu hızlandırır. Ayrıca **trombosit** membranındaki α_2-reseptörleri uyararak trombositlere Ca^{2+} girişini fazlalaştırır ve onların **agregasyon** yeteneğini artırır. **Mast hücrelerinin** β_2 reseptörlerini aktive ederek, bu hücrelerden antijen-antikor reaksiyonu sonucu meydana gelen histamin salıverilmesini inhibe eder. β-agonist ilaçlar akciğerde lökotrienlerin ve tromboksan A_2'nin salıverilmesini inhibe ederler.

Adrenalin ve noradrenalin ön hipofizden ACTH salgılanmasını artırır; bu, kortikotrof hücrelerin direkt stimülasyonuna bağlıdır; arka hipofizden antidiüretik hormon salgılanmasını ise azaltırlar.

Kullanılışı

Adrenalin, aşağıdaki farmasötik şekillerde pazarlanmıştır: (i) 1 ml'de 0.25 mg, 0.5 mg veya 1 mg adrenalin içeren **ampuller**. (ii) 0.5 mg ve 1mg adrenalin içeren sırasıyla 0.5 ml ve 1ml sıvı ile **önceden-doldurulmuş injektörler** (acil durumlarda hemen kullanmak için çıkarılmıştır, bazı ülkelerde böcek sokmalarında **self-medikasyon** için 0.3 mg'lık **oto-injektör** şeklinde de çıkarılmıştır). (iii) Mililitrede 100 µg adrenalin içeren 10 ml'lik, atılır injektör içindeki intrakardiyak injeksiyon solüsyonu. (iv) **%0.5 ve 1'lik göz damlası.** Türkiye'de 1. ve 4. şekil dışındaki adrenalin preparatları bulunmaz. Bazı ülkelerde uzun etkili injeksiyonluk sulu süspansiyon veya sıvı yağda solüsyon şekilleri de pazarlanmıştır. İnjeksiyonluk şekiller genellikle s.k. veya, i.m. tercihen injekte edilir.

Başlıca kullanılış yerleri aşağıda belirtilmiştir :

1. Akut alerjik reaksiyonlar: Bronkokonstriksiyonun eşlik ettiği akut alerjik reaksiyonun başta gelen ilacı i.m. veya s.k. adrenalin injeksiyonudur. Erişkinlerde dozu 0.2-0.5 mg'dır ve 15-30 dakika ara ile alınan cevaba göre tekrarlanabilir. Böcek sokmasına aşırı-reaksiyon gösteren hastaların yanlarında adrenalin oto-injektörü bulundurmaları tavsiye edilir. Ciltaltına injeksiyonun böceğin soktuğu yere yakın yapılması, alerjenin absorpsiyonunu yavaşlattığından tavsiye edilir.

Çocuklarda 0.3 mg dozunda injekte edilir; bu doz gerekire 15 dakika ara ile 3-4 kez yinelenebilir.

2. Anafilaktik şok ve yaşamı tehdit eden anjiyoödem: Bu durumlarda i.m. adrenalin injeksiyonu ilk yapılacak işlemdir. Dozu 0.5-1 mg'dır; kan basıncı ve nabız izlenerek; düzelme olana kadar 10 dakikada bir tekrarlanır. Solüsyonun damara kaçmamasına dikkat edilmelidir. Doz 1 yaşın altında, 0.05 mg, 1 yaşındakilerde 0.1 mg, 2 yaşındakiler 0.2 mg, 3-4 yaşlarındakilerde 0.3 mg, 5 yaşındakilerde 0.4 mg ve 6-12 yaş arasındakilerde 0.5 mg'dır. Bu acil durumlarda hemen etki yapan i.v. injeksiyon düşünülebilinirse de bunun yararı, yapabileceği ciddi hipertansiyon ve kalp aritmilerinden doğan zararına göre düşüktür. Şoka eşlik eden hipotansiyon, sadece adrenalinle düzelmeyebilir; hipovolemiyi gidermek için intravenöz sıvı tedavisi uygulanabilir. Ürtikeri tedavi etmek için birlikte bir antihistaminik injeksiyonu yapılabilir. İntravenöz glukokortikoid injeksiyonu; her ne kadar etkisi geç başlasa da hastanın durumunun diğer ilaçlarla tedaviye rağmen daha kötüleşebilmesi nedeniyle ve özellikle hipotansiyon düzeltilemedi ise tavsiye edilir.

3. Kalp durması (kardiyak arrest) : Bu durumda kardiyopülmoner resüsitasyon için uygulanacak birçok tedavi yaklaşımlarından biri, adrenalin'in i.v. ve cerrahi girişim sırasında olmuşsa endotrakeal uygulanmasıdır. İntrakardiyak adrenalin injeksiyonu son çare olarak düşünülmelidir; koroner yırtılması, kalp tamponadı ve pnömotoraks gibi komplikayonları olabilir. Adrenalin verilmesi myokardiyal ve serebral kan akımını artırır, arterlerin kolapsını önler ve asistoliyi bazen giderebilir. İntravenöz injeksiyonu, 1: 10.000'lik solüsyonunu kullanarak yavaş bir şekilde toplam 1 mg (10 ml) adrenalin ile yapılır. Endotrakeal veriliş için bu solüsyon 20 ml (2 mg adrenaline eşdeğer) hacminde kullanılabilir.

Kalp durması ventrikül fibrilasyonuna bağlıysa; adrenalin sadece, doğru akımla defibrilasyon ve lidokain injeksiyonunu izleyen ikinci bir elektriksel defibrilasyon başarısız olduysa uygulanır. Adrenalin ince fibrilasyon kalıbını, daha kaba kalıba dönüştürür ve bu durumda fibrilasyon, kardiyoversiyona daha iyi cevap verir. Asistoli halinde adrenalinden önce genellikle atropin denenir.

4. Açık-açılı glokom: Adrenalin % 0.5'lik ve % 1'lik oftalmik solüsyon şeklinde, açık-açılı glokom olgularında göziçi basıncının yükselmesini önlemek amacıyla uzun süre günde 1 veya 2 kez her seferinde bir damla göze damlatılabilir. Adrenalin bu olgularda midriyazis yapmasına rağmen göziçi basıncı düşürür. İrisi koyu renkli olanlarda %2'lik solüsyon kullanmak gerekir; bunlarda adrenalin iristeki melanin tarafından daha fazla tutularak inaktive edilir. Açık -açılı glokomda adrenalin, pilokarpin gibi parasempatomimetik bir ilaçla birlikte aynı solüsyon içinde kombine şekilde uygulanabilir. Böylece daha güçlü etki elde edilir. Parasempatomimetik ilacın yaptığı akomodasyon spazmına bağlı myopinin sorun oluşturduğu genç hastalarda veya miyozis nedeniyle görmesi bozulan kataraktlı glokomlularda adrenalin'in oftalmik solüsyonu parasempatomimetiklerinkine tercih edilir. Adrenalin akomodasyon spazmı yapmaz; fakat midriyazis oluşturur. Bu nedenle akut konjestif dar-açılı glokoma karşı, karbonik anhidraz inhibitörü ilaç tedavisi ile birlikte de kullanılabilir. Adrenalin solüsyonu aynı konsantrasyonlarda oftalmojide midriyatik olarak da kullanılır.

5. Lokal anestezi ve diğer indikasyonlar: Adrenalin, 1: 80.000'den 1: 200.000'e kadar değişen konsantrasyonlarda lokal anestezik solüsyonlarına katılır (daha doğru-

su bu solüsyonlar adrenalin katılmış olarak üretilir). Adrenalin, damarları büzerek lokal anesteziğin uygulandığı yerden absorpsiyonunu ("kaçmasını") yavaşlatır, lokal anestezi süresini uzatır ve sistemik toksik etkileri azaltır (bak. 56. Konu).

Adrenalin hidroklorür'ün % 0.1'lik solüsyonu, burun ameliyatlarında veya bunun kanaması olgularında **nazal dekonjestan** olarak kullanılabilir. Erişkinlere 15 dakikalık süre içinde 1 ml'den fazla lokal uygulama yapılmamalıdır. Etkisi kısa sürer; vazonstriktör etkisi geçtikten sonra burun mukozasında "rebound konjestiyon" yapabilir.

Yan tesirleri, Kontrindikasyonları ve Etkiyi Değiştiren Durumlar

Adrenalin injeksiyonu tremor, halsizlik, terleme, anksiyete, korku duygusu, taşikardi, palpitasyon, ektopik atışlar, prekordiyal ağrı, başağrısı ve başdönmesine neden olur. Ciltte solukluk ve soğuma yapar.

Adrenalin'in en ciddi ve yaşamı tehdit edebilen yan tesirleri, kan basıncını yükseltmesi ve bazen ventrikül fibrilasyonuna kadar gidebilen kalp aritmileridir. Kan basıncı aşırı derecede yükselmişse konvülsiyonlara ve serebral veya subaraknoid kanamalara neden olabilir. Adrenalin ve benzeri beta-mimetik ilaçlar kalpte taşiaritmi oluşturabilirler. Aritmiler genellikle yüksek dozda ortaya çıkarlar. Hastada organik kalp hastalığı varsa veya ağır şok durumunda şokun yol açtığı ağır hipoksi ve elektrolit bozukluğu varsa, beta-mimetik ilaçların taşiaritmi yapma olasılığı artar. Volatil hidrakarbon ve volatil halojenli hidrokarbon inhalasyonu (genel anestezi sırasında veya zamk koklayıcılarda olduğu gibi) veya dijitalle tedavi, beta-mimetik ilaçların ve adrenal medulladan salıverilen adrenalin'in ventriküler taşiaritmi yapıcı etkinliğini artırır. Aşırı doza veya sözü edilen etkileşmelere bağlı olarak fatal ventriküler taşikardiler oluşabilir.

Adrenalin, noradrenalin ve diğer vazonstriktör alfa-mimetik ilaçların uzun süre uygulanması sonucu, **dolaşan plazma hacminde ve doku perfüzyonunda ciddi azalmalar** olur ve bunlara bağlı bir dizi bozukluk ortaya çıkabilir. Plazma hacminin azalması (hipovolemi), postkapiler damarların büzülmesi sonucu kapiller basıncının yükselmesine ve transkapiler sıvı kaybının artmasına bağlıdır. Bu olay uzun süren vazokonstriktör ilaç uygulamasına son verdikten sonra ortaya çıkan **rebound hipotansiyona** katkıda bulunur. Vazokonstriksiyon sonucu, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı düşer. İlaçtan önce varolan hipotansiyon ve ona bağlı refleks vazokonstriksyon sonucu böbrek damarları zaten büzülmüşlerse, ilacın sayılan renal etkileri daha da belirgin olur. Bu etkiler sonucu uzun süren azalma sonucu barsak, myokard, karaciğer ve böbreklerde **akut tübüler nekroz ve metabolik asidoz meydana gelebilir.** Doku perfüzyonundaki aşırı azalma sonucu barsak, myokard, karaciğer ve böbreklerde nekroz ve kanama ve fokal myokardit ile el ve ayak parmaklarında **gangren** meydana gelebilir. İlacın intravasküler trombosit agregasyonu yapması, doku perfüzyonundaki azalmayı şiddetlendirebilir. Hastada periferik damar bozuklukları varsa, perfüzyon azalmasına bağlı komplikasyonlar daha sık ortaya çıkarlar. Hastanın ağır şok halinde olması da bu komplikasyonları şiddetlendirebilir.

Adrenalin'in yaptığı aşırı kan basıncı yükselmesine karşı etkili iki antidot α-adrenerjik reseptör blokörleri (fentolamin gibi)* ve nitratlardır. Bu durumda antidot olarak tek başına beta-adrenerjik reseptör blokörü ilaç kullanılmamalıdır; kan basıncının daha da yükselmesine neden olur. Tehlikeli aritmiler gibi beta-mimetik yan tesirler belirginse alfa-blokör bir ilaçla birlikte beta-blokör ilaç da kullanılabilir. Fentolamin ve benzeri tipik alfa-blokör ilaçlar halen Türkiye'de pazarlanmamıştır; prazosin ve benzerlerinin ise, injeksiyonluk şekli yoktur.

Göze lokal uygulandığında nisbeten sık bir şekilde reaktif konjonktiva hiperemisi, alerjik konjonktivit ve temas dermatiti yapabilir. Afakili kimselerin yaklaşık % 30'unda makula ödemi yaptığı bildirilmiştir; böyle kimselerde mümkün olduğu kadar kullanılmamalıdır. Bazen paradoksik olarak göziçi basıncını yükseltir. Nadiren de olsa kirpik dökülmesi yapabilir.

Gerek göze ve gerekse buruna lokal uygulanan sölüsyondan absorbe edilen adrenalin ilk paragrafta belirtilen sistemik yan tesirlere neden olabilir.

Adrenalin'in başlıca **kontrindikasyonları** şunlardır: (i) Koroner kalp hastalığı (angina pektoris ve myokard infarktusu). (ii) Konjestif kalp yetmezliği. (iii) Hipertiroidizm ve hipertansiyon. Bu durumlarda kalp-damar sistemi adrenalin'in etkisine fazla duyarlıdır. (iv) Taşiaritmiler, (v) Halojenli hidrokarbon türevleri (halotan vb.) ile yapılan genel anestezi: Bu durumda adrenalin uygulandığında ventrikül fibrilasyonuna kadar giden tehlikeli aritmiler oluşabilir. (vi) Gebelerde kullanıldığında adrenalin fötusun kalbinde fonksiyonel bozukluklar yapabilir. Konjenital malformasyon insidensini hafif artırdığı bulunmuştur. Bu nedenle gebelerde adrenalin injeksiyonu genelde tavsiye edilmez. Ancak inhalasyonla alınan adrenalin aerosolunun teratojenik etkisi gösterilmemiştir. (vii) Yukarıda sayılan ve yaşlılarda görülme olasılığı fazla olan kontrindikasyonlar bulunmasa bile, adrenalin'in kardiyovasküler etkilerine duyarlığın genellikle artmış olması nedeniyle yaşlılarda adrenalin uygularken özellikle dikkatli olunması gerekir.

* İnjeksiyonluk alfa-blokör ilaç müstahzarları bulunmadığı takdirde (halen Türkiye'de olduğu gibi) klorpromazin (Largactil vb.) 25 mg injekte edilebilir.

Hipertiroidizm ve esansiyel hipertansiyondan başka, diabetes mellitus (diyabetik otonomik nöropati geliştiğinde), raşitizm ve familyal disotonomia gibi hastalık hallerinde de katekolaminlere karşı **duyarlık artmış olabilir.** Diyabette ve disotonomide nöropatiye bağlı olarak gelişen ve denervasyon aşırı-duyarlığına bağlı olan bir durum sözkonusu olabilir.

Yukarıda adrenalin için belirtilen yan tesirler ve **kontrindikasyonlar, bu ilacın alfa-mimetik** ve/veya **beta-mimetik etkisi** ile **ilgilidir. Bu nedenle, bu yan tesirler ve kontrindikasyonlar, ilacın alfa-mimetik etkisi veya beta-mimetik etkisinden birinin, diğerinin veya her ikisinin belirgin olmasına göre, diğer katekolamin ve katekolamin-olmayan ilaçlar için de kısmen veya tamamen geçerlidirler.**

Aşağıdaki **ilaçlarla tedavi sırasında katekolaminlere duyarlık artmıştır :** (i) MAO inhibitörleri, (ii) trisiklik antidepresanlar ve kokain, (iii) rezerpin, guanetidin ve benzeri adrenerjik nöron blokörleri ve (iv) glukokortikoidler. Anılan dört durumda duyarlık artması genellikle katekolamin-olmayan ilaçlar (sempatomimetik aminler) için de geçerlidir. Ancak indirekt etki yapma özelliği belirgin olan sempatomimetik aminlere karşı duyarlık ikinci ve üçüncü durumda artmış değil, azalmıştır (bak. s. 1106). Beta-adrenerjik reseptör blokörlerini alan hastalarda adrenalin ve noradrenalin gibi alfa-mimetik etkili sempatomimetik ilaçların hipertansif etkilerine karşı ve digoksin veya kinidin alan kalp hastalarında adrenalinin aritmi-yapıcı etkisine karşı duyarlık artmıştır; bu tür etkileşmelerden sakınılması gerekir.

Aşağıdaki durumlarda katekolaminlere ve diğer sempatomimetik ilaçlara **karşı duyarlık azalmıştır:** (i) Metabolik veya respiratuvar asidoz, (ii) miksödem, (iii) adrenal korteks yetmezliği ve hipopitüvitarizm.

Dipivefrin: Adrenalin'in diester türevidir (dipivaliladrenalin). %0.1'lik solüsyonu **kronik açık-açılı glokomun tedavisi** için günde 2 kez göze damlatılarak kullanılır. Gözde daha yavaş parçalandığı için, adrenalinden kitlesine göre 10 kez daha güçlüdür; onun için 10 kez daha düşük konsantrasyonda kullanılır. Daha ufak miktarda kullanılması ve konjonktiva kesesinde di-ester türevi şeklinde olması nedeniyle, adrenalin ile gözde sık olarak oluşan lokal dayanıksızlık reaksiyonları (reaktif hiperemi, blefarit, kaşınma ve lokalize ağrı gibi) bu ilaçla oluşmaz veya seyrek oluşur. Göz dokusu içinde hidroliz edilerek aktif adrenaline dönüşür. Adrenalinden daha seyrek ve daha hafif sistemik reaksiyona (aritmi ve kan basıncı yükselmesi gibi) neden olur.

NORADRENALİN

Adrenalin'in azot atomunda metil gurubu içermeyen türevidir. Nor öneki, Almanca **nitrogen ohne radikal** deyimindeki sözcüklerin ilk harflerinden oluşur. İlaç olarak, noradrenalin'in, bitartrat veya hidroklorür tuzundan hazırlanan injeksiyonluk solüsyonu kullanılır.

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri adrenalininkiler ile mukayeseli bir şekilde yukarıda belirtilmiştir. Aritmi yapıcı etkisi, adrenalin ve izoproterenol'a göre zayıftır. Kardiyovasküler sistem dışında farmakolojik etkinliği fazla değildir. β_2 tipi adrenerjik reseptörler üzerindeki etkinliği adrenalininkine göre çok düşüktür; bu nedenle bronkodilatör etkisi önemsiz derecededir. Metabolik etkileri ve SSS üzerindeki etkileri de adrenalininkilere oranla zayıftır. Adrenalinden farklı olarak, gebe uterusta ve doğum sırasında uterus kasılmalarını güçlendirir ve sıklaştırır.

Adrenalin gibi ağız yolundan alındığında etkisizdir. Vücutta inaktive edilmesinden 70. Konu'da söz edilmiştir.

Vazokonstriktör etkisi nedeniyle **akut hipotansiyon ve şok hallerinde i.v. infüzyon suretiyle** kullanılır. Mililitrede 2 mg oranında noradrenalin bitartrat içeren 4 ml'lik ampuller halinde bulunur. Bu tuz, ağırlığının yarısı kadar noradrenalin'e eşdeğerdir. Ampul içindeki solüsyon, 1 litre izotonik glukoz veya sodyum klorür solüsyonu içine katılır. Elde edilen solüsyonunu 1 ml'sinde baz eşdeğeri olarak 4 μg noradrenalin vardır. Bu dilüe edilmiş solüsyon genellikle 2-4 μg/dak (0.5-1 ml/dak) hızında infüze edilir. Diğer özelliklerine ve kullanılışı ile ilgili ayrıntılara Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s.1190-91). Yan tesirleri adrenalininkilere benzer; bunlar kan basıncı yükselmesi hariç genellikle daha hafif olurlar.

Noradrenalin ve diğer alfa- mimetik vazokonstriktör ilaçların uzun süre uygulanmasının ardından ilaca son verildikten sonra kan basıncında belirgin bir **rebound düşme** olabilir. Bunun nedeni intravasküler plazma hacminin azalmış olması (hipovolemi) ve bir süre için vasküler tonusun kaybolmuş olmasıdır.

İZOPROTERENOL (İZOPRENALİN)

β- adrenerjik reseptörleri etkileyen en güçlü sempatomimetik ilaçtır. Belirgin vazodilatör ve brankodilatör etkisi vardır. Vazodilatör etkisi, çizgili kasların ve splanknik bölgenin damar yataklarında özellikle belirgindir; buralarda kan akımını artırır. Böbrek kan akımını normal durumda azaltır; şoklu hastalarda ise artırır. β_1 ve β_2-adrenerjik reseptörlerin her ikisini de aynı derecede güçlü aktive eder; bu nedenle etkinliği selektif değildir. Eliminasyonu yönünden noradrenalin ve adrenalin'e kalitatif olarak benzer. Kardiyovasküler etkilerinden, adrenalinle karşılaştırmalı bir şekilde yukarda söz edilmiştir. Adrenalinkilere yakın derecede metabolik ve santral etki gösterir.

Kalp bloğunun ve ağır bradikardinin kısa süreli acil tedavisinde kullanılır (bak. 41. Konu). Kalp debisini artırması ve ayrıca bütün damar yataklarında vazodilatasyon yapması ve kan akımını artırması nedeniyle i.v. infüzyon suretiyle **şok tedavisi**nde kullanılabilir.

İzoproterenol'un ml'de 0.2 mg izoproterenol hidroklorür içeren 1 ve 5 ml'lik ampulleri vardır; Türkiye'de pazarlanmamıştır. **Şok tedavisi**nde 1-2 mg (5-10 ml) ilaç, 500-1000 ml

%5'lik glukoz solüsyonu içinde dilüe edilir ve mutad olarak 1-4 μg/dak hızında i.v. infüzyonla uygulanabilir. İnfüzyon hızı, gerektiğinde 10 μg/dak'a kadar çıkartılabilir. **Bradikardiye karşı** veya ikinci veya üçüncü derecede **kalp bloklarında** yukarıda belirtilen şekilde hazırlanan dilüe solüsyonu 0.2-2 μg/dak hızında i.v. infüzyonla uygulanır. Propranolol ve diğer **beta-blokör ilaçların yaptığı akut zehirlenmelerde** de aynı şekilde kullanılabilir. Torsades de pointes türü tehlikeli ventriküler aritmiyi düzeltmek için kullanılabilir.

Yan tesirleri taşikardi, ektopik atışlar, başağrısı, baş dönmesi, tremorlar, terleme ve cilte kızarmadır; ciddi taşiaritmilere neden olabilir. Koroner yetmezliği olan kimselerde angina nöbetine yol açabilir.

DOPAMİN

En basit yapılı katekolamindir. İlaç olarak kısıtlı sayıdaki indikasyonlarda kullanılır. Periferde bazı damar yataklarında (renal, mezenterik, koroner ve intraserebral damar yatakları gibi) bulunan DA_1* reseptörleri ve adrenerjik sinir uçlarında bulunan ve noradrenalin salıverilmesinde inhibisyona yol açan DA_2* reseptörleri etkiler. Ayrıca, dozu artırılınca adrenoseptörleri de etkiler. Bu etkisi kısmen indirekttir (adrenerjik uçlardan noradrenalin salıverilmesine bağlı). β reseptörlerin esas olarak β_1 tipi üzerinde etkilidir; β_2 tipi reseptörler üzerindeki etkinliği yok denecek kadar azdır ve bronkodilatasyon yapmaz. Yüksek dozda, adrenerjik sinir uçlarından yaygın şekilde noradrenalin salıverilmesine neden olabilir; bu doz düzeyinde α reseptörleri de aktive ederek vazokonstriksiyon yapar.

En belirgin etkilerini kardiyovasküler sistemde yapar; oradaki etkileri kullanılan doz düzeyine göre değişir. Dopamin, noradrenalin gibi, sadece **i.v. infüzyonla** verilir.

İnfüzyon hızı düşükse (0.5-2 μg/kg/dak), sadece dopaminerjik reseptörleri aktive eder ve yukarıda sayılan damar yataklarında kan akımını artırır. TPR'yi düşürür ve kalp debisinde belirgin bir artma yapmaz. Kan basıncını değiştirmez veya hafif düşme yapar. Özellikle böbrek kan akımında belirgin bir artma olur ve filtrasyon hızı artar. Diüretik ve natriüretik etki gösterir, böbreklerden su ve Na^+ itrahını artırır. Bu etkisinin böbrek kan akımı üzerindeki etkisinden bağımsız olduğu gözlenmiştir. Söz konusu renal etkiler de D_{A1} reseptörler aracılığı ile olur. Damarların dopaminerjik reseptörleri, SSS'deki dopaminerjik reseptörlerden farklı özelliklere sahiptir. Butirofenonlar ve fenotiazinler gibi, santral dopaminerjik reseptörlerde güçlü blokaj yapan ilaçlar vasküler dopaminerjik reseptörleri zayıf bir şekilde ve kısa bir süre için bloke ederler. Metoklopramid ve bulbokapnin, vasküler dopaminerik reseptörleri güçlü bir şekilde bloke eder ve dopamin'in vazodilatör etkisini ortadan kaldırır. β_2 blokörler, antihistaminikler ve atropin, dopamin'in vazodilatör etkisini bloke edemezler.

İnfüzyon hızı artırılırsa (2-10 μg/kg/dak), dopamin kalpteki β_1-reseptörleri aktive eder; myokardın kontraktilitesini, atış hacmini ve debiyi artırır. Kalbin atış sayısı üzerindeki etkisi belirgin değildir. Kalpteki etkisi kısmen, adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıvermesine bağlıdır. İnfüzyon hızı 10 μg/kg/dak sınırının üstüne çıkarsa damarların α-reseptörleri etkilenmeye başlanır; yukarıda sayılanlar dışında kalan damar yataklarında gelişen vazokonstriktör etki sonucu bu yerlerde kan akımı azalır. Özellikle çizgili kasların damar yatakları bu ilacın vazokonstriktör etkisine duyarlıdır; dopamin çizgili kaslardan geçen kan akımını azaltır. İnfüzyon hızı çok yüksek olduğu takdirde bütün damar yataklarında vazokonstriksiyon oluşur; kan basıncı oldukça yükselir ve aritmiler ortaya çıkar. Dopaminin damarların dilatasyonuna yol açan β_2-reseptörler üzerine etkisi yoktur.

Düşük hızda infüze edildiğinde myokardın oksijen tüketimini artırmaz. TPR'yi ve kan basıncını yükselten dozda verildiğinde oksijen tüketiminde artma yapabilir.

Dopamin ml'de 40 mg dopamin hidroklorür içeren 5 ml'lik ampul halinde çıkarılmıştır. Bu solüsyon dilüe edildikten sonra **i.v. infüzyon şeklinde,** tercihen infüzyon pompası kullanılarak, uygulanır. Dilüsyon 250 veya 500 ml hacminde izotonik glukoz veya sodyum klorür solüsyonu, Ringer veya laktatlı Ringer solüsyonu ile yapılır. Yüksek pH'de dopamin çabuk parçalandığı için kalevi solüsyonlar (bikarbonatlı Ringer gibi) kullanılmamalıdır. Kullanılan solüsyon hacmine göre dilüsyondan sonraki konsantrasyon sırasıyla, 160 veya 80 mg/ml olur. İnfüzyon hızı başlangıçta 5 μg/kg/dak olacak şekilde ayarlanır; daha sonra yeterli derecede doku perfüzyonuna olanak veren bir düzeye çıkartılır. İnfüzyon sırasında doku perfüzyonunun göstergesi olarak, idrar akımı, cildin rengi, kan basıncı, nabız ve arteriyel kan gazı düzeyleri izlenir.

Dopamin'in **en önemli kullanılış yerleri** akut myokard yetmezliği veya kalp cerrahisi sırasında ortaya çıkan **kardiyojenik şok**un ve ayrıca **septik şok**un **tedavisi**dir; buna konunun sonunda değinilmiştir. Bu durumda i.v. infüzyonla 2-5 μg/kg/dak hızında uygulanır. Dijitale veya diüretiklere cevap vermeyen düşük debili konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde de kullanılır (bak. 42. Konu).

Yan tesirleri: En önemlisi kalpte oluşturduğu taşiaritmilerdir; genellikle, yüksek dozda kullanıldığında veya myokard iskemisi, metabolik asidoz ya da hipoksemi

* DA_1 ve DA_2 yerine bazı kaynaklarda D_1 ve D_2 simgeleri kullanılır. Ancak D_1 ve D_2 simgeleri beyindeki dopamin reseptörleri için kullanıldığından ve periferdeki dopamin reseptörlerinin beyindeki benzerlerinin tamamiyle aynı olduğu kanıtlanmadığından DA_1 ve DA_2 simgeleri daha uygun olur.

mevcutsa ortaya çıkar. Uzun süren infüzyonu ekstremitelerde gangren oluşturabilir. Dopamin solüsyonunun infüzyon yerinden doku içine kaçması, noradrenalin için belirtildiği şekilde, cilt nekrozuna neden olur; bu durumda aynı tedavi yöntemi uygulanır. İnfüzyon sırasında hipotansiyon yapabilir; bu durum infüzyon hızını artırmak suretiyle düzeltilebilir. Bazen de hipertansiyon yapabilir. İnfüzyonun birden kesilmesi hipotansiyon oluşturur; bu nedenle infüzyon hızını giderek azaltmak suretiyle ilacın kesilmesi gerekir. Dopamin infüzyonu bulantı,kusma, başağrısı, dispne ve angina nöbetine neden olabilir.

Etkileşmeler: Dopamin, diğer katekolaminler gibi, vücutta MAO tarafından inaktive edildiği için, MAO inhibitörü ilaçlarla etkileri potansiyalize edilir. Bu ilaçlarla tedavi edilmekte olan veya kısa bir süre önce tedavi görmüş olan hastalarda kullanılmamalıdır. Fenotiazinler ve butirofenonlar dopaminerjik reseptörleri bloke ederek dopamin'in böbrek ve diğer bazı damar yatakları üzerindeki vazodilatör etkisini azaltabilirler. Bu ilaçlar α-adrenerjik reseptörleri de bloke edebildiklerinden dopamin'in vazokonstriktör etkisini de azaltırlar. β-reseptör blokörleri ise bu ilacın kalp debisi üzerindeki artırıcı etkisini ortadan kaldırırlar.

DOBUTAMİN

Sentetik bir katekolamindir. Kalpteki β_1-adrenerjik reseptörleri selektif olarak etkileyerek pozitif inotrop etki yapar. Myokardın özellikle kontraktilitesini artırır; fakat sinoatriyal düğüm üzerindeki hızlandıcı etkisi ve myokard üzerindeki aritmi yapıcı etkisi güçlü değildir. Rasemik bir karışımdır; kalpte β_1-reseptörler üzerinde (+) - dobutamin izomerinin agonistik etkisi, (-)-dobutamine göre yaklaşık 10 kez daha güçlüdür. (-) yani levo izomerinin güçlü α_1-reseptör agonisti etkinliği vardır. Myokardda β_1-reseptörlerden başka α_1-adrenerjik reseptörlerin de bulunduğu ve bu reseptörlerin dobutamin'in pozitif kronotrop etkiyi belirgin derecede oluşturmaksızın güçlü pozitif inotrop etki yapmasını sağladığı ileri sürülmüştür; ancak (+) yani dekstro izomerin α_1-reseptör antagonisti olması, rasemik karışımın alfa-mimetik etkinliğini azaltır. α_1 reseptör aktivasyonu, myokard hücrelerinde myozin hafif zincirini fosforile etmek (MHZ kinazı aktive ederek) ve hücrede alkalinizasyon yapmak (Na^+/H^+ antiportunu aktive ederek) suretiyle myofibrillerin Ca^{2+} 'a duyarlığını artırır.

Konjestif kalp yetmezliğinin ileri döneminde myokardda beta-reseptör dansitesi azaldığında, bu ilacın alfa-reseptörler üzerinden de inotrop etki yapabilmesi etkinliğini korumasını ve tolerans oluşmamasını sağlar. Pozitif inotrop etkisi, beta-blokör ilaçlar ile olduğu gibi, alfa-blokör ilaçlarla da azaltılır. Damarlar üzerindeki alfa-mimetik etkisi, damar yataklarının çoğunda vazodilatör (β_2) etkisi ile tamponlandığından, periferik damar rezistansını ve kan basıncını genellikle etkilemez. Kalp debisini artırmasında kalpteki pozitif inotrop etkisi yanında, venülleri büzerek venöz dönüşü artırması da rol oynar. Dobutamin, dopaminerjik reseptörleri etkilemez. Pulmoner veç basıncını düşürür.

Dobutamin'in diğer bir yararlı özelliği, diğer katekolaminler gibi etkisinin kısa süreli olmasıdır; eleminasyon yarılanma ömrü 2.5 dakika kadardır. İntravenöz infüzyona son verilince etkisi kısa zamanda geçer. Bu özellik istenmiyen bir etki meydana getirdiğinde önem kazanır.

Dobutamin kalp debisini artırması nedeniyle, konjestif kalp yetmezliğinin vazodilatörlerle yapılan tedavisi için (bak. 42. Konu) ve kalpteki cerrahi girişimlerden sonra kalp atış hacmini yeterli düzeyde sürdürmek için kullanılır. Ayrıca myokard infarktusu sırasında gelişen konjestif akut kalp yetmezliğinin tedavisi için kullanılır; akut myokard infarktusunda infarktüs alanını genişletmez ve digoksinden daha güçlü akut pozitif inotrop etki oluşturur. Konjestif kalp yetmezliği ile ilgili akut durumlardan başka, dijitale-rezistan ilerlemiş konjestif yetmezlik olgularında aylarca intermitent (aralıklı) uygulanarak denenmiş ve bu şekilde yapılan kronik tedavide de yararlı bulunmuştur. Ayrıca diğer nedenlere bağlı kardiyojenik şokun ve septik şokun tedavisinde yararlıdır.

Dobutamin kuru toz halinde 250 mg ilaç içeren ampüller şeklinde bulunur. Ampul içeriği en az 50 ml % 5'lik glukoz solüsyonu içinde çözülerek **sadece i.v. infüzyonla** uygulanır. İnfüzyon hızı genellikle 2.5-10μg/kg/dak'tır. Gerektiğinde 40 μg/kg/dak'a kadar çıkartılabilir.

Doza bağımlı bir şekilde aşağıdaki **yan tesirleri** oluşturur: bulantı, başağrısı, palpitasyon, taşikardi, hipertansiyon, anginal ağrı, nefes kesikliği. İzoproterenol'a oranla daha seyrek olmak üzere, ventriküler aritmilere neden olur.

Dopamin'in aksine dobutamin kalevi sıvılar içinde de dayanıklıdır. Solüsyonu oda sıcaklığında 6 saat, buzdolabında 48 saat saklanabilir.

Dopeksamin: Kalp kasını β_2 adrenerjik reseptörleri aracılığı ile stimüle ederek kasılma gücünü artırır; ayrıca damarlarda β_2 ve dopaminerjik reseptörleri aktive ederek vazodilatör etki yapar, renal kan akımını artırır. Kronik kalp yetmezliğinin ağırlaşması halinde ve kalp cerrahisi sırasında ortaya çıkan akut kalp yetmezliğinde geçici olarak **inotropik ve vazodilatör destek** vermek için i.v. infüzyonla 0.5 μg/kg/dak hızında uygulanır; hız basamaklı olarak 15 dak'da bir artırılarak 6 μg/kg/dak'a kadar çıkartılabilir.

II. SEMPATOMİMETİK AMİNLER (KATEKOLAMİN-OLMAYANLAR)

Bu bölümdeki sempatomimetik ilaçlar: i) Alfa-mimetik ilaçlar, ii) Beta-mimetik ilaçlar, iii) SSS'ni stimüle

edenler (amfetaminler ve amfetamin benzerleri) ve iv) Diğerleri olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar.

Bunlardan en fazla kullanılanlar ilk iki grupta bulunanlardır ve bu iki gruptaki ilaçlar kullanılış yerine veya kullanılış yeri ile ilgili **temel etkilerine göre alt-gruplara ayrılırlar.** Daha önce belirtildiği gibi alfa-mimetik ilaçların az bir kısmı (fenilefrin, metoksamin, heptaminol ve lokal dekonjestanlar) ile beta-mimetik ilaçların hepsi sempatomimetik etkilerini, efektör hücrelerin adrenerjik reseptörlerini direkt olarak aktive etmek suretiyle oluştururlar. Alfa-mimetik ilaçların geri kalan büyük bölümü ile amfetaminler ve benzerleri **karma etkili sempatomimetik ilaçlardır;** adrenerjik reseptörleri kısmen direkt olarak etkilerler ve aynı zamanda adrenerjik sinir ucuna girerek oradan salıverdikleri endojen noradrenalin aracılığı ile adrenerjik reseptörleri indirekt şekilde aktive ederler. Tiramin ve ilaç olarak kullanılmayan β- feniletilamin maddesi sempatomimetik etkisini sadece indirekt mekanizmayla oluşturan az sayıdaki maddelerin örneğidirler. Sempatomimetik aminler adrenerjik sinir ucuna genellikle, sitoplazma membranı üzerindeki **amin pompası (noradrenalin transportörü) aracılığı ile** girerler (yani noradrenalin re-uptake'ini yapan mekanizma ile uptake'e uğrarlar) ve esas olarak sitoplazmik mobil havuzdan, kavşak aralığına noradrenalin salıverilmesine neden olurlar. **Vezikküllere** girip onun içindeki noradrenalin'i de sitoplazma içine salıverebilirler. Ayrıca amin pompasına karşı yarışmak suretiyle endojen noradrenalin re-uptake'ini inhibe ederler ve bu olayın da sempatomimetik etkiye katkısı vardır. Bu ilaçlar tarafından salıverilen noradrenalin sitoplazma içindeki MAO'nun etkisine açık olduğundan indirekt etkili sempatomimetik ilaçların etkisi; MAO inhibitörleri tarafından potansiyalize edilir. MAO, sitoplazmaya giren sempatomimetik ilacın kendisini de parçalar. Sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salıverilmesi ise sözkonusu ilaçlara bağlı salıverilme arasındaki temel farklar s. 1170-71'de belirtilmiştir.

İlaç olarak verilip dolaşıma giren sempatomimetik aminlerin vücuttaki inaktivasyonunda **karaciğer ve diğer yerlerdeki MAO** tarafından yıkılma önemli rol oynar. Bazıları MAO'ya az veya çok dayanıklıdırlar. Fenil halkaları katekol şeklinde olmadığından, **KOMT enzimi**ne genellikle dayanıklıdırlar; şöyle ki bazılarının fenil halkasında, hiç hidroksil grubu bulunmaz, bazılarında bir tane bulunur ve diğer bir kısmında iki hidroksil bulunur ama 3 ve 4 numaralı karbonlar üzerinde değildir ya da zaten metillenmiş durumdadır (bak. Şekil 73.1). Fenil halkasında hidroksil bulunmayanlar (amfetamin, metamfetamin, efedrin ve fenilpropanolamin gibi) fazla lipofiliktir, SSS'ne girer ve santral stimülan etki gösterirler.

Amin azotu üzerindeki radikalin büyüklüğü, α- veya β- reseptörlere selektiflik derecesini etkiler. Etil zincir üzerindeki radikalin türü (genellikle hidroksil veya metil) ve yeri, MAO'a dayanıklılık veya duyarlığı, reseptörler üzerindeki etkinlik derecesini ve kısıtlı ölçüde olmak üzere lipofilikliği (santral stimülan etkinliği) belirler. Değinilen noktalarla ilgili yapı özelliğinin ilaçlar arasında fazla değişmesi nedeniyle, sempatomimetik aminlerin **farmakokinetik profili** geniş değişkenlik gösterir. Genel kural olarak bunlar **ağız yolundan alınmaya elverişle olan, vücutta katekolaminler gibi hızlı yıkılmayan ve daha uzun etkili** olan ilaçlardır. Yapı-etki ve yapı-inaktivasyon ilişkilerine Kitabın 2. Baskısının 3. Cildinde ayrıntılı olarak değinilmiştir.

1. ALFA-MİMETİK İLAÇLAR

Bu gruptaki ilaçların bir kısmı saf alfa-mimetik etkinlik gösterirler. Geri kalanların beta-mimetik etkinliği de vardır, fakat egemen olan etkinlikleri genellikle alfa-mimetik olandır; bu tür etkinlik gösterenlerin kan basıncını yükseltmelerinde (vazopresör etkide), vazokonstriksiyona (α-mimetik etkiye) bağlı total periferik damar rezistansı artması yanında, kalp debisinin artması (beta-mimetik etki) de rol oynar. Saf alfa-mimetik etkinlik gösterenler direkt etkili olanlardır. Öbürleri karma etki gösterirler; alfa-mimetik etkinlik yanında, kalpteki β_1-reseptörlere özgü az veya çok beta-mimetik etkinlik gösterme, karma etki yapmanın yani kısmen sinir ucundan salıverilen noradrenalin aracılığı ile etki yapmanın kaçınılmaz bir sonucudur.

a) Antihipotansif Olarak Kullanılanlar

Etkilerinin niteliği bakımından adrenaline'e ya da noradrenalin'e benzeyen ilaçlardır. Etki süreleri bu katekolaminlerinkine oranla çok uzundur. Ağız yolundan veya parenteral uygulanırlar. Presör etkileri i.v. verilişte genellikle yarım saat kadar, i.m. veya s.k. verilişte 1-1.5 saat kadar sürer.

Efedrin : Çin'de en az iki bin yıldan beri halk ilacı olarak kullanılan Ephedra türü bir bitkiden ilk olarak 1920'lerde elde edilmiş olan bir alkaloiddir. Daha sonra sentezle yapılmaya başlanmıştır. Periferik etkinliğinin niteliği bakımından **adrenalin'e benzer;** ancak gravimetrik etki gücü adrenaline göre düşüktür; fakat etki süresi daha uzundur. Esas itibariyle adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıvererek **indirekt etki** yapar. Sempatomimetik etkisi, dozlar tekrarlanırsa giderek azalır (taşifilaksi). Kalp üzerindeki stimülan etkisi nedeniyle kalp debisini artırarak ve ayrıca damar yataklarının çoğunda vazokonstriksiyon yaparak diyastolik ve özellikle sistolik kan basıncını yükseltir. Koroner, çizgili kas ve serebral damar yataklarında kan akımını artırır. Kalp atış hızında yaptığı yükselme, bastırıcı refleks etki nedeniyle pek belirgin değildir. SSS'ni stimüle eder. Belirgin bronkodilatör etkisi vardır.

Spinal anesteziye veya epidural anesteziye bağlı **hipotansiyonun düzeltilmesi** için dilüe ml'de 3 mg ilaç içeren dilüe solüsyonu yavaş i.v. injeksiyonla 9 mg'a kadar verilir, gerekirse 3-4 dakikada bir tekrarlanır. (maksimum 30 mg.). **Nazal dekonjestan** olarak sprey veya burun damlası şeklinde 0.5'lik (bebeklerde ve küçük çocuklarda % 0.25'lik) solüsyonu kullanılır. **Enuresis nokturnayı** önlemek için gece yatarken ağızdan 15-60 mg dozunda verilebilir. Akut bronşit olgularında kullanılan antitusif majistral formüllere katılabilir. Diğer özelliklerinden ve yan tesirlerinden 52. Konuda söz edilmiştir. İlaç olarak sülfat veya hidroklorür tuzu kullanılır. Psikomotor stimülan etkisi nedeniyle keyif verici olarak suistimal edilir; ayrıca kaçak olarak metamfetamin yapımında prekürsör olarak kullanılabilir. Bu son durum nedeniyle, prekürsör maddelerin uluslararası kontrolu ile ilgili 1988 tarihli Birleşmiş Milletler Sözleşmesi kapsamına sokulmuştur.

Fenilefrin : Benzen halkasında 4-OH grubunun bulunmaması dışında yapıca adrenaline benzer. Farmakolojik etki kalıbı yönünden ise **noradrenalin'e benzer.** α_1-adrenerjik reseptörleri direkt olarak güçlü bir şekilde etkiler. Deneysel preparatlarda daha düşük derecede de olsa beta-reseptörleri de etkiler. Yüksek dozda, sinir ucundan noradrenalin salıverilmesine neden olabilir.

Vazokonstriktör etkisi nedeniyle TPR'yi belirgin şekilde artırarak kan basıncını yükseltir. Kalp üzerinde belirgin derecede stimülan etki yapmaz, kalp debisini hafif azaltır. Kan basıncı yükselmesine bağlı refleks etkisiyle kalpte bradikardi yapar; bu etkisi atropin vermekle önlenebilir. Yüksek dozlarda bile kalpte nadiren aritmi yapar. Koroner kan akımını artırır; diğer damar yataklarında ise kan akımını azaltır.

Ağız yolundan alındığında absorpsiyonu düşük ve değişken bir oranda olur; barsak mukozası ve karaciğerde sülfat konjügasyonu suretiyle önemli ölçüde inaktive edilir. Ağızdan alındığında böylece belirgin bir derecede ilk geçişte (presistemik) eliminasyona uğrar. Ağızdan kullanılması tavsiye edilmez. Eliminasyonu yavaş olduğu için etkisi nisbeten uzun sürer; bu süre, i.v. verildiğinde yaklaşık 20 dak, s.k. verildiğinde ise 1 saat kadardır.

Hipotansif durumlarda kan basıncını yükseltmek için yavaş i.v. injeksiyonla 0.1-0.5 mg verilir; gerekirse en az 15 dakika sonra tekrarlanır. s.k. ya da i.m. olarak 2-5 mg dozunda kullanılır; gerekirse tekrarlanır. İntravenöz infüzyonla başlangıçta 180 μg/dak'a kadar artırılabilen bir hızda uygulanır; alınan cevaba göre hız 30-60 μg/dak'a inilir. Hidroklorür veya dimetinden maleat (antihistaminik) tuzu şeklinde burun dekonjestanı veya midriyatik olarak lokal uygulanmak suretiyle kullanılabilir.

Metaraminol : Etki kalıbı bakımından adrenalin'den ziyade **noradrenalin'e benzer.** Sempatomimetik etkisi, önemli derecede direkttir. Kan basıncını yükseltmesi damar yataklarında vazokonstriksiyon yapmasına ve böylece TPR'yi yükseltmesine bağlıdır. Myokardın kontraktilitesini artırır ve kalbin atış hacmini yükseltir; fakat kalp debisinde artma yapmaz, bazen hafif azaltabilir. Refleks bradikardi oluşturur; atropinden sonra bradikardi oluşturmaz ve kalp debisinde artma yapar. Pülmoner kan basıncını yükseltir.

Acil durumlarda 0.5-5 mg dozunda i.v. injeksiyon suretiyle uygulanabilir. İlaç olarak tartrat tuzu kullanılır, bunun 9.5 mg'ı 5 mg baz metaraminol'a eşdeğerdir. Müstahzarlarında doz, baz üzerinden belirtilmiştir.

Metaraminol akut hipotansif durumlarda, özellikle myokard infarktusuna bağlı hipotansiyonda i.v. infüzyonla uygulanır. Bunun için 15-100 mg ila 500 ml fizyolojik salinde veya %5'lik glukoz solüsyonunda seyreltilir; infüzyon hızı cevaba göre ayarlanır. Metaraminol i.v. injeksiyonunun, ailesel Akdeniz ateşinde (FMF) nöbet oluşturduğu ve teşhis testi için kullanılabileceği bildirilmiştir.

Metoksamin: Tamamiyle direkt sempatomimetik etkinlik gösteren selektif bir α-agonist ilaçtır; adrenerjik sinir ucuna girmez. SSS'ni etkilemez. Etki kalıbı yönünden **fenilefrin'e çok benzer;** bu nedenle farmakolojik özelliğinden fazla söz edilmiyecektir. Daha uzun etkilidir. Atropinlenmiş deneklerde de refleks bradikardi yapar. Ventrikül kasının aksiyon potansiyelinin süresini ve refrakter periyodunu,diğer sempatomimetik ilaçların aksine, uzatır ve A-V iletimi yavaşlatır. Bu etkilerin ilacın zayıf β_1-reseptör blokörü etki yapmasına bağlı olması muhtemeldir. İnsanda pilomotor kasları kasarak hindi derisi görünümü oluşturur; miksiyon isteği uyandırabilir.

Fenilefrin'e göre doku içine injekte edildiğinde presör etkisi 60-90 dak kadar sürer. Hipotansif durumlarda veya paroksismal supraventriküler taşikardide 5-20 mg i.m. veya 5-10 mg yavaş i.v. injeksiyonla kullanılır. Spinal anestezi sırasında sık olarak ve genel anestezi sırasında bazen ortaya çıkan hipotansiyonun tedavisi için, SSS'i stimülasyonu yapmaması ve anesteziklerin aritmojenik etkilerini artırmaması nedeniyle, tercih edilir. 1980 yılında A.B.D.'de tüketim hacminin yeterli bulunmaması nedeniyle yapımcı firma tarafından pazarlanmasına son verilmiş ve anestezistlerden gelen ısrarlı istem üzerine yeniden pazarlanmıştır.

Diğer İlaçlar: Vazokonstriktör özelliği nedeniyle kullanılan ilaçlar etilefrin, norfenefrin, etilnoradrenalin, hidroksiamfetamin, oksedrin, korbadrin (α-metilnoradrenalin), oktopamin ve heptaminol hidroklorürdür. Bunlara Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde kısaca değinilmiştir (bak. s. 2248-50),

b) Dekonjestan Olarak Kullanılanlar

Burun mukozasındaki damarları büzmek suretiyle, mukozada konjestiyona bağlı şişkinliği gideren ilaçlardır. Böyleee burun tıkanıklığını gidererek hava geçişini sağlarlar; sinusların deliği kapanmışsa onu açıp drenaja ve sinusların havalanmasına da olanak verirler. Orta kulak iltihabında tıkanmış Eustachi borusunu açmak amacıyla antibakteriyel tedaviye yardımcı olarak ve serröz otit tedavisinde tek ilaç olarak kullanılırlar.

Nazal dekonjestanlar burun ile ilgili olarak, nezle ve diğer solunum yolu infeksiyonlarına eşlik eden akut rinitte, saman nezlesi (mevsime bağlı alerjik rinit, polinozis), perenial rinit (mevsimle ilişkisi olmayan alerjik rinit), sinuzit ve diğer rinit şekillerinde kullanılırlar. Bu ilaçlarla birlikte, aynı müstahzar içinde veya ayrı olarak, antihistaminik ilaç uygulanmasına genellikle gerek yoktur. Saman nezlesi dışında antihistaminiklerin rinit tedavisinde yeri yoktur.

Dekonjestan olarak kullanılan ilaçlar, lokal kullanılan dekonjestanlar ve sistemik (oral) kullanılan dekonjestanlar diye iki kısma ayrılırlar. Efedrin ve fenilefrin dekonjestan olarak hem lokal ve hem de sistemik kullanılabilir.

(i) Lokal Dekonjestanlar:

Burun mukozasına veya konjonktivaya lokal olarak uygulanırlar. Bazıları lokal anestezik solüsyonlarına da katılır. Lokal dekonjestanlar genellikle saf alfa-mimetik etkinlik gösterirler ve çoğu, direkt etkili ilaçlardır. Kimyasal yapılarına göre ikiye ayrılırlar.

İmidazolin türevleri: Yapıca ve etkileri yönünden, antihipertansif olarak kullanılan bir ilaç olan klonidin'e (bak. 38. Konu) benzerler. Sadece α-reseptörleri ve özellikle bunların α_2 alt-tipini etkilerler. Elektriksel olarak stimüle edilen adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini azaltırlar. Beta-reseptörler üzerinde etki göstermezler. Bunlar **nafazolin** (2-naftilmetilimidazolin, Pivanol), **tetrahidrazolin** (Tyzine), **ksilometazolin** (Otrivin), oksimetazolin (İliadin) ve **indanazolin** (Farial)'dir. Lokal etkisi en uzun olan ksilometazolin'in yaptığı lokal vazokonstiriksiyon 8-10 saat kadar sürer.

Alifatik aminler: İndirekt sempatomimetik etkinlik gösterirler; bazılarında sikloheksan veya siklopentan halkası bulunur. Moleküllerinin alifatik zincir kısmında genellikle 7-8 karbon içerirler. SSS'ni stimüle etmezler. Bu grupta **siklopentamin** (Clopane), **tuaminoheptan** (Tuamine), **metilheksamin** (Forthane) ve **propilheksedrin** (Benzedrex) bulunur. Son üç ilaç baz şeklinde iken uçucu sıvıdır ve inhalatör içinden koklanmak suretiyle kullanılır. Alifatik sempatomimetik aminlerden **izometepten** (Octin) nazal dekonjestan olarak kullanılmaz, antispazmodik, midriyatik, bronkodilatör ve antimigren ilaç olarak kullanılır. Buna benzeyen diğer bir alifatik sempatomimetik olan **metil-oktenilamin** (Octinum) antispazmodik olarak bir zamanlar kullanılmıştır.

Lokal uygulama için **aşağıdaki farmasötik şekiller kullanılır:** (i) burun damlası, (ii) burun spreyi, (iii) inhalatör içinde buhar. Burun damlasının burun boşluğuna iyice yayılmasını sağlamak ve boğaza geçip yutulmasını önlemek için hasta ayakta veya oturur durumda iken baş olabildiğince arkaya eğilmiş (hiperekstansiyon) şekilde damlatma yapmak ve sonra birkaç saniye baş ve gövde yere paralel gelecek şekilde öne eğilmek gerekir. Eğer damlanın Eustachi borusu deliğine ulaşması hedef alınıyorsa yatan hastada baş, vücut hizasında ve 15° istenen tarafa dönmüş bir şekilde damlatma yapılması tavsiye edilir. Sprey uygulanması ayakta veya oturur durumda iken yapılır; spreyle ilacı, damlatmaya göre, daha geniş bir alana yaymak mümkündür. Ancak ilk spreyde burun tıkanık ise burun boşluğuna fazla ilaç girmez ; bu nedenle 3-5 dakika bekleyip burun açıldıktan sonra hastaya sümkürmesi ve sonra ikinci bir püskürtme yapması tavsiye edilir. Spreyle uygulama, daha fazla doz hatasına neden olduğundan, bebeklerde ve küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Damla veya sprey şeklinde kullanılan ilaçların nazal solüsyonlarının konsantrasyonları Tablo 73.4'te gösterilmiştir. Lokal uygulanan dekonjestanlar burun mukozasında lokal ve ayrıca absorpsiyona bağlı olarak sistemik yan tesir yaparlar: (i) Lokal yan tesirler: Burun mukozasında, ilaç uygulandıktan sonra iğnelenme, yanma ve kuruma yaparlar. Mukozada büzülme geçtikten sonra **"rebound" konjestiyon** oluşur. Devamlı kullanılmaları burun mukozasında kronik şişmeye ve mevsimle ilişkisi olmayan alerjik rinittekine benzeyen iltihabi duruma neden olur. Bu nedenle sürekli lokal dekonjestan uygulamaya 5 günden daha uzun devam edilmemelidir ve daha uzun sürekli uygulama gerekirse oral dekonjestanlara geçilmelidir (ii) Sistemik yan tesirler: Aşırı dozda ilaç uygulandığında görülür. Özellikle bebekler ve çocuklarda ortaya çıkar. Başlıca belirtiler palpitasyon, taşikardi, solukluk, sinirlilik, bulantı, baş dönmesi ve bazen ruhsal eksitasyondur. İmidazolin türevi dekonjestanlar, klonidin-benzeri etkileri nedeniyle (bak. 38. Konu) bradikardi, uyuşukluk, uyuklama, aritmi, hipotansiyon ve komaya neden olabilirler. Diğerleri geçici kan basıncı yükselmesi yapabilirler.

TABLO 73.4

Nazal dekonjestanlar ve solüsyonlarının konsantrasyonu[1]

İlaç	Konsantrasyon (%)	İlaç	Konsantrasyon (%)
Nafazolin (Pivanol, Pervil)	0.05[2] ve 0.1	İndanazolin (Farial)	0.118
Tetrahidrozolin (Tyzine)	0.05[2] ve 0.1	Fenilefrin (Vibrocil)	1[2]-3
Ksilometazolin (Otrivin)	0.05[2] ve 0.1	Efedrin	0.5
Oksimetazolin (İliadin)[2]	0.5[2] -0.05	Metoksamin	0.5
		Mefentermin	0.125[2], 0.25 ve 0.5

1. İlaçlar genellikle hidroklorür şeklindedir. Bazılarının hem burun damlası ve hem de burun spreyi vardır.
2. Pediatrik kullanılış için.

Nazal dekonjestan solüsyonları, burundaki bakterilerle çabuk kontamine olduklarından hastalık geçtikten sonra ileride tekrar kullanılmak üzere saklanmamalıdırlar.

Hipertiroidizm, hipertansiyon, diyabet, koroner hastalığı olan veya trisiklik antidepresan ilaç alan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdırlar. MAO inhibitörü ilaç alanlarda kullanılmamalıdırlar.

Klonidin: Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin oldukça selektif agonistidir. Lokal uygulandığında vazokonstriksiyon yapar. Bir zamanlar nazal dekonjestan olarak burun solüsyonu şeklinde kullanılmıştır. Sistemik olarak uygulandığında yaptığı antihipertansif etkisine 43. Konuda değinilmiştir. % 0.125-0.5'lik solüsyonu açık-açılı glokom tedavisinde kullanılır. Aköz hümör oluşumunu azaltarak ve drenajını artırarak göziçi basıncını düşürür. Gözden absorpsiyonu sonucu kan basıncında doza-bağımlı bir düşme yapar.

(ii) Sistemik dekonjestanlar:

Ağız yolundan verilerek sistemik dekonjestan etki oluşturmak için sıklıkla kullanılan iki ilaç fenilpropanolamin ve psödoefedrin'dir. Efedrin, fenilefrin ve metoksamin de bu amaçla kullanılabilir.

Oral uygulama, lokal uygulamaya göre daha geç başlayan ve lokal düzeyde daha zayıf olan bir vazokonstriksiyona neden olur. Oral uygulamanın üstünlükleri ise şunlardır: (i) Burun-boğaz mukozasının her tarafında (sinusların içi dahil) yaygın bir dekonjestiyon yapar. (ii) Dekonjestiyon daha uzun sürer; lokal uygulamada ilaç burun salgısı veya burun akıntısı içinde ve mukosiliyer transportla dışarı atılır, etki genellikle kısa sürer. (iii) Uzun süreli kullanılış halinde burun mukozasında devamlı tahrişe bağlı kronik şişme, lokal uygulama durumuna oranla daha az olur. Öte yandan oral uygulama halinde, sempatomimetik ilaçların sistemik yan tesirleri daha sık ve daha güçlü olarak ortaya çıkarlar.

Fenilpropanolamin (rasemik norefedrin) hidroklorür : Oral nazal dekonjestan olarak en sık kullanılan vazokonstriktör ilaçlardan biridir. Etki kalıbı **efedrininkine benzer**, aralarındaki tek önemli fark fenilpropanolamin'in SSS'ni efedrine oranla daha az stimüle etmesi ve beta-reseptörler üzerindeki etkinliğinin daha zayıf olmasıdır. Vazokonstriktör etki gücü efedrininkine yaklaşık olarak eşittir. Tek başına veya kafein ile birlikte (kombine tablet veya kapsül şeklinde) iştah kesici olarak da kullanılır; fakat iştah kesici etkisi, amfetamin bileşiklerine ve fenfluramin'e oranla oldukça zayıftır. Görece yüksek dozda fenilpropanolamin içeren ve akut hipertansiyon yapabilen bu tür müstahzarlar bazı ülkelerde yasaklanmıştır. Hemorajik inme riskini artırabilir; ancak aradaki ilişki zayıftır. Mide-barsak kanalından tam olarak absorbe edilir. Kafein ile birlikte alındığında hipertansif etkinliği artar; insan deneklerde 75 mg'lık rötar tabletinin tek başına kan basıncını artırmadığı halde 400 mg kafein ile birlikte verildiğinde kan basıncını yükselttiği bulunmuştur. Hipertansiyonlularda da kan basıncını yükseltme eğilimi artar. Fenilpropanolamin preparatları bazı ülkelerde reçetesiz (OTC) satılır; özellikle kafein ile kombine preparatları reçetesiz satılmamalıdır.

Nazal dekonjestan olarak 6-8 saatte bir 25 mg dozunda ağızdan uygulanır; günlük doz 100 mg' aşmamalıdır. 8-12 yaş arasındaki çocuklarda günde 3 kez 20-25 mg verilir. 8 yaşından küçük çocuklarda tavsiye edilmez. İştah kesici olarak günde 3 kez 25 mg dozunda verilir; birlikte 100 mg kafein de verilebilir.

Yukarıda belirtilen dozun iki katını (50 mg) günde 3 kez vermek suretiyle 400 denek üzerinde 12 hafta süre ile yapılan bir incelemede (Noble, 1982) hipertansif yan tesir % 0.5 oranında görülmüştür. Terapötik indeksi düşük olduğundan, aşırı dozda alındığında akut hipertansiyon insidensi artar ve ayrıca aritmilere neden olur. Hipertansif ensefalopati, intraserebral kanama ve buna bağlı ölüm bildirilmiştir. Olasılıkla böbrek iskemisine bağlı olarak seyrek de olsa akut böbrek yetmezliği yapabilir. Diyabet, glokom ve prostat hipertrofisini kötüleştirebilir. Bu ilaçla birlikte kafeinli içeceklerin fazla alınmaması tavsiye edilir. Diğer yan tesirleri, efedrin ve psödoefedrininkiler gibidir.

Fenilpropanolamin, kafein ve efedrin içeren "sokak" müstahzarları, bazı ülkelerde amfetamin yerine suistimal edilir; bunların kullanılması sonucu myokard zedelenmesi bildirilmiştir.

Psödoefedrin hidroklorür: Efedrin'in stereoizomeridir; efedrin gibi Ephedra türü bitkilerde doğal olarak bulunur. İlaç olarak, sentetik üretilen rasemik ve dekstro şekilleri kullanılır. Efedrin gibi hem direkt ve hem de indirekt sempatomimetik etkinlik gösterir.

Mide-barsak kanalından çabuk ve tam olarak absorbe edilir. MAO enzimine rezistandır; fakat sinir ucundan salıverdiği noradrenalin'in etkinliği MAO tarafından kısmen azaltıldığı için, indirekt etkili diğer sempatomimetikler gibi; MAO inhibitörü ilaç almakta olanlarda veya son 15 gün içinde almış olanlarda kontrindikedir. Ağızdan alındıktan 1-3 saat sonra plazmada doruk konsantrasyona erişir. Karaciğerde az bir kısmı, N-demetilasyonla norpsödoefedrin (katin)'e dönüştürülür. Büyük kısmı değişmeksizin böbreklerden idrarla atılır. Sütte, plazmadakinden daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-8 saattir.

Alfa-mimetik etki gücü, efedrininkine yakın derecededir. Hem β_1, hem de β_2 reseptörleri aktive eder ve be-

ta-mimetik etki gücü efedrininkinin yarısından daha düşüktür. Hipertansif yan tesiri daha hafiftir. SSS üzerindeki stimülan etkisi de efedrininkinden düşüktür.

Tek başına veya öksürük şurupları içinde, burun mukozasında ve solunum yollarının diğer kısımlarında dekonjestiyon yapmak için ağızdan 60 mg dozunda 6 saatte bir verilir. Alınan yanıt yetersizse interval 4 saate indirilebilir. 6-12 yaşındaki çocuklarda 30 mg, 2-5 yaşındakilerde 15 mg dozunda yukarıdaki intervallerle verilir. 2 yaşından küçüklere genellikle tavsiye edilmez. Bronkodilatör etkinliği zayıf olmakla beraber, bronşiyal ödemi azalttığından bu amaçla da kullanılabilir.

Sistemik dekonjestanların kullanıldığı indikasyonlardan başka, mesanenin **strese bağlı inkontinens**inde (stress incontinence) kullanılır. Bu durumda, intraabdominal basınç artmasına (öksürük, ekzersiz vb. gibi) veya nörojenik ya da non-nörojenik mesane internal sfinkteri bozukluğuna bağlı olarak istek-dışı idrar kaçırma olur. Psödoefedrin alfa-mimetik etkisiyle sfinkterin tonusunu artırır. Bu indikasyonda fenilpropanolamin de kullanılabilir.

Ağız kuruluğu, anoreksi, uykusuzluk, anksiyete, tremorlar, huzursuzluk ve palpitasyon gibi yan tesirlere neden olabilir. Başta hipertansiyon olmak üzere kalp-damar hastalığı olanlarda, hipertiroidizm, diabet ve prostat hipertrofisi ve emziren kadınlarda kontrinidikedir.

2. BETA-MİMETİK İLAÇLAR

Beta-adrenerjik reseptörleri direkt olarak etkileyen selektif ilaçlardır; alfa-mimetik etkileri yoktur veya önemsiz derecededir. Birçoğu bronş, damar, uterus ve diğer yapılarda bulunan ve gevşemeye neden olan β_2-reseptörleri oldukça selektif bir şekilde etkilerler. Kalpteki β-reseptörler üzerindeki etkinlikleri nisbeten zayıftır. Son zamanlarda kalbin β_1-reseptörlerine selektif agonist ilaçların da geliştirilmesi için çalışılmaktadır. Klinik kullanışa temel oluşturan **ana etkilerine göre 4 alt-gruba ayrılırlar** (Tablo 73.1): a) Bronkodilatör olarak kullanılanlar, b) Vazodilatör olarak kullanılanlar, c) Uterus gevşetici (tokolitik) olarak kullanılanlar ve d) Myokard stimülanı olarak kullanılmakta veya denenmekte olanlar (kardiyoselektif stimülanlar). Bazıları birden fazla alt-gruba girebilirler (salbutamol ve terbutalin gibi).

Bronkodilatör olarak kullanılanlara 52. Konuda ve **periferik vazodilatör olarak kullanılanlara** 39. Konuda değinilmiştir. Burada daha önce söz edilmeyen ve uterus gevşetici (tokolitik) olarak kullanılan ritodrin hidroklorür'e değinilecektir.

Ritodrin hidroklorür: Uterus düz kasındaki β_2-reseptörleri nisbeten selektif bir şekilde aktive ederek uterusu gevşetir. Fetusun doğduktan sonra yaşayabileceği bir olgunluk düzeyine gelmesinden önce başlayan **erken (prematür) doğum eylemi**ni durdurmak ve gebeliği miyadına kadar sürdürmek için kullanılır. Bu işleme **tokolizis** ve bu amaçla kullanılan ilaçlara **tokolitik ilaçlar** adı verilir. Ritodrin, tokolitik olarak kullanılan diğer ilaçlar olan alkol ve magnezyum sülfat infüzyonuna ve prostaglandin sentez inhibitörlerine genellikle tercih edilmektedir.

Ağızdan alındığında karaciğerde önemli ölçüde ilk-geçişte eliminasyon olayına maruz kaldığı için oral biyoyararlanımı düşüktür. Tokolitik olarak prematür doğum eylemini durdurmak için i.v. infüzyon ile başlangıçta, 50 µg/dak hızında ve daha sonra hastanın cevabına göre hızı 150-350 µg/dak'a çıkarmak suretiyle uygulanır. İnfüzyon, uterus kontraksiyonları durduktan sonra 12-48 saat daha sürmelidir. İnfüzyon, yapılamayan durumlarda 3-8 saatte bir 10 mg dozunda i.m. injekte edilebilir. Uygulama sırasında gebenin nabız sayının 140'ın üstüne çıkmamasına dikkat edilmelidir. Parenteral uygulama kesildikten sonra, önce 2 saatte bir 10 mg ve daha sonra 4-6 saatte bir 10-20 mg dozunda ağızdan verilerek ilaç etkisi sürdürülür.

Esas olarak bronkodilatör olarak kullanılan terbutalin ve salbutamol (albuterol) da tokolitik olarak kullanılabilir.

3. AMFETAMİNLER

Amfetaminler denilince amfetamin (rasemik), dekstroamfetamin, metamfetamin ve hidroksiamfetamin anlaşılır; sonuncu ilaç tipik bir amfetamin olmadığından ve sadece sempatomimetik etkinlik gösterdiğinden alfa-mimetik ilaçlar grubuna konulmuştur. Amfetamin-benzeri ilaçların sayısı oldukça fazladır. Amfetaminlerin (hidroksiamfetamin hariç) hepsi ve amfetamin-benzeri ilaçların bir kısmı suistimal edilme ve bağımlılık oluşturma potansiyelleri nedeniyle uluslararası ve ulusal kontrole tabi ilaçlardır. İndirekt nitelikli sempatomimetik etkileri yanında SSS'de psikomotor stimülan ve iştah kesici etki gösterir. Santral etkilerine 67. Konuda değinilmiştir. **Hidroksiamfetamin** sadece sempatomimetik (periferik) etki gösterir, belirgin bir psikostimülan etki göstermez.

4. DİĞERLERİ

Bu grupta **tiramin** ve **β- feniletilamin** bulunur; ancak, tiramin'in ilaç olarak değeri kısıtlıdır; diğeri ise ilaç olarak kullanılmaz. Bu iki maddenin ortak özellikleri sempatomimetik etkilerini sadece indirekt olarak yani adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıvermek suretiyle yapmalarıdır. Tiramin'in farmakolojik özelliklerine ve kullanılışına kitabın 5. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2298).

Sempatomimetik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Sempatomimetik ilaçların kullanılış yerleri aşağıda kullanılışa esas olan temel etkilerine göre gruplandırılmıştır. Ancak, şok tedavisinde çok yönlü (vazokonstriktör veya vazodilatör ve/veya kalp stimüle edici) etkileri nedeniyle kullanılırlar.

1. Vazokonstriktör Etkileri İçin Kullanıldıkları Durumlar

Genel anestezi, spinal anestezi, antihipertansif ilaçların ve gangliyon blokörlerinin aşırı dozda alınması durumlarında ve SSS'ni deprese eden ilaçlarla zehirlenmelerde gelişen hipotansiyonda metoksamin, fenilefrin, metaraminol, mefentermin, efedrin, hidroksiamfetamin, etilefrin vb. gibi ilaçlar i.m. veya i.v. olarak uygulanabilirler. Bu durumlarda i.v. infüzyonla noradrenalin de uygulanabilir; ancak uygulamadaki zorluğu nedeniyle tercih edilmez. Yukarıda sayılan sempatomimetik aminler bazı nörolojik hastalıklara eşlik eden hipotansiyon durumlarında da parenteral veya ağız yolundan kullanılırlar. Noradrenalin veya adrenalin ile uzun süren i.v. infüzyona son verdikten sonra belirgin bir hipotansiyon gelişebilir. Buna **infüzyon-sonrası hipotansiyon** denir. Nedeni iyice bilinmemektedir. Tedavisi için, indirekt etkili sempatomimetik ilaçlar kullanılır.

Akut hemoraji halinde tedavi kan vermek suretiyle yapılır. Bunu yapana kadar geçecek süre içinde sempatomimetik aminlerin injeksiyonu veya noradrenalin infüzyonu ile kan basıncının fazla düşmesi önlenir.

Nazal dekonjestan olarak kullanılmaları: Bundan daha önce söz edilmiştir.

Lokal anestezik solüsyonlarına katılması : Lokal anesteziklerin vazodilatör etkilerini antagonize etmek ve injeksiyon yerinden absorpsiyon hızını azaltmak için adrenalin, noradrenalin, norefedrin, fenilefrin ve metoksamin gibi ilaçlar çok düşük konsantrasyonlarda lokal anestezik ilaç solüsyonlarına katılır (bak. 56. Konu).

Yüzeyel kanamalar: Cerrahi girişimler esnasında veya yaralanma sonucu cilt ve mukozalarda meydana gelen yüzeyel sızıntı şeklindeki, kapiler veya arteriyol kaynaklı kanamalarda kanayan bölgeye adrenalin solüsyonuna batırılmış steril gaz bezi veya pamuk konulabilir. Bunun için % 0.1'lik solüsyonu kullanılır.

2. Düz Kas Gevşetici Etkileri için Kullandıkları Durumlar

Periferik damar hastalıkları : İzoksuprin ve nilidrinin periferik damar hastalıklarında kullanışına 39. Konuda değinilmiştir.

Erken doğum eyleminin önlenmesi ve durdurulması: β_2-reseptörler üzerine selektif etki yapan sempatomimetik ilaçlar (ritodrin gibi) erken doğum ağrılarını ortadan kaldırmak ve böylece fötusun sağlıklı olarak yaşamasına elverecek kadar olgunlaşmasını sağlamak amacıyla kullanılırlar. Belirtilen ilaçlar içinde uterusa en selektif etkisi olan ritodrin'dir; diğerlerine göre daha az kardiyovasküler yan tesir yapar. Bu indikasyonda sözkonusu ilaçlar i.v. infüzyonla ve uterus kontraksiyonları durana kadar uygulanırlar. Sonra normal doğum zamanına kadar ağızdan idame tedavisi yapılır. Bu indikasyonda diğer selektif beta-agonistler olan salbutamol, terbutalin ve fenoterol da kullanılabilir.

Erken doğum ağrıları başladığında, bu ilaçlarla birlikte, fötus akciğerlerinin surfaktan yapımını stimüle etmek için glukokortikoid ilaçlar da uygulanır. Böyle bir uygulamanın beta-mimetik ilaçların hiprerglisemi yapıcı etkisini potansiyalize edeceğini hatırda tutmak gerekir.

Erken doğumun ilaçla önlenmesine uterus kasılmaları başlatıldıktan sonra hemen başlanmalıdır. Eğer tedavi sırasında membran yırtılırsa ilaç kesilir ve doğuma olanak verilir. Tedavinin başlagıcında serviks 1 cm'den (özellikle 3 cm'den) daha fazla açılmışsa tedavinin başarı şansı azalır. Bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin ve bir NSAİİ olan indometasin (intravajinal) bu indikasyonda denenmektedir.

Dismenore tedavisi: Yukarıda adı geçen selektif etkili beta-agonist ilaçlar uterus üzerindeki gevşetici etkileri nedeniyle dismenore olgularında aspirin veya benzeri bir antiinflamatuar analjezikle birlikte ağızdan kullanılabilirler.

Enüresis nokturna : Efedrin, mesane sfinkterinin tonusunu artırdığı için ve uyku üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle çocuklarda yatağa işemenin tedavisinde kullanılır. Aynı amaçla trisiklik antidepresanlar ve parasempatolitik ilaçlar da kullanılabilir.

3. Kalp Üzerindeki Stimülan Etkileri Nedeniyle Kullanıldıkları Durumlar

Tam kalp bloku ve kalp durması: Bu durumlarda prekordiyal bölge üzerine vurma, ekstratorasik kalp masajı, elektriksel kardiyoversiyon ve intratorasik kalp masajı gibi fiziksel manevralara başvurulabilir. Bu manevralarla dolaşımı idame ettirirken bir yandan da i.v. infüzyonla adrenalin veya izoproterenol uygulamak gerekir. Fazla acil olmayan durumlarda adrenalin ciltaltından injekte edilir. Tam blok (Adams-Stokes) sendromunda nöbetleri önlemek için ağız yolundan efedrinle tedaviye başvurulabilir. Tam blok halinde adı geçen sempatomimetik ilaçlar A-V iletimdeki engeli ortadan kaldırabilirler. Fakat kaldırmadıkları takdirde de yararlı olurlar; çünkü idiyoventriküler ritmin hızını artırırlar ve böylece kalbin daha hızlı çalışıp daha fazla kan pompalamasını sağlarlar.

Ventrikül fibrilasyonu halinde diğer yöntemler sonuç vermediği takdirde, paradoksik gibi gözükmekle beraber, kalp içine adrenalin injekte edilebilir (bak. 1114).

Konjestif kalp yetmezliği: Dijitale-rezistan ilerlemiş olgularda veya akut myokard infarktusu sırasında geli-

şen akut konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde dopamin veya dobutamin i.v. infüzyonla kullanılabilir. Kronik konjestif yetmezliğin tedavisinde diğer vazodilatör ilaçlar ve dobutamin ve benzeri pozitif inotropik ilaçlar (ksamoterol gibi) kullanabilirler (bak. 42. Konu).

4. Şok tedavisinde kullanılışları

Şok çok çeşitli nedenlere bağlı olarak , i) dokuların kanla perfüzyonunda yaygın ve fazla bir azalmanın tetiklediği , ii) başlangıçta reversibl olan ve girişim yapılmazsa daha sonra irreversibl aşamaya gelen, iii) doku zedelenmesine yol açan ve **multipl organ disfonksiyonu ve yetmezliği** ile ölüme götüren acil bir kardiyovasküler sendromdur. Multipl organ yetmezliği durumu esas olarak böbrek, karaciğer, beyin, kalp ve akciğer yetmezliğini kapsar. **Erişkin solunsal sıkıntı sendromu** ("ARDS") ve **akut böbrek yetmezliği** şokun son döneminde sık görülen durumlardır.

Genellikle arteriyel kan basıncı düşüklüğü, damar tonusunun azalması (septik şok hariç) ve refleks olarak gelişen sempatoadrenal aşırı etkinlik ile birlikte olur; doku hipoperfüzyonu asidoza (hiperlaktikasidemiye) yol açar. Ortalama kan basıncı genellikle 60 mm Hg'nin altına düşmüştür. Bunu değerlendirirken hastanın şoktan önceki kan basıncı düzeyi dikkate alınmalıdır; kronik ağır hipertansiyonu olan bir hastada ortalama kan basıncının 40 mm Hg'den fazla düşmesi, düzey 60 mm Hg'nin üstünde olsa bile hipotansiyon kabul edilebilir. Kronik hipotansiyonu olan bir hastada ise hipotansiyon eşiği 50 mm Hg'ye iner. **Şok tedavisinde amaç,** yaşamsal organlara, yeterli perfüzyona olanak verecek derecede kan akımını sağlamaktır; bunu yaparken kan basıncı yükseltilebiir veya yükseltilmeyebilir. Meydana gelen bozuklukların seyrini izlemek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için bazı hemodinamik (arteriyel kan basıncı, mümkün olan durumlarda santral ven basıncı ve akciğer veç basıncı gibi), metabolik (kan laktat düzeyi gibi), respiratuvar (kan gazları ve pH'sı gibi) ve renal (idrar hızı gibi) parametrelerin ölçümlerinin de yapılması ve EKG'nin izlenmesi gerekir.

Şokta genellikle meydana gelen 2 önemli kardiyovasküler olaydan biri olan **yaygın vazokonstriksiyon,** düşen kan basıncının tetiklediği refleks sempatoadrenal sistem stimülasyonu, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve vazopresin salgılanmasının artmasına bağlı bir kompansatuvar reaksiyondur. Bazı dokularda (barsak ve parmaklar gibi) aşırı vazokonstriksiyona bağlı iskemik nekroz gelişir. Septik şokta ise birçok damar yatağında vazodilatasyon vardır. Şoka genellikle eşlik eden ikinci kardiyovasküler olay olan **kalp atış hacmi ve kalp debisinde azalma** ise preşarj azalmasına (oligemik şokta), kalbin sistolik fonksiyonunun azalmasına (kardiyojenik şokta), myokardın endojen faktörlerle depresyonuna (septik ve hemorajik şokta) veya ventriküllerin diyastolda dolmasının kısıtlanmasına (ekstrakardiyak tıkayıcı şokta) bağlıdır. Septik şokta kalp debisi uzun süre yükselmiş olarak seyreder.

İrreversibl aşamaya geçen şokta **ölüm nedeni, akut böbrek yetmezliği, erişkin solunsal sıkıntı sendromu, dissemine intravasküler koagülasyon veya multipl organ yetmezliğidir.** Şokta hastayı reversl dönemde iken, acil ve enerjik bir şekilde tercihen yoğun bakım ünitesinde tedavi etmek önemlidir.

Etyopatojenezine göre **4 grup şok ayırt edilir** ve bunlarda ortak tedavi yaklaşımına eklenmesi gereken özel tedavi yöntemleri farklılık gösterir:

a. Oligemik (hipovolemik) şok: Kanama, diyare, kusma , yanık veya dehidratasyona bağlı sıvı deplesyonu sonucu aşırı kan hacmi azalması (% 20-25 ve daha yukarı azalma) halinde ortaya çıkar. Kalp debisi azalmıştır ve yaygın vazokonstriksiyona rağmen hipotansiyon vardır; kan basıncını yükseltmek için vazokonstriktör ilaç vermek veya kalbi stimüle edici ilaç vermek bu durumda gereksiz ve genelde etkisizdir. Hemorajik şokun özelliklerine 47. Konunun başında ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Tedavi, eksilen kanı ya da plazmayı kan transfüzyonu ile yerine koymak ve kanama yoksa eksilen sıvıyı plazma hacmini genişleten kolloid solüsyonlarla (bak. 47. Konu) yerine koymak suretiyle yapılır. Dehidratasyon varsa, ayrıca dengeli solüsyonlar (bak. 49. Konu), i.v. infüzyonla verilir. Bunlar yapıldıktan sonra, kan basıncı yeterli derecede yükselmedi ise kısıtlı biri süre için, sempatomimetik vazokonstriktör ilaçlardan biri uygulanabilir.

b. Kardiyojenik şok: Kalbin sistolik pompa fonksiyonunun, olguların yarıya yakın bir kısmında **akut myokard infarktusu** (AMİ) ve diğerlerinde mitral regürjitasyon, ventrikül anevrizması, aorta stenozu ve diğer **mekanik bozukluklar** nedeniyle bozulmasına bağlıdır. Ayrıca onarıcı kalp ameliyatlarında yapılan kalbi durdurma süresinin uzaması sonucu gelişebilir. Sistolik kan basıncı 80 mm Hg'nin ve kalp indeksi 1.8 (L/dak)/m^2'nin altına düşmüş ve sol ventrikül dolma basıncı yükseltmiştir (18 mm Hg<). Akciğer ödemi sık oluşur, idrar hızı 20 ml/saat'ten düşük, ekstremiteler soğuk ve syanotiktir. Tedavi **AMİ olgularında** myokard iskemisini önlemeye, infarkt kenarındaki reversibl olarak iskemik zedelenmeye uğramış bölgeyi kurtarmaya ve myokardın yükünü azaltmaya yöneliktir. Bunun için **oksijen tedavisi, nitrovazodilatörlerin infüzyonu, intraaortik balon pompa yerleştirme, dopamin ve dobutamin** gibi kalbin işini pek artırmaksızın ve pek vazokonstriksiyon oluşturmaksızın kalbi stimüle eden pozitif inotrop etkili sempatomimetik ilaç infüzyonu uygulanır. Bu durumda yapılan trombolitik ilaçlarla rekanalizasyon yaklaşımına 45. Konuda değinilmiştir. Mekanik bozukluklara bağlı olgularda, genellikle, **dilate kardiyomiyopati** vardır; mekanik bozuklukların cerrahi onarımla düzeltilmesi genellikle gerekir.

c. Dağılımsal (disributif) şok: En sık görülen şekli olan belirli infeksiyonların tetiklediği septik şokta, özellikle başlangıçta, diğer şok türlerinden farklı olarak dokularda yaygın vazodilatasyon ve kalp debisinde artma vardır. Vazodilatasyon, vazoaktif otakoidlere, TNF-alfa, İL-1 ve İL-2 gibi sitokinlere, endotoksin vb. faktörlere bağlıdır. Yararlı gözüken bu hemodinamik değişiklere rağmen kan akımının dokulara dağılımının bozukluğu nedeniyle **doku iskemisi gelişir.** Kalp debisindeki artmaya volemide artma ve myokard depresyonu eşlik eder; Taşikardi gelişmiştir ve ventriküllerin ejeksiyon fraksiyonu azalmıştır. Kapiler permeabilitedeki artma nedeniyle kan sıvısı damar dışına sızar. Dağılımsal şokun diğer şekilleri septik şoka göre daha seyrek görülen **akut anafilaktik şok, nörojenik şok, endokrin şok** (Addison krizinde ve diyabet ile ilişkili komplikasyonlarda olduğu gibi) ve **kardiyovasküler toksisitesi olan ilaçların aşırı dozuna bağlı zehirlenmelerdir.**

Septik şokta sepsise yol açan infeksiyon odağının (abdominal abse, pyelonefrit, pnömöni gibi) enerjik bir antibiyotik uygulaması yapılarak tedavisi esastır. Ancak ağır nötropenili hastalarda sepsisin belirgin bir infeksiyon odağına değil, barsak ve cilt florası gibi normalde infektif olmayan kaynaklardan ileri gelebileceği hatırda tutulmalıdır. Septik şokun gelişmesi önlenemezse ölüm oranı yüksektir (% 50 dolayında). Hemodinamik durumu düzeltmek için tercih edilen ilaç **dopamin**'dir; kalbi stimüle ederek ve periferik damar rezistansını azaltarak kalp debisini etkin bir biçimde artırır. Dopamine cevap alınamazsa, kısa süre i.v. noradrenalin infüzyonu yapılabilir veya metaraminol injekte edilebilir. Lizozomal membranı stabilize etmeleri ve endotoksini antagonize etmeleri nedeniyle **parenteral glukortikoid** uygulanması septik şokta özellikle yararlı olur. Deney hayvanlarında oluşturulan septik şokun TNF-alfa'nın monoklonal antikorları ile düzeltildiği bulunmuştur. Anti-TNF antikor preparatından (Centocor gibi), septik şokun tedavisinde yararlanılmıştır. Septik şok sırasında sık olarak **disseminе intravasküler koagülasyon** da (bak. 46. Konu) gelişir; bu olayda da TNF'nin rolü vardır.

Anafilaktik şokta, i.m. veya s.k. adrenalin injeksiyonu en başta gelen tedavi yöntemidir. Hem hipotansiyonu ve hem de bronkospazmı ve varsa larenks ödemini düzeltir.İlave olarak parenteral glukokortikoid uygulanır.

d. Ekstrakardiyak tıkayıcı (obstrüktif) şok: Perikard tamponadı (perikardit, perikard içine masif kanama vb. kalbe baskı yapan durumlarda olduğu gibi) veya masif akciğer embolisi ve benzeri olaylar sonucu gelişir. Ventriküllerin diyastolde dolmasının ileri derecede kısıtlanması sonucu kalp atış hacminin, daha sonra kalp debisinin azalmasına bağlı şok şeklidir. Hemodinamik sonuçları bakımından kardiyojenik şoka benzer. Perikard tamponadı durumunda hemodinamik bozuklukları geçici bir süre düzeltmek için dopamin ve/veya noradrenalin infüzyonu yapılabilir ve plazma genişleticilerle intravasküler hacim artırılabilir; ancak en etkili tedavi şekli, **perikardiyosentez** (iğne ile boşaltma) ve **cerrahi perikard drenajıdır.** Akciğer embolisi trombotik nitelikteyse heparin tedavisi, non-trombotik nitelikteyse **destekleyici** tedavi yapılır.

Şok tedavisinde genel yaklaşım ve sempatomimetik ilaçların yeri: Şok tedavisinin üç ana hedefi şunlardır : (i) Şok esnasında sıklıkla iskemik zedelenmeye uğrayan yaşamsal organların kan akımını olduğunca yeterli düzeyde tutmak (bunun pratik bir göstergesi olarak idrar akımının saatte bir ölçülmesi ve saatte 20 ml'nin altına düşmesinin önlenmesi gerekir) (ii) Hastanın şoktan önceki arteriyel kan basıncı düzeyini de dikkate alarak ortalama kan basıncını 60 mm Hg'nın üstünde tutmak. iii) Arteriyel kan laktat düzeyini 22 mmol/L'nin altında tutmak. Şok tedavisinde uygulanan **temel tedavi yaklaşımları** şu şekilde özetlenebilir: (i) Hipovolemi varsa bunun hafif olgularda elektrolit (kristaloid) solüsyonları ve daha ağır olgularda, bunlar etkisiz kalırsa plazma hacmini genişleten kolloid solüsyonlarla (% 5'lik albumin, hidroksietilnişaşta vb. gibi) düzeltilmesi (bak. 47. Konu). (ii) Vazodilatör tedavi. (iii) Birinci yöntemle hipotansiyon dü-

Tablo 73.5
Şok tedavisinde kullanılan ilaçların i.v. infüzyon hızları ve kardiyovasküler etki profilleri[1]

İlaç	İnfüzyon hızı	Kalp hızı	İnotropik etki	Vazokonstriksiyon	Vazodilatasyon
Dopamin	2-5[2] μg/kg/dak	++	++	0	++
Dobutamin	2.5-10 μg/kg/dak	+	++++	+	++
Noradrenalin	2-4 μg/dak	++	++	++++	0
İzoproterenol	1-4 μg/dak	++++	++++	0	++++
Fenilefrin	30-180 μg/dak	0/-	0	++++	0

1. Parillo, 1991'de kısmen değiştirilerek hazırlanmıştır. (+) veya (-) işaretlerinin sayısı göreceli etkinlik derecesini gösterir. Bazı ilaçlar bazı damar yataklarında vazokonstriksiyon, diğerlerinde vazodilatasyon yapar.
2. Dopamin belirtilen hızın üstünde, dozla artan bir oranda vazokonstriksiyon yapar ve vazodilatör etkisi kaybolur; böylece etki profili noradrenalininkine benzer.

zeltilemedi ise ve hipotansiyon doku hipoperfüzyonu belirtileri oluşturacak kadar belirginse sempatomimetik vazopresör ilaçlarla tedavi. (iv) Glukokortikoid tedavisi (özellikle septik şokta ve anafilaktik şokta). (v) Gerekirse, hipoperfüzyona bağlı metabolik asidozun düzeltilmesi. Şokta **intravasküler hacmin yeterli düzeyde tutulması** en başta yapılması gereken işlemdir. Bunu yapmadan diğer yöntemlere başlamak hatalıdır.

Şok tedavisinde, anafilaktik şok hariç, **sempatomimetik ilaçlar ilk ilaç olarak kullanılmazlar;** diğer ilaçlarla başlatılan tedaviye yardımcı olarak ve kısıtlı süre kullanılırlar. Şöyle ki hipovoleminin plazma hacmini genişleten kolloid solüsyonlar ile giderilmesine ve etyolojik etkenin düzeltilmesine rağmen doku dolaşımı düzeltilemişse, uygun bir sempatomimetik ilaç uygulanmaya başlanır. **İlacın dozu**, kan basıncını önceden saptanan bir düzeye kadar yükseltmeye değil, yeterli doku perfüzyonu sağlamaya yönelik bir şekilde ayarlanmalıdır. Sistolik kan basıncının 60 mm Hg'nin üstünde ve daha önceden hipertansif olduğu bilinen kimselerde mutad düzeyin 30-40 mm Hg altında tutulması genellikle, yeterli bir perfüzyon sağlayabilir. Kan basıncının yeterli düzeyde tutulması özellikle koroner arter hastalığı olanlarda önem kazanır; çünkü bunlarda kolaylıkla myokard hipoperfüzyonu gelişir ve bu da myokard infarktusuna ve tehlikeli aritmilere yol açabilir. Bunun dışında, eğer doku hipoperfüzyonuna ait belirtiler yoksa hipotansiyonun tedavisi gerekmez.

İdeal bir sempatomimetik ilaç, aşağıdaki hemodinamik etkileri oluşturarak kalp, beyin, böbrekler ve diğer viseral organlarda kan akımını yükseltmelidir: (i) myokard kontraktilitesini oksijen tüketimini fazla çoğaltmadan artırmak ve böylece kalp debisini yükseltmek; (ii) kapasitans damarlarını (venülleri) büzerek kalbe venöz kan dönüşünü artırmak ve (iii) yukarıda sayılan organların rezistans damarlarını genişleterek onlara kan akışını kolaylaştırmak, fakat diğer organlarda aşırı bir vazokonstriksiyon yapmamak.

Bu özelliklere en fazla uyduklarından şok tedavisinde tercih edilen sempatomimetik ilaçlar **dopamin, noradrenalin, adrenalin, dobutamin, metaraminol ve izoproterenol**'dur. Bunlar şokta genellikle i.v. infüzyon şeklinde kullanılırlar. Şokun orta şiddetteki veya ağır olgularında hastanın hemodinamik bakımdan değerlendirilip izlenmesi ve bu ilaçlara verilen cevabın değerlendirilip infüzyon hızının ayarlanması bakımından, olanak varsa sağ kalbe "akımla-yönlendirilen balon uçlu pülmoner arter kateteri" (Swan-Ganz kateteri) yerleştirilmesi tavsiye edilir.

5. Alerjik Hastalarda Kullanılışları

Bronşiyal astma: Bu hastalığın tedavisinde kullanılan sempatomimetik ilaçlara 52. Konuda değinilmiştir.

Anafilaktik şok: Penisilin ve diğer bazı ilaçların injeksiyonu sırasında olduğu gibi anafilaktik şok meydana geldiğinde i.m. veya s.k. ve gerekirse yavaş i.v. olarak adrenalin injekte edilir (bak. s. 1114). Adrenalin bronkodilatör ve vazokonstriktör etkisiyle şokun ana belirtilerini ortadan kaldırır. Adrenalinle birlikte i.v. yoldan glukokortikoid ilaç verilmesi de tavsiye edilir.

Ürtiker ve anjiyoödem: Alerjik reaksiyonlara bağlı olarak meydan gelen bu belirtiler (bu arada larenks ödemi) i.m. veya s.k. verilen adrenalinle ortadan kaldırılabilir. Ayrıca antihistaminik ilaç da uygulanabilir.

6. Midriyatik Olarak Kullanılışları

Sempatomimetik ilaçlar daha önce belirtildiği gibi irisin radyal (dilatör) kasını büzmek suretiyle midriyazis yaparlar; bu α-mimetik bir etkidir. Midriyatik olarak kullanılan diğer bir ilaç grubu parasempatolitik ilaçlardır (bak. 72. Konu). Sempatomimetik ilaçların yaptığı midriyazisin parasempatolitik ilaçların yaptığına göre **üstünlük sayılan farkları** şunlardır: i) Sempatomimetik ilaçların yaptığı midriyazis kısa sürer (birkaç saat). ii) Midriyazis daha belirgin olur. iii) Bu ilaçlar siliyer kasları etkilemediklerinden akomodasyon bozukluğu yapmazlar (görmeyi bozmazlar).

Sempatomimetik aminlerden midriyatik olarak kullanılanlar **fenilefrin, hidroksiamfetamin, efedrin ve klonidin**'dir. Adrenerjik sinir ucundan salıverilen noradrenalin'in re-uptake'ini bloke eden **kokain** de midriyazis yapar; gerçekte lokal anestezik bir ilaç olmasına rağmen bu gruba da sokulur.

Bütün bu ilaçların oftalmik solüsyonlarının göze 1-2 damla damlatılması suretiyle midriyazis oluşturulur. Maksimum midriyazis yapmak için sempatomimetik bir ilaç ile parasempatolitik bir ilaç birlikte uygulanabilir.

Sempatomimetik ilaçların midriyatik olarak uygulanmaları **oftalmolojide aşağıdaki amaçlarla** yapılır: (i) Göziçi muayene (oftalmoskopi): Bu amaçla sempatomimetik ilaçlar genellikle, parasempatolitik olanlara tercih edilirler. (ii) Göziçi cerrahi girişim: Kataraktın ekstraksiyonu, retina yırtılması ve benzeri durumlarda cerrahi girişim sırasında maksimum midriyazis oluşması cerrahın

TABLO 73.6
Midriyatik olarak kullanılan sempatomimetik ilaçlar ve oftalmik solüsyonlarının konsantrasyonu

İlaç	Konsantrasyon %	İlaç	Konsantrasyon %
Adrenalin hkl.	0.25-2	Hidroksiamfetamin hbr.	1-2
Efedrin hkl.	3-5	Klonidin hkl.	0.125-0.25

çalışmasını kolaylaştırır. Midriyatik uygulanmasına ameliyattan önce başlanır; bazen bu uygulamaya ameliyattan sonra da devam edilir. (iii) Anterior uveit: İrisin lense yapışmasını önlemek için midriyazis yapılır. Parasempatolitikler tercih edilir; sempatomimetik ilaç midriyazisi artırmak için yardımcı ilaç olarak kullanılır. (iv) Horner sendromunun tanısı ve sinir yolundaki kesintinin yerinin bulunması: Bu sendrom pre-veya postgangliyonik sempatik sinir lezyonuna bağlı bir denervasyon sendromudur. Ünilateral sendromun tanısı için kokain solüsyonu her iki göze damlatılır. 30-60 dakika sonra iki pupilin de çapı ölçülür; ilaçtan önce çaplar arasında mevcut olan fark artmışsa test pozitiftir (kokain normal gözde daha fazla midriyazis yapar). Tanı konulduktan sonra sinir kesisinin yeri hidroksiamfetamin solüsyonu damlatılarak belirlenir. Eğer kesi postgangliyonik ise bu indirekt etkili sempatomimetik ilaç midriyazis yapmaz; pregangliyonik lezyon varsa yapar.

İristeki melanin pigmenti, sempatomimetik ilaçları önemli ölçüde bağlayıp inaktive edebildiğinden,koyu renkli gözü olanlarda oftalmik solüsyonları, tavsiye edilen konsantrasyon aralığının üst kısmındaki konsantrasyonlarda kullanmak gerekir.

Sözkonusu sempatomimetik ilaç solüsyonları **konjoktiva hiperemisinde** (göz kızarmasında), kızarıklığı gidermek için de kullanılabilir. Ancak, bu tür uygulama tavsiye edilmez; sık olarak rebound hiperemiye neden olabilir ve kızarıklığın altında yatan iridosiklit veya keratit'in belirtilerinin gözden kaçmasına neden olur.

Refraksiyon hatalarının ölçülmesi için yapılan göz muayenelerinde, sikloplejiyapmadıklarından sempatomimetik midriyatikler kullanılmazlar.

7. Glokom Tedavisinde Kullanılışları

Açık-açılı gokomun kronik tedavisinde oftalmik solüsyon halinde kullanılabilirler. Gözde aköz hümörün salgılandığı siliyer prosesuslarda β-reseptörlerin, aköz hümör üretiminde α-reseptörlere göre egemen rol oynadığı ileri sürülmüştür; ancak gerek β-agonistlerin ve gerekse paradoksik olarak β-blokörlerin hümör oluşumunu azalttıkları gösterilmiştir. İridokorneal açıdaki trabekül şebekesi içinden aköz hümörün Schlemm kanalına drenajında da β-reseptörlerin maymunlarda ve belki de insanlarda α-reseptörlere göre daha egemen rol oynadıkları ve drenajın artırılmasında aracılık ettikleri sanılmaktadır. Aköz hümörün oluşumunun ve drenajının adrenerjik mekanizmaların aracılığı ile kontrolu kompleks bir olay olarak gözükmektedir. Ayrıca sempatomimetik ilaçların hümör dinamiğini değiştirmelerinde indirekt ve belki santral etkileri de rol oynar. Bu konudaki sonuçların çelişkili gözükmesinde (örneğin hem agonistin ve hem de antagonistin göziçi basıncını düşürebilmesinde) yukarıda belirtilen karmaşıklığın ve incelemede kullanılan türe göre, rol oynayan reseptör tipinin değişmesinin katkısı vardır.

Gerek α-mimetik ve gerekse β-mimetik ilaçlar insanda aköz hümörün oluşumunu azaltarak ve/veya drenajını artırarak göziçi basıncını düşürebilirler. Açık-açılı glokom tedavisinde sempatomimetik ilaçlardan **adrenalin ve dipivefrin** tercih edilir. Sempatomimetik ilaç solüsyonları **kronik dar-açılı glokom olgularında kontrindikedirler; midriyazis nedeniyle glokom krizine neden olabilirler.**

α_2-adrenerjik reseptörler üzerinde parsiyel agonist etki yapan klonidin de, % 0.125-0.5'lik solüsyon halinde lokal olarak uygulanmak suretiyle glokom tedavisinde kullanılır.Klonidin-benzeri olan **brimonidin ve apraklonidin** de aynı yerde kullanılır.

8. Santral Etkileri İçin Kullanılışları

Amfetamin, dekstroamfetamin, metamfetamin ve amfetamin-benzerlerinin santral stimülan etkileri nedeniyle kullanıldıkları durumlara 67. Konuda değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. KATEKOLAMİN MÜSTAHZARLARI

1. Adrenalin hidroklorür müstahzarları:

- Adrenalin Ampul (Biosel): 0.25 mg/1 ml'lik, 0.5 mg/1ml'lik ve 1 mg/1 ml'lik ampuller. 10 Ampul/kutu.
- Konjekta (Pastör): %1'lik oftalmik solüsyon (+ %0.5 tetrakain hkl ve çinko sülfat içerir). 20 ml/şişe (midriyatik).

2. Noradrenalin hidroklorür veya bitartrat müstahzarları:

- Levophed Bitartrate (Breon, A.B.D.): 4 mg (baz eşdeğeri)/4 ml'lik ampul.
- Arterenol Injektionlösung (Hoechst, Almanya) : 1mg baz eşdeğeri noradrenalin hkl içeren 1 ml'lik ampul, 25 Ampul/kutu (25 mg/25 ml'lik viyali de vardır) (i.v infüzyon için).

3. Dopamin hidroklorür müstahzarları:

- Giludop (Dr. F. Frik) : 50 mg/5 ml'lik ampul ve 200 mg/10 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu (ikisi de) (i.v. infüzyon için).
- Dopmin (Drogsan): 200 mg/5 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

4. Dobutamin hidroklorür müstahzarları:

- Dobutrex (M. Nevzat) : 250 mg baz eşderi kuru toz halinde dobutamin hidroklorür içeren 10 ml'lik viyal. 1 Viyal/kutu (+ 10 ml çözücü) (i.v. infüzyon için).

5. Dipivefrin hidroklorür müstahzarları:

- Propine Damla (A. İbrahim). :0.1'lik oftalmik solüsyon. 5ml/şişe.
- DPE Göz Damlası (Liba); %0.1'lik oftalmik solüsyon. 5 ml/şişe.

II. SEMPATOMİMETİK AMİN TÜRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

A. Alfa-mimetik ilaçlar:

a) Antihipotansif olarak kullanılanlar :

1. Efedrin müstahzarları:

- Bak. 52. Konu.

2. Fenilefrin müstahzarları:

- Neo-Synephrine (Wintrop, ABD): 10 mg/1 ml'lik ampul.

3. Metaraminol müstahzarları:

- Araminum (MSD, Almanya): 10 mg/10 ml'lik viyal. 1 Viyal/kutu.

4. Metoksamin hidroklorür müstahzarlar:

- Vasoxine (GlaxoSmithKline, İngiltere) : 10mg/1 ml'lik ve 20 mg/1 ml'lik ampul.

5. Norfenefrin hidroklorür (NK) müstahzarları:

- Novadral Retard Draje (Eczacıbaşı) : 15 mg'lik rötar draje. 15 Draje/kutu.

b) Dekonjestan olarak kullanılanlar:

Lokal dekonjestanlar:

(i) Nafazolin hidroklorür veya nitrat müstahzarları:

- Pivanol (Biotek) : % 0.1'lik burun damlası. 10 ml/şişe.
- Ephedramide (Tems) : %0.05'lik burun damlası (+ %1 efedrin hkl, % 0.04 tetrakain hkl ve %2 borik asid içerir). 50 ml/şişe.

(ii) Ksilometazolin hidroklorür müstahzarları:

- Otrivin Pediatrik Damla (Novartis) : % 0,05'lik pediyatrik burun damlası. 10 ml/şişe.
- Otrivin Sprey (Novartis) : % 0.1'lik sprey. 10 ml/şişe.

(iii) Tetrahidrozolin hidroklorür müstahzarları:

- Burnil (Kurtsan) : % 0.1'lik burun damlası. 15 ml/şişe.
- Burnil Pediatrik (Kurtsan) : % 0.05'lik burun damlası. 15 ml/şişe.
- Ophta Damla (Tems); % 0.5'lik oftalmik solüsyon. 5 ml)şişe.
- Visine (Pfizer) : % 0.05'lik oftalmik solüsyon. 10 ml/şişe.

(iv) Oksimetazolin hidroklorür müstahzarları:

- İliadin Damla ve Sprey (Santa Farma) : %0.25'lik burun damlası ve % 0.05'lık ölçülü burun spreyi. 10 ml/şişe (ikisi de).

(iv) İndanazolin hidroklorür müstahzarları:

- Farial (Knoll): %0.118'lik burun spreyi. 10 ml/şişe.

(v) Fenilefrin hidroklorür veya dimetinden maleat müstahzarları:

- Vibrocil (Novartis) : % 0.25 fenilefrin dimetinden* maleat içeren burun damlası. 15 ml/şişe.
- Nostil Burun Spreyi (Deva) : % 0.25'lik burun spreyi (+ klorfeniramin maleat* ve klorobutanol içerir). 15 ml/şişe.
- Fenilefrin (Adilno-Sanovel) : % 10'luk oftalmik solüsyon, 10 ml/şişe (midriyatik olarak göze damlatılır).

Sistemik dekonjestanlar :

i) Fenilpropanolamin hidroklorür (FH) müstahzarları:

- Coryban-D (Pfizer): 25 mg FH, 2mg klorfeniramin maleat" ve 300 mg asetaminofen içeren kapsül. 20 Kapsül/kutu.
- Kongest (Eczacıbaşı) : 25 mg FH, 300 mg asetaminofen, 10 mg kodein fosfat ve 2 mg klorfeniramin maleat* içeren tablet, 30 Tablet/kutu.
- Triaminic Tablet (Novartis) : 25 mg FH ve 25 mg feniramin maleat* içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Triaminic Damla (Novartis) : Ml'de (20 damlada) 20 mg FH ve 20 mg feniramin maleat içeren oral solüsyon. 10 ml/şişe

ii) Psödoefedrin hidroklorür (PH) müstahzarları:

- Sudafed Tablet ve Şurup (GlaxoSmithKline) : 60 mg'lık tablet ve 5 ml'de (bir ölçekte) 30 mg PH içeren şurup. 10 Tablet/kutu ve 100ml/şişe.
- Sudafed Ekspektoran Şurup (GlaxoSmithKline) : 5 ml'de (bir ölçekte) 30 mg PH ve 100 mg gliserilgayakolat (ekspektoran) içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Theraflu-P (Novartis): 500 asetaminofen ve 60 mg psödoefedrin hkl (toz) içeren poşet (saşe). 10 Poşet/kutu (suda çözülerek alınır).
- Disophrol Repetabs (Eczacıbaşı) : 120 mg PH ve 6 mg deksbromfeniramin maleat* içeren rötar tablet. 10 Draje/kutu.

iii) Fenilefrin hkl (F) içerenler:

- Griban (Abdi İbrahim) : 6 mg fenilefrin hkl, 250 mg asetaminofen ve 25 mg tripelenamin hkl* içeren tablet 20 Tablet/kutu.
- Theraflu Forte Tablet ve C&C Draje (Novartis): 10 mg F, 4 mg klorfeniramin maleat* ve 650 mg asetaminofen içeren film tablet. 20 Tablet ve draje/kutu (draje şekli klorfeniramin ve FH içermez), 300 mg asetaminofen 10 mg kodein fosfat ve 25 mg kafein içerir).
- Peditus (İlsan): 5 ml (bir ölçekte) 5 mg fenilefrin hkl, 120 mg asetaminofen, 6.25 mf mepiramin maleat* ve 50 mg gliserli gayakolat içeren öksürük şurubu. 100 ml/şişe.

B. Beta-mimetik ilaçlar :

a) Bronkodilatör olarak kullanılanlar :

- Bak. 52. Konunun sonu.

b) Uterus gevşetici olarak kullanılanlar :

- Pre-par Tablet (Eczacıbaşı) : 10 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Pre-par Ampul (Eczacıbaşı) : 50 mg/5 ml'lik Ampul. 1 Ampul/kutu.

* Antihistaminik.

74. Konu

SEMPATOLİTİK İLAÇLAR: I. ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ II. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ

Giriş • I. Alfa-Adrenerjik Reseptör Blokörleri • Sınıflandırma • 1. Fenoksibenzamin • Farmakolojik Etkileri • 2. Ergot Alkaloidleri (Çavdar Mahmuza) Alkaloidleri • Temel Etkileri • Ergotamin tartrat ve dihidroergotamin tartrat • Ergonovin maleat ve metilergonovin maleat • Migren, Tedavisi ve Ergot Alkaloidlerinin Yeri • 3. Fentolamin ve Tolazolin • 4. Prazosin ve Benzerleri • 5. Labetolol • 6. Diğer Alfa-Blokörlerler • Alfa-Blokörlerin Kullanılışı • II. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokörleri • III. Adrenerjik Nöron Blokörleri • Metitirozin (α-metil-p-tirozin) • Müstahzar Örnekleri •

Sempatolitik ilaçlar, sempatik postgangliyonik (adrenerjik) sinir uçları ile efektör hücreler arasındaki nöroefektör kavşaklarda impuls aşırımını, **sinir ucu düzeyindeki veya efektör hücrelerin adrenerjik reseptörleri (adrenoseptörleri) düzeyindeki** etkileriyle bloke eden ilaçlardır. Sinir ucuna etki yapanlar, sinirsel stimülasyonun sinir ucundan noradrenalin salıvermesini azaltırlar. Bunlara **adrenerjik nöron blokörleri** adı verilir; onların adrenerjik reseptörler üzerinde etkileri yoktur. Adrenerjik nöron blokörleri **adrenal meduldan katekolamin salıverilmesini bloke etmezler** ve daha önce belirtildiği gibi oradan salıverilen noradrenalin ve adrenalin'in kardiyovasküler ve diğer etkilerini engellemezler. Kavşağın karşı yakasında efektör hücre membranı üzerindeki adrenerjik reseptörleri bloke eden ilaçlara ise, **adrenerjik reseptör (adrenoseptör) blokörleri** adı verilir.

Sempatomimetik ilaçlardan bazıları (adrenalin ve noradrenalin gibi), hem α- ve hem de β- reseptörleri aktive edebildikleri halde **adrenoseptör blokörü ilaçlar** (labetolol hariç), bu iki tip reseptöre karşı tam bir selektiflik gösterirler. Şöyle ki: kural olarak, α- reseptörleri bloke eden bir ilaç β- reseptörleri bloke etmez ve β- reseptörleri bloke eden bir ilaç α- reseptörleri bloke etmez.

Parasempatolitik ilaçlar için olduğu gibi sempatolitik ilaçlar için de geçerli olan bir kural, bu ilaçların özgül tesirlerinin, **efektör organ veya yapılarda devamlı olarak varolan sinirsel tonusun** (parasempatolitik ilaçlar için parasempatik tonusun, sempatolitik ilaçlar için sempatik tonusun) kalkmasına bağlı olmasıdır. Bir efektör yapı üzerinde sempatik tonus yoksa, sempatolitik ilaçlar bu yapıya ait spesifik tesirleri oluşturamazlar. Örneğin superior servikal (sempatik) gangliyonu çıkarılarak kronik denervasyon yapılmış gözde sempatolitik bir ilaç miyozis oluşturmaz. Bir organ üzerinde varolan sempatik tonus ne kadar güçlü ise, o organla ilgili sempatolitik etki de o kadar belirgin olur. Adrenerjik reseptör blokörleri sinirsel tonustan başka, kanda dolaşan adrenal medulla kaynaklı adrenalin ve noradrenalin'in yaptığı **hormonal tonusu** da ortadan kaldırırlar; adrenerjik nöron blokörleri bu sonuncu etkiyi göstermezler.

Bazal durumda (istirahat halinde) efektör organlar üzerindeki total (sempatoadrenal) tonusta hormonal tonusun direkt katkısı, sempatik sinirsel tonusun katkısına göre önemsiz derecededir. Ancak adrenal medulladan salgılanan adrenalin, presinaptik etkisiyle adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini potansiyalize ederek, var olan sinirsel tonusu artırabilir; bir görüşe göre adrenalin'in bazal durumlarda oluşturduğu tonus direkt etkisine değil, indirekt etkiye bağlıdır. Bu nedenle, adrenerjik nöron blokajından veya kronik denervasyondan sonra, hormonal etkinlik bazal durumda genellikle belirgin bir tonus yaratamaz. Adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin'in ko-transmiteri olarak bulunan ve onunla birlikte salıverilen nöropeptid Y (NPY, bak. 70. Konu) ana nörotransmiter gibi damarları büzer. Ancak bu madde bazal tonusa uyan düşük stimulus frekanslarında belirgin bir derecede salıverilmediği için bazal tonusa katkıda bulunmaz. Damar yataklarına giden sempatik sinirlerin deneysel olarak yüksek frekanslı stimülasyonu ise, alfa reseptörlerin tam bir blokajından sonra, bu durumda salıverilen NPY'ye bağlı olarak bazı damar yataklarında rezidüel bir vazokonstriksiyona neden olabilir.

Adrenerjik reseptör blokörleri ile nöron blokörleri arasındaki diğer başlıca farklar şunlardır : (i) Nöron blokörleri tam ve yaygın bir sempatolitik etkinlik gösterirler, efektör yapılar üzerinden sempatik tonusu kaldırırlar. Reseptör blokörleri ise parsiyel ve yerel sempatolitik etkinlik gösterirler. α- reseptör blokörleri sadece tonusun α- reseptörleri üzerinden oluşturduğu yapılarda (damar yataklarının çoğu ve iris gibi) sempatolitik etkinlik gösterirler; fakat, sempatik tonusun β- reseptörler üzerinden oluşturduğu yapılarda (kalp gibi) sempatolitik etkinlik göstermezler. β-reseptör blokörleri için ise bunun tersi söz konusudur. (ii) Adrenerjik nöron blokörleri direkt etkili ilaçların sempatomimetik etkilerini antagonize etmezler; aksine bu ilaçların etkilerini (özellikle kardiyovasküler etkilerini) potansiyalize ederler. Bu; kavşakta nörotransmiter salıverilmesinin azaltılması sonucu kavşak-sonrası adreno-

septörlerin duyarlığının artmasına bağlı bir olaydır ve **denervasyon-aşırı duyarlığı** denen nörofizyolojik olaya benzer. İndirekt veya karma etkili sempatomimetik ilaçların etkileri ise adrenerjik nöron bloke edici ilaçlar tarafından azaltılır; bunun nedeni, son ilaçların genellikle adrenerjik sinir ucundaki noradrenalin depolarını boşaltmaları (deplesyon)'dur.

Adrenerjik nöron bloke edici ilaçlar, antihipertansif ilaç olarak kullanılırlar. Bunlara 38. Konuda değinilmiştir. **Beta-adrenerjik reseptör blokörlerin**den ise 48. Konuda söz edilmiştir. Bu nedenle burada **sadece α- adrenerjik reseptör blokörleri** üzerinde durulacaktır; bunların antihipertansif olarak kullanılanlarına da 38. Konuda değinilmiştir.

I. ALFA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

İlk bulunan sempatolitik ilaçlardır. Kardiyovasküler sistem üzerinde varolan sürekli sempatoadrenal stimüle-edici tonus nedeniyle ve sempatoadrenal sistemin kardiyovasküler homeostazın sürdürülmesindeki egemen rolü nedeniyle alfa-adrenerjik reseptör blokörlerinin en belirgin etkileri kardiyovasküler etkilerdir.

Selektifilik: Tıpta ilaç olarak kullanılan alfa-adrenerjik reseptör blokörlerin çoğu alfa-reseptörlerin hem α_1- ve hem de α_2- alt-tiplerini (bak. 70. Konu) bloke ederler. Fakat yohimbin, korinantin ve rovolsin gibi indolalkilamin türevi maddeler α_2- reseptörleri oldukça-selektif bir şekilde bloke ederler; α_1 - reseptörler üzerinde blokör etkileri zayıftır. Antihipertansif ilaçlar olan prazosin, doksazosin, terazosin, alfuzosin ve benzerleri ise α_1- reseptörleri selektif olarak bloke ederler. Çeşitli alfa-adrenerjik reseptör blokörü ilaç ve maddelerin α_1- ve α_2- reseptörler üzerindeki blokör etkinliklerinin nitelikleri Tablo 74.1'de gösterilmiştir.

Sınıflandırma: Alfa-adrenerjik reseptör blokörleri aşağıda 4 grup halinde sunulmuşlardır. Bunlar içinde, α-adrenerjik reseptörlerin blokajına bağlı olmayan (nonspesifik) tesirleri en az olanlar haloalkilaminlerdir. Diğerleri reseptör blokajına bağlı tesirler yanında, blokajla ilişkisi olmayan birçok tesirlere de sahiptirler.

1. Fenoksibenzamin

Alfa-adrenerjik reseptör blokajı ile ilgili olmayan tesirleri zayıf olduğundan adrenerjik reseptör blokajına ait tipik tesirleri, nonpesifik tesirler tarafından maske edilmemiş bir şekilde meydana getirir ve bu grup ilaçların farmakolojik etkinliği bakımından en iyi örneğini oluşturur. Bir haloalkilamin türevidir. Fenoksibenzamin Türkiye dahil birçok ülkede pazarlanmamış olan bir ilaçtır.

Haloalkilaminlerden vücutta dönüşüm sonucu karbonyum türevleri oluşur ve bunlar reseptörleri kovalent bağ oluşturmak suretiyle kapatırlar. Böylece fenoksibenzamin kompetitif-olmayan tipte bir antagonizma yapar (bak. 11. Konu). Fenoksibenzamin'in yaptığı antagonizmanın diğer özelliklerine Kitabın 2. Baskısının 3. Cildinde değinilmiştir. Fenoksibenzamin, reseptörleri irreversibl bir şekilde bloke ettiği için, yaptığı sempatolitik etkinin zamanla ortadan kalkması, bloke olanların yerine yeni reseptörlerin sentez edilmesi suretiyle olur. Böyle bir özellik diğer alfa-blokör ilaçlarda yoktur. Fenoksibenzamin α - reseptörlerden başka, histamin, serotonin ve asetilkolin reseptörlerini de bloke eder. Fenoksibenzamin'in karbonyum türevine dönüşmesi 1-2 saatlik bir zaman aldığından, irreversibl blok bu kadarlık **latent periyod**dan sonra başlar; o başlayana kadar reversibl tipte bir blok yapar.

İzole organlarda yapılan incelemelerde ortama fenoksibenzamin ilave edilmeden önce, noradrenalin veya başka bir agonist ya da kompetitif tipte bir α -reseptör blokörü (fentolamin gibi) ilave edilirse bu ilaçlar reseptörleri fenoksibenzamin tarafından devamlı kapatılmaya karşı korurlar ve onun bloke edici etkisini azaltırlar. Deneysel farmakoloji yönünden önemi olan bu olaya **reseptör koruma olayı** denir.

TABLO 74.1

Bazı alfa-adrenerjik reseptör blokörlerinin α_1 ve α_2 - reseptörlere karşı selektiviteleri

α_1'e selektif blokörler	α_2'ye selektif blokörler	Hem α_1 ve hem de α_2'yi bloke edenler (selektif olmayanlar)[2]
Prazosin	Yohimbin	Fenoksibenzamin
Terazosin	Rovolsin	Fentolamin
Doksazosin	Korinantin	Tolazolin
Alfuzosin	Piperoksan	Ergot alkaloidleri
Trimazosin		
Labetolol[1]		

1. Labetolol β-adrenerjik reseptörleri de bloke eder.
2. Bu gruptaki ilaçlar her ne kadar alt-tipe selektif değilseler de α_1'ler üzerindeki blokör etkileri, α_2'ler üzerinden fazladır.

Fenosibenzamin'in adrenerjik sinir ucu üzerinde de etkileri vardır: i) Noradrenalin'in sinir ucu tarafından re-uptake'ini (diğer adıyla uptake1 olayını) inhibe eder. Ayrıca ekstranöronal uptake'i (uptake$_2$'yi) de azaltır. ii) Sinir stimülasyonu sırasında her bir stimulusun salıverdiği noradrenalin miktarını artırır; bu etki adrenerjik sinir ucunda bulunan ve nöromediyator salıverilmesini inhibe eden presinaptik α_2- adrenerjik otoreseptörlerin bloke edilmesine bağlıdır.

Yukarıdaki iki etki sonucu oluşan noradrenalin salıverilmesindeki artma bazen efektör hücredeki reseptör blokajına üstün gelir ve fenoksibenzamin sempatik sinir stimülasyonuna bağlı etkiyi (örneğin damarlardaki vazokonstriksiyonu) azaltacağı yerde potansiyalize eder. Bu paradoksik durum, deneysel olarak özellikle sinirin düşük frekanslı stimuluslarla stimülasyonu halinde görülür.

Alfa-blokör ilaçlar için iyi bir **prototip olması nedeniyle** bu ilacın farmakolojik tesirleri üzerinde ayrıntılı olarak durulmuştur; gerçekte özel durumlar dışında kullanılmaz ve daha önce belirtiltiği gibi Türkiye'de pazarlanmamıştır. Aşağıda belirtilen farmakolojik profil esas olarak **diğer alfa-reseptör blokörleri için de geçerlidir.**

Farmakolojik Etkileri

Kardiyovasküler sistem: Damarlardaki α -adrenerjik reseptörlerin blokajı sonucu, bu konunun başlangıcında belirtildiği şekilde vazodilatasyon ve ortostatik hipotansiyon gelişir. Sempatomimetik ilaçların kan basıncını yükseltici etkisini azaltırlar; azaltma çeşitli ilaçlar için farklılık gösterir: (i) **Noradrenalin** gibi esas olarak α-adrenerjik reseptörler aracılığı ile kan basıncını etkileyen, β_2- reseptörler üzerindeki etkisi zayıf olan sempatomimetik ilaçların presör etkisi sözkonusu blokör ilaçlar tarafından belirgin şekilde azaltılır. (ii) **Adrenalin** gibi α- ve β_2- adrenerjik reseptörleri aynı derecede güçlü bir şekilde etkileyen yani hem vazokonstriktör ve hem de maske edilmiş vazodilatör etkisi olan ilaçların presör etkisi ortadan kaldırılır; vazodilatör etki egemen duruma geçirilir ve adrenalin kan basıncını artıracağı yerde düşürür. Bu olaya **adrenalin etkisinin tersine çevrilmesi** (adrenaline reversal) adı verilir. Fenoksibenzamin'den sonra propranolol verilirse adrenalin'in yaptığı kan basıncı düşmesi ortadan kalkar. (iii) Hidoksiamfetamin ve efedrin gibi, presör etkisi büyük kısmı bakımından kalp stimülasyonuna (kalp debisinin artmasına) bağlı olan sempatomimetik ilaçların yaptığı kan basıncı yükselmesi fenoksibenzamin tarafından fazla azaltılmaz.

Fenoksibenzamin'in tek bir dozunun yaptığı kan basıncı düşmesi iki saat içinde maksimuma erişir, daha sonra girerek azalır ve 3-4 gün kadar devam eder. İlaç hergün verildiği takdirde kümülatif etki gelişir ve kan basıncı yaklaşık bir haftada en düşük düzeye erişir.

Çeşitli **damar yataklarındaki kan akımı,** oluşan vazodilatasyonun derecesi ile arteriyel kan basıncındaki düşmenin derecesine bağımlı olarak değişir. Genellikle bütün damar yataklarında kan akımı fenoksibenzaminden sonra artar. Hipovolemi varsa α- adrenerjik reseptör blokajı kan basıncını çok fazla düşürdüğünden böbrek, splanknik, koroner ve serebral damar yataklarından geçen kan akımı azalabilir. Çizgili kaslardan geçen kan akımı daima artar. Ciltten geçen kan akımı, özellikle kişinin soğuk ortamda kalması sonucu cilt damarları belirgin derecede büzülmüşse, fenoksibenzamin tarafından artırılır. Burun mukozasındaki vazodilatasyon ve bunun sonucu gelişen şişme nedeniyle burun tıkanıklığı olur.

Kan basıncını düşürmesi, fakat kalbin b- reseptörlerini bloke edememesi nedeniyle fenoksibenzamin belirgin bir refleks **taşikardi** yapar. Halojenli hidrokarbon türü genel anesteziklerin kalbi katekolaminlere duyarlı kılması sonucu oluşan aritmiler, fenoksibenzamin tarafından önlenir. bu olayda, ilacın katekolaminlere bağlı kan basıncı yükselmesini inhibe ederek myokard üzerindeki stresi kaldırmasının ve belki de, kalpte bulunan ve katekolaminlerin yaptığı aritmilerden kısmen sorumlu olduğu gösterilen α-adrenerjik reseptörleri bloke etmesinin katkısı vardır.

Yatar ya da oturur durumdan ayağa kalkarken, refleks sonucu artan **sempatik tonus** bazı damar yataklarını büzmek suretiyle kanın vücudun alt kısımlarında göllenmesini önler ve böylece **kan basıncının postüral homeostazını** sağlar. α- reseptör bloke edici ilaç alanlarda ise bu adaptif düzenleme olanaksızdır ve postür değiştirilmesi kan basıncı düşüklüğünün belirgenleşmesine neden olur. Bu tip, hipotansiyon, **postüral veya ortostatik hipotansiyon** adını alır. Damarlar üzerindeki sempatik tonusu azaltan bütün ilaçlar, sempatik sistemi hangi düzeyde (α- reseptör, adrenerjik sinir ucu, sempatik ganglion veya SSS'deki vazomotor merkezler) etkilerlerse etkilesinler, postüral hipotansiyon oluşturabilirler. Bu tür ilaçların yatar durumdaki bir hastaya verildikleri zaman oluşturdukları hipotansiyon pek belirgin olmayabilir. Alfa-adrenerjik reseptör blokörlerinin yaptığı hipotansif etki, postürle ilgili durum dışında **aşağıdaki durumlarda da fazlasıyr:** (i) **Hipovolemi:** Bu durumu telafi etmek için aşırı sempatoadrenal etkinlik oluşmuştur, damarlar üzerindeki sinirsel ve hormonal sempatik tonus fazlalaşmıştır. (ii) Fizyolojik mekanizmaların aktivasyonu sonucu bazı **damar yataklarının genişlemiş olduğu durumlar:** Ekzersiz esnasında çizgili kasların damar yatakları genişlemiştir. Sıcak bir ortamda bulunan bir kimsede cilt damarları genişlemiştir. Hele kişi sıcak ortamda efor yapıyorsa daha geniş bir alanda vazodilatasyon vardır. Hiperkapni de kardiyovasküler sistemi alfa-blokörlere duyarlı kılar. (iii) **Vazodilatasyon yapan** ve kan basıncını düşürme potansiyeli olan **ilaçların verilmesi:** Alkol, morfin ve diğer narkotik analjezikler, genel anestezikler ve antihipertansif ilaçlar bu ilaçlara örnek oluşturur. (iv) **Myokard infarktüsü:** Myokarddaki primer bozukluk nedeniyle kalp debisi azalmıştır. Hipotansiyon sonucu gelişen refleks stimülasyonla debinin artması kısıtlıdır. (v) **Feokromositoma:** Plazma katekolamin düzeyinin yükselmesi nedeniyle vazokonstriktör hümoral tonus artmıştır ve damar kapasitesinin azalmış olması nedeniyle hipovolemi vardır.

Alfa-blokör ilaçlar, refleks olarak meydana getirdikleri sempatik hiperaktiviteden dolayı adrenerjik sinir ucunda noradrenalin turnover'ini (sentez ve eliminasyonunu) hızlandırırlar; tirozin hidroksilaz düzeyini adaptif olarak yükseltirler.

Bu ilaçlar, kan basıncını yeterli derecede düşürmüşlerse **böbrek kan akımını azaltırlar.** Böylece glomerüler filtrasyon hızını düşürürler; fakat tubulusların su ve Na+ reabsorpsiyon kapasitesini değiştirmediklerinden fraksiyonel reabsorpsiyon artar. Bu nedenle ve refleks olarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemini stimüle etmeleri nedeniyle **su ve tuz retansiyonu**

yaparlar; bu durum kan hacmini artırması nedeniyle, söz konusu ilaçların yaptığı hipotansiyonu azaltır ve onların hipotansif veya antihipertansif etkilerine karşı uzun süren tedavide **tolerans** gelişmesine yol açar. Aynı olay, böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltmaları nedeniyle adrenerjik nöron blokörleri için de geçerlidir.

Diğer İrisin radyal düz kaslarının gevşetilmesi sirküler kaslar üzerindeki parasempatik tonusun egemen duruma geçmesine neden olur ve **miyozis** oluşur. Silyer kaslarda α- adrenerjik reseptörler bulunmadığından akomodasyonu etkilemez. Seminal veziküller, vas deferens ve jenital kanalın daha distalindeki yapıların düz kasların α-adrenerjik reseptörlerinin blokajı, ejakülasyon başlangıcında oluşan sempatik sinir aktivasyonunun bu yapıları etkilemesini engeller; bu nedenle **ejakülasyon** fenoksibenzamin ve benzeri ilaçlar tarafından inhibe edilir. Ereksiyona dokunmaz. Gebe olmayan uterusta sempatik sinir stimülasyonuna bağlı motilite ve tonus artması fenoksibenzamin tarafından **inhibe edilir.** Ciltte sempatik stimülasyona bağlı olarak oluşan pilomotor kasılmayı ve apokrin bezlerinin salgısını bloke eder.

Katekolaminlerin metabolik etkileri insanda esas olarak, β-reseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır. Sıçan ve diğer bazı memelilerde karaciğerdeki glikojenoliz dışında, katekolaminlerin metabolik etkileri fenoksibenzamin tarafından etkilenmez.

Yan tesirleri: Kardiyovasküler sistem ve böbrek fonksiyonları ile ilgili yan tesirlerine daha önce değinilmiştir. Fenoksibenzamin insanda sedasyon, letarji ve yorgunluk duyumsamaya neden olur. Yüksek dozda hızlı i.v. injeksiyonu bulantı, kusma ve motor eksitasyon oluşturur. Bu etkilerin santral sinir sistemindeki bazı nöronların a- reseptörlerinin blokajına bağlı olması şüpheli görülmektedir.

Dozu ve verilişi: Fenoksibenzamin ağızdan verildiğinde mide-barsak kanalından yaklaşık % 20-30 oranında absorbe edilir. Absorpsiyon derecesi bireyler arasında farklılık gösterir. Bu yoldan başlangıçta günde iki kez 20 mg dozunda verilir, günlük doz giderek 20 mg'a kadar artırılabilir.

Tahriş yapması nedeniyle doku içine injeksiyon veya hızlı i.v. injeksiyon şeklinde verilemez. 1 mg/kg hesabıyla saptanan dozu 250-500 ml izotonik glukoz veya tuz solüsyonu içinde dilüe edilerek i.v. infüzyonla verilir.

2. Ergot (Çavdar Mahmuzu) Alkaloidleri

Ergot* (çavdar mahmuzu), **Claviceps purpurea** adlı mantarın yaşam siklusunun sklerot döneminde oluşturduğu yapıya verilen addır. Yağışlı yıllarda çavdar ve diğer tahıl türleri tarlada uzun süre bırakılırsa bunların başakları üzerinde gelişir. Birkaç cm uzunluğunda ince ve koyu renkli bir cisimdir. İçinde ergot alkaloidleri denilen ve sadece ergot'da bulunan alkaloidler ile birlikte diğer yapılarda da doğal olarak bulunan histamin, tiramin ve kolin gibi maddeler de vardır.

Ergot alkaloidlerinin hepsinin molekülünde **lizerjik asid** vardır. Bir grup alkaloidde adı geçen aside bir amino asid zinciri bağlanmıştır. Bunlara **peptidli (veya amino asidli) alkaloidler adı** verilir. Bir alkaloidde ise lizerjik aside bir amin bazı bağlanmıştır. Buna **aminli alkaloid** adı verilir. Ergot'da bulunan aminli alkaloid **ergonovin** (ergometrin, ergobazin) dir.

Amino asidli alkaloidler **ergotoksin** ve **ergotamin**'dir. Amino asidli alkaloid molekülleri, aminli alkaloidinkine göre daha büyüktür ve daha az lipofiliktir. Amino asidli alkaloidleri hidrojenlendirmek suretiye bunların dihidro türevleri olan **dihidroergotoksin** (Hydergin) ve **dihidroergotamin** elde edilir. Ergotoksin'in başlangıçta tek bir alkaloid olduğu sanılmış ise de daha sonra üç alkaloidin eşit miktardaki karışımından ibaret olduğu anlaşılmıştır. Bunlar **ergokriptin, ergokristin ve ergokornin**'dir.

Amino asidli alkaloidler ağız yolundan alındıklarında mide-barsak kanalından yaklaşık % 10-20 oranında absorbe edilirler; karaciğerde önemli ölçüde presistemik eliminasyona uğrarlar, sistemik biyoyararlanımları düşüktür ve bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Ağızdan verilen dozları parenteral dozlarının 5-10 katıdır. Bunlar eritromisin ve benzerleri, HIV proteaz inhibitörleri, verapamil gibi CYP3A4 enzimi inhibitörleri ile etkileşme gösterirler; adıgeçen ilaçlarla birlikte alınan oral ergotaminin biyoyararlanımı ve toksisitesi artar, ergotizm ortaya çıkabilir. Ergonovin ise gastrointestinal kanaldan tam olarak biyoyararlanıma uğrar.

Temel Etkileri

Ergot alkaloidleri serotonerjik, α-adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerinde karmaşık etki gösterirler. Doza, koşullara ve etki yerine göre parsiyel agonist veya tam antagonist gibi hareket ederler.

Amino asidli ergot alkaloidlerinin **temel farmakolojik etkileri** şunlardır:

(i) Düz kasları büzücü etki: Damar düz kasları ve uterus düz kasları üzerinde belirgin büzücü etki gösterirler. Diğer düz kaslar üzerindeki etkileri belirgin değildir. Ergot alkaloidlerinin yaptığı vazokonstriksiyon büyük kısmı itibariyle alkaloidlerin damar düz kaslarında α-adrenerjik reseptörleri ve serotonin reseptörlerini aktive etmelerine bağlıdır. Arterlerde özellikle serotonin reseptörlerini, venlerde ise özellikle α-adrenerjik reseptörleri etkilerler. Ergot alkaloidlerinin serotonerjik nitelikteki büzücü etkisinde serotonin 5-HT_1 türü (özellikle 5-$HT_{1B/D}$) reseptörler rol oynar. Ergot alkaloidlerinin kapasitans damarlarındaki (venüllerdeki) büzücü etkileri (venokonstriktör etki), rezistans damarlarındakinden (arteriyollerdekinden) daha belirgin olur. Bazı damar yataklarının endotelinde 5-HT_1 türü reseptörleri aktive

* Fransızca bir sözcüktür ve ergo diye okunur.

ederek vazodilatör etkili nitrik oksid salıverilmesini artırırlar; bu vazokonstriktör etkilerini kısmen tamponlayabilir. **Serotonin reseptörleri üzerindeki etkileri, parsiyel agonist niteliğindedir.**

(ii) Alfa-adrenerjik reseptör blokajı: Damarların a-adrenerjik reseptörleri ufak dozdaki ergot alkaloidleri ile bloke edilir. Bu duruma göre ergot alkaloidleri **α-reseptörler üzerinde parsiyel agonist etkinlik** gösterirler. Blokör etkinlik adrenerjik etkenlerle büzülmüş olan damarlarda egemen duruma gelir ve söz konusu ilaçlar bu koşullarda vazodilatasyon yaparlar.

(iii) Sinirsel ve endokrin etkiler: Beyin sapında vazomotor merkezi inhibe ettiklerinden santral sempatolitik etki yaparlar. Bu durum adı geçen yerlerdeki nöronların α_2- adrenerjik reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır. Buna **klonidin-benzeri etki** denilir.

(iv) Beyindeki nöronların ve ön hipofizdeki endokrin hücrelerin dopamin D_2 reseptörlerini aktive ederler; bu reseptörlerin de parsiyel agonistidirler. Bu etkiye bağlı olarak **CTZ stimülasyonu** sonucu yüksek dozda bulantı, kusma yaparlar. Bu etkinlik bromokriptinde belirgin derecededir (bak. 69. ve 84. Konu).

Sempatik sinir sisteminde adrenerjik sinir uçlarındaki (presinaptik) α_2- adrenerjik otoreseptörleri aktive ederek, bu sinirlerin stimülasyonu sonucu salıverilen noradrenalin miktarını azaltırlar. Ergot alkaloidlerinin bazı durumlarda vazodilatasyon yapmalarında bu etkilerinin de katkısı olabilir. Sinir ucundaki α_2- adrenerjik reseptörleri aktive etme yönünden ergotamin, klonidine oranla 5 kez daha güçlü bulunmuştur.

Kardiyovasküler etkileri: Ergotamin ve ergotoksin belirgin **vazokonstriktör etkinlik** gösterirler. Bu etkilerinin gücü damar yatağının yerine göre değişir. Bazı damar yataklarında (örneğin çizgili kaslarda) venülleri, arteriyollere göre daha fazla büzerler. Dihidroergotamin ciltteki venülleri de güçlü bir şekilde büzer.

Kan basıncı üzerindeki etkileri damar tonusuna göre yön değiştirir. Spinal hayvanda veya derin anestezi altındaki hayvanda olduğu gibi kan basıncının bazal düzeyi düşükse, ergotamin ve ergotoksin kan basıncını yükseltir ve bu etkileri uzun sürer. Kan basıncının bazal düzeyi yüksekse veya hayvan deneysel olarak hipertansif yapılmışsa, kan basıncında uzun süren düşme yaparlar; ancak i.v. verildiklerinde başlangıçta kısa süreli bir yükselme yapabilirler.

Dihidroergotamin'in yaptığı kan basıncı yükselmesi daha az olur. Dihidroergotoksin ise santral etkisinin ve α-reseptörleri bloke edici etkisinin görece güçlü olması nedeniyle kan basıncını genellikle düşürür. Ergonovin, vazokonstriktör etkisi hafif olduğu için kan basıncında belirgin bir yükselme yapmaz.

Ergotamin ve dihidroergotaminin, damar yataklarında yaptıkları bölgesel etkiye Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir. Dihidroergotamin'in insanda venöz tonusu % 150-200 oranında artırdığı, periferde toplanmış kanın 350 ml'ye kadar varan bir kısmını venokonstriksiyon sonucu, mobilize edebildiği ve venöz kan akımının hızını yaklaşık iki katına çıkardığı bulunmuştur. Bu özelliği nedeniyle dihidroergotamin injeksiyonu, derin ven trombozunun profilaksisi ve tedavisi için heparine yardımcı olarak kullanılır (bak.45. Konu).

Ergot alkaloidlerinin damarlarla ilgili bir diğer etkileri **kapiler endotelini zedelemeleri,** endotel hücrelerinde şişmeye neden olmaları ve sonunda mikrotrombuslar oluşturmalarıdır. Bu etki yüksek dozda veya uzun süren uygulamada ortaya çıkar. Uzun süre kullanıldıklarında vazokonstriktör etkileri ve kapiler endotelini zedelemeleri nedeniyle ekstremitelerin uçlarında gangrene neden olabilirler. Horozlara i.v. verildiklerinde ibikte önce siyanoz ve sonra gangren yaparlar; bu etkilerinden eskiden ergot preparatlarının biyoesey testi olarak yararlanılırdı.

Ergot alkaloidleri, belirgin bir vazokonstriksiyon ve kan basıncı yükselmesi oluşturmayan düşük dozda verdikleri zaman bile, **bradikardi** oluştururlar.

Adrenalin'in yaptığı kan basıncı yükselmesini **tersine çevirirler.** izoproterenol'un yaptığı kan basıncı düşmesi de ergotamin ve ergotoksin tarafından tersine çevrilir. Şöyle ki bu ilaçlardan sonra verilen izoproterenol kan basıncını düşürmez, yükseltir. Bunun nedeni, izoproterenol'un kan basıncını düşürmesine yol açan vazodilatör etkisinin, ergot alkaloidlerinin vazokonstriktör etkisi tarafından, fizyolojik antagonizma (bak.11. Konu) sonucu, bastırılmasıdır. Bu durumda, izoproterenol'un kalp debisinde yaptığı artma kan basıncına yansıma olanağı bulur ve onu yükseltir.

Uterus düz kası üzerine etkileri: Oksitosik etki diye adlandırılan uterusu büzücü ve onun motilitesini artırıcı özelliklerine ergonovin'den söz ederken 85. Konuda değinilmiştir.

Diğer düz kaslar üzerine etkileri: Damar ve uterus düz kası dışında kalan düz kaslar üzerinde **büzücü etkileri genellikle güçlü değildir.** Mide-barsak kanalının tonus ve motilitesini artırabilirler, spazm yapabilirler. Bronş düz kasları üzerinde belirgin bir büzücü etki yapmazlar. İris düz kasları üzerindeki etkileri de belirgin değildir.

SSS'ne etkileri: SSS'de eksitatör veya depresör nitelikte belirgin etkiler oluştururlar. **Chemoreceptor trigger zone**'u ufak dozlarda bile stimüle ederler. Bu etki, belirtilen yerdeki nöronların dopamin D_2 reseptörlerini aktive etmelerine bağlıdır. Sedasyon oluştururlar; solunum merkezini ve termoregülatör merkezi inhibe ederler. Va-

TABLO 74.2

Doğal ergot alkaloidlerinin, temel etkileri ve gastrointestinal kanaldan absorpsiyon dereceleri bakımından karşılaştırılması[1]

Alkaloid	α-Reseptör blokajı	Vazokonstriksiyon	Oksitosik etki	SSS'ne etki	GI absorpsiyon derecesi
Ergotoksin	+++	+++	++[1]	+++	%10-20
Ergotamin	++	+++	+++[1]	+++	%10-20
Ergonovin	–	+	+++	+	%100

1. Parenteral yoldan verildiklerine göre değerlendirilmiştir. Oral yoldan etkinlikleri düşüktür. Hangi yoldan verilirlerse verilsinler oksitoksik etkileri yaklaşık 20 dakikalık latent periyoddan sonra belirir.

zomotor merkezi klonidin, benzeri etkileriyle (bak. 38. Konu), deprese ederler ve böylece kardiyovasküler sistem üzerindeki sempatik tonusun azalmasına neden olurlar. Kalp ile ilgili vagus çekirdeğini stimüle ederler. Bu etkileri ve sempatik tonusu azaltmaları bradikardiye neden olur. SSS'de serotonerjik reseptörleri de etkileyebilirler.

Ön hipofizden prolaktin salgılanmasını inhibe ederler. Bu etki, ön hipofizdeki mamotrof hücrelerin dopamin D_2 reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır. Yarı-sentetik bir ergot alkaloidi türevi ilaç (ergolin) olan **bromoktriptin,** dopaminerjik reseptörleri güçlü bir şekilde aktive eder. Galaktorenin inhibisyonu için kullanılabilir. Bu ilaç büyüme hormonu salgılanmasını da dopaminerjik etkisi ile inhibe eder (bak. 84. Konu). Ayrıca Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılır (bak. 69. Konu). Aynı indikasyonlarda kullanılan **lisurid, pergolid** ve **kaberagolin** gibi ergolinler de vardır.

Ergotamin tartrat ve dihidroergotamin tartrat

Ergotamin tartratın en önemli farmakolojik özelliği güçlü bir vazokonstriktör ilaç olmasıdır. Dihidroergotamin'in vazokonstriktör etkisi, ergotamininki kadar güçlü değildir; bu ilaç venülleri, arteriyollere oranla çok daha fazla büzer. Antimigren etkinliği, yeni bir serotonerjik ilaç olan sumatriptanınkine yaklaşık olarak eşittir.

Ergotamin s.k. veya i.m. olarak 0.25-0.5 mg dozunda uygulanır. Gerektiğinde i.v. olarak da uygulanabilir. Ağızdan 1-2 mg dozunda verilir; 2 mg dozunda sublingual olarak da verilebilir. Supozituvar şeklinde rektal olarak da uygulanabilir. Ergotamin'in ilk ticari adı Gynergen'dir. **Türkiye'de sadece ergotamin içeren müstahzar halen yoktur.** Draje şeklinde 1 mg ergotamin tartrat ve 100 mg kafein içeren Cafergot ve bir analjezikle birlikte ergotamin ve kafein içeren Avmigran ve Ergafein adlı kombine müstahzarları Türkiyede bulunur; İnjeksiyonluk müstahzarları bulunmaz.

Dihidroergotamin, i.m. olarak 1 mg dozunda uygulanır; çabuk etki oluşturmak için i.v. uygulanabilir. Ağız yolundan uygulandığında sistemik biyoyararlanımı ve etkinliği düşüktür. Dihidroergotamin solüsyonu burun boşluğuna 1-2 mg dozunda püskürtülerek (sprey şeklinde) uygulanırsa iyi absorbe edilir ve sistemik biyoyararlanımı yeterli düzeyde olur. Sprey şekli dışındaki müstahzarları halen Türkiye'de pazarlanmamıştır. Sprey, migren nöbeti başlarken her bir burun deliğine 0.25 mg püskürtülür. Yeterli olmamışsa en az 15 dakika ara ile bir veya iki kez daha püskürtülür. Toplam 2 mg'ı geçmemek gerekir. Bu uygulama en az 8 saat sonra yinelenebilir.

Heparin ile birlikte tromboembolizmin (özellikle alt ekstremitelerde derin ven trombozunun) önlenmesi içinde de kullanılabilir (bak. 45.Konu); bu indikasyondaki temel etkisi venülleri büzerek onların içinden geçen kan akımını hızlandırması ve böylece stazı önlemesidir. Bu indikasyonda kullanıldığında da gangren yapabildiği bildirilmiştir.

Ergonovin maleat ve metilergonovin maleat: Oksitosik olarak kullanılan ergonovin ile metil türevi olan metilergonovine 85. Konuda değinilmiştir. Ergonovin güçlü oksitosik etkinlik gösteren ergot alkaloididir. Aynı zamanda, damar büzücü etkinliği, alfa-blokör ve dopaminerjik etkinliği en düşük olan alkaloiddir.

Migren, Tedavisi ve Ergot Alkaloidlerinin Yeri

Migren şiddet, sıklık ve devam süresi bakımından büyük değişkenlik gösteren ve nükseden başağrısı krizleri ile kendini belli eden genellikle ailesel olan bir hastalıktır. Sıklıkla tek taraflıdır ve genellikle gastrointestinal bozukluklar (bulantı, kusma, bazen anoreksi ve nadiren diyare) eşliğinde olur. Genellikle birkaç saatten bir güne kadar sürer. Şiddetli olduğunda zonklayıcı nitelikte olur. Fokal nörolojik belirtilerin bulunup bulunmamasına göre **iki tipi** ayırt edilir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde görülen **klasik migren**'de kısa süreli fokal nörolojik bozukluklar olur ve bunlar migrenin genellikle başağrısından önce gelen ve 4-60 dakika kadar süren **ora dönemini** teşkil ederler. Ora belirtileri genellikle (%99) görsel niteliktedir, skotom ve hemianopi olabilir. Seyrek olarak bir kolda veya yüzün bir yarısında parestezi ve keçeleme ya da göz kaslarında parezi şeklinde olur. Oranın yayılan depresyon (spreading depression) olayına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bu olay sırasında beyin korteksinde dakikada 2-3 mm hızında oksipitalden frontala doğru yayılan bir depolarizasyon dalgası oluşur, geçtiği yerdeki nöronlarda depresyon ve yerel kan akımında azalma yapar; ancak bundan önce çok kısa süreli yerel hipereksitasyon ve hiperemi oluşur. Bu olayın beyin sapının yukarı kısmında "migren jeneratörü" olarak kabul edilen bir alanda gelişen eksitasyon ile tetiklendiğine inanılmaktadır. Bu alanda eksitasyona yerel kan akımı artması eşlik eder. Kortikal yayılan depresyonun trigeminovasküler sistemi aktive ederek dura'da **nörojenik iltihaba** yol açtığı ve bunun da başağrısına neden olduğu sanılmaktadır.

Başağrısı dönemine girildiğinde, daha önce arteriyoler spazm olan bölgede reaktif nitelikte vazodilatasyon (hiperemi) oluşur. Ancak eski varsayımların aksine başağrısının tetikleyicisi, hipereminin başlaması değildir; çünkü bölgesel kan akımı incelemeleri başağrısı başladıktan sonra hipoperfüzyonun bazı hastalarda bir süre daha devam edebildiğini göstermiştir. Ayrıca bölgesel hiperemi başağrısı geçtikten sonra bir süre daha devam edebilir. Ora belirtilerinin ve başağrısının şiddeti, bölgesel hipoperfüzyonun ve hipereminin derecesi ile genellikle orantılıdır. Olguların çoğunda ora belirtileri ve başağrısı tek taraflıdır; 1/3'ünde ise iki taraflı olur.

Migren olgularının büyük kısmını oluşturan (2/3) **bayağı migren** (common migraine)'de ora bulunmaz; belirtileri Tablo 74.3'te gösterilmiştir. Bu tür migrende nöbetten önce bölgesel kan akımında belirgin bir değişme olmadığı gösterilmiştir. Bu iki tipten birine dahil edilen hastalar seyrek de olsa diğer tipe uyan bir nöbet gösterebilirler.

Nörojenik iltihap trigeminovasküler sistemin aktivasyonu sonucu dura'daki trigeminus aferentlerinin uçlarından CGRP, P maddesi ve nörokininler gibi taşikininlerin salıverilmesine bağlı olabilir.

Ergot alkaloidlerinin ve sumatriptan ile benzeri ilaçların başağrısını aşağıdaki **3 temel etki ile geçirdikleri** ileri sürülmüştür: (i) Trigeminus aferentlerinin uçlarındaki serotonin 5-$HT_{1B/D}$ reseptörlerinin aktivasyonu sonucu nörojenik iltihap mediyatörlerinin salıverilmesinin azaltılması. (ii) Beyin sapının alt kısmındaki trigeminus kaudal nukleusundaki nöronların serotonin 5-$HT_{1B/D}$ reseptörlerini aktive ederek nöronal eksitabilitenin inhibisyonu. (iii) Nörojenik iltihap bölgesindeki meninjeal (dural ve pial) damarların serotonin 5-$H_{1B/D}$ reseptörlerinin aktivasyonu ile büzülmesi ve bunun sonucu iltihabın bir öğesi olan plazma-protein ekstravazasyonunun (damar dışına sızmasının) önlenmesi. Sumatriptan ve benzeri ilaçlara 87. Konuda değinilmiştir.

Migrene karşı etkili olan ilaçlar akut krizlerin **profilaksisi veya tedavisi** için kullanılırlar. Eğer nöbetler ayda bir kez veya daha seyrek ortaya çıkıyorsa ilaçla profilaksi yapılması gerekmez, sadece nöbetlerin tedavisi ile yetinilir. Eğer nöbetler daha sık oluyorsa profilaksi uygulanır.

Profilaksi serotonin reseptörlerini bloke eden ilaçları devamlı olarak vermek suretiyle yapılır. Bunlardan ilk denenmesi gereken **pizotifen**'dir. Günde ağızdan 2 kez 0.5 mg dozunda verilir, daha sonra dozlam günde 3 kez çıkartılır. Bu ilaç profilaksi amacıyla kullanılan ilaçlar arasında yan tesiri en az olan gibi gözükmektedir. Pizotifen ile sonuç alınamadığı takdirde, **oral propranolol** uygulanır; başlangıçta günde 3 kez 20 mg verilir ve hastanın dayancına göre bir kezlik doz 40, hatta 80 mg'a kadar artırılır. Propranolol yerine metoprolol ve timolol da kullanılabilir; diğer bazı beta-blokörlerin (örneğin alprenolol'un) profilaktik etkinliği yoktur. Profilaksi amacıyla kullanılan **metizerjid** gerçekte en etkili ilaç olmasına karşın uzun süre kullanılışta ortaya çıkan yan tesirleri (özellikle retroperitoneal fibrozis) nedeniyle en sona saklanır; Türkiyede bulunmaz. Metizerjid 3 ay uygulanır ve 1 ay uygulama kesilir; sonra tekrar başlatılır. Bu ilaç ağızdan başlangıçta günde 2 kez 1 mg verilir; duruma göre dozlam günde üç kez 2 mg'a yükseltilir. Migren profilaksisinde kullanılan **ilaçları kesmek** gerektiğinde bunu birden yapmak nöbete yol açabilir; bu nedenle ilaç, dozu giderek azaltılmak suretiyle kesilmelidir.

MAO inhibitörleri (örneğin fenelzin ve nialamid) migrende etkin bir profilaksi sağlayabilir; fenelzin günde 3 veya 4 kez 15 mg dozunda kullanılır. Bu grup ilaçların farmakolojisinde 68. Konuda değinilmiştir. Migren profilaksisinde denenmiş ve kısmen başarılı bulunmuş diğer ilaçlar siproheptadin, ergonovin maleat (günde 3 kez 0.2-0.6 mg), serotonin uptake'ini inhibe eden trisiklik antidepresanlar (amitriptilin ve fluoksetin gibi), kalsiyum antagonistleri olan nifedipin ve verapamil (etkinlikleri 6-3 haftadan sonra görülür), naproksen, indometasin ve aspirin + dipiridamol'dur. Aspirin günde 0.5-0.7 gram ve dipiridamol günde maksimum 100 m dozunda verilir. Sonuncu madde vazodilatör etkisi nedeniyle daha yüksek dozda nöbeti davet edilebilir. **"Cluster" başağrısının** profilaksisi için metizerjid, glukokortikoidler (örneğin günde 60 mg prednizon), verapamil, klorpromazin, lityum ve fenelzin başarılı bulunmuştur; bu amaçla propranolol ve trisiklik antidepresanlar etkili bulunmamıştır.

Akut migren krizlerinin tedavisi için en sık kullanılan ilaçlar **ergotamin** ve **dihidroergotamin**'dir. Akut migren krizinin tedavisine daha sonra giren ve daha pahalı ilaçlar olan **sumatriptan ve diğer triptanların** bu indikasyonda kullanılışına 87. Konuda değinilmiştir. Ergot alkaloidleri eğer ora döneminde verilirlerse daha etkin olurlar. Kriz başladıktan sonra verilen ilacın başağrısını azaltma ve kısaltma şansı azalır. **Ergotamin,** 0.25-0.5 mg dozunda i.m veya s.k veya **dihidroergotamin** 0.5-1 mg dozunda i.m. veya 0.5 mg intranazal uygulanır. Parenteral uygulanan ergotamin'in bir nöbet sırasındaki toplam dozu 1 mg'ı, dihidroergotamininki ise 2 mg'ı geçmemelidir. Bu kısıtlamanın nedeni **ergotizm tehlikesi**dir. Dihidroergotomin'e cevap veren hastaların sayısı, ergotamin'e oranla daha düşük bulunmuştur.

Migren krizi sırasında midenin boşalması yavaşladı-

TABLO 74.3

Oralı (klasik) ve orasız (bayağı) migrenin basitleştirilmiş tanı kriterleri[1]

1. Orasız migren (olguların yaklaşık 1/3'ü
- Nöbetler 4-72 saat sürer
- Başağrısının aşağıdaki 4 karakteristiğinden en az ikisi bulunur:
  - tek taraflı
  - pulsasyonlu
  - orta veya çok şiddetli (işten alıkoyabilir)
  - hareketle artar.
- Ayrıca aşağıdakilerden en az biri eşlik eder:
  - bulantı veya kusma
  - fotofobi
  - fonofobi

2. Oralı migren (olguların yaklaşık 2/3'ü)
- Bir veya daha fazla sayıda kısa süreli fokal nörolojik bozukluğa bağlı olarak ora belirtileri (metne bak.)
- Ora belirtilerinin giderek (en az 4 dakika içinde) artması ya da bir belirtiyi diğerinin izlemesi
- Ora belirtilerinin 4-60 dakika kadar sürmesi
- Başağrısının ora sürerken ya da ondan sonra 60 dakika içinde başlaması

1. Ferrari, 1998'den alınmıştır.

ğı, geciktiği ve absorpsiyon azaldığı için, ağız yolundan verilen ilaçların etkinliği azalır; bu sakıncayı ortadan kaldırmak için ağızdan verilecek migren ilacından 30 dakika önce **metoklopromid** veya **domperidon** gibi gastrokinetik ilaç (bak 98. Konu) verilmesi tavsiye edilir.

Metoklopramid 20 mg dozunda yukarıdaki ilaçlarla birlikte süpozituvar şeklinde de uygulanabilir. Bu ilaç midenin boşalma süresini kısaltarak birlikte verilen ergotaminin etkisini çabuklaştırır; ayrıca bulantı ve kusmayı önler; migren krizi sırasında damarların dopamine duyarlığı artmış olduğundan ve bu durum vazodilatasyonda rol oynayabileceğinden, metoklopramid damarların dopaminerjik reseptörlerini bloke etmesi nedeniyle de terapötik etkinlik gösterebilir.

Kafein ile birlikte ergotamin içeren Cafergot başlangıçta ağızdan 2 tablet verilir, sonra gerekirse 30 dakikada bir tablet toplam 6 tableti (6 mg ergotamini) aşmamak üzere verilir; bir haftada verilebilecek maksimum tablet sayısı 10'dur (10 mg ergotamin). Cafergot benzeri diğer müstahzarlar, yukardaki şemaya göre aynı miktar ergotamin sağlayan eşdeğer tablet sayısında kullanılırlar.

Ergot alkaloidlerinin kriz sırasında ağızdan uygulanması, yukarıda belirtildiği gibi tercih edilmemekle beraber injeksiyonluk veya aerosol müstahzarlar bulunmadığı için Türkiyede halen tek alternatiftir.

Ergotamin ve dihidroergotamin'in nöbetleri önleyici etkisi olmadığından **migrenli hasta tarafından devamlı kullanılmamalıdır.** Böyle bir uygulama bazen nöbet sıklığını artırabilir. Ayrıca, devamlı kullananlarda bu ilaçları kestikleri zaman başağrısı ortaya çıkabilir ve bu durum hastayı, ilacı kullanmaya zorlayabilir.

Klasik migren nöbetlerinin ora döneminde yüzeyel temporal arterler üzerine parmakla masaj yapılması veya izoproterenol aerosolunun inhalasyonu nöbetin ortaya çıkmasını önleyebilir. Nöbet sırasında yukarıdaki spesifik ilaçlardan başka aspirin, naproksen, ibuprofen, piroksikam, indometasin vb. analjezikler yararlı olabilir.

"Cluster" başağrısının akut şeklinin nöbetlerinin tedavisinde de i.m. dihidroergotamin kullanılır. Ayrıca % 100 oksijen inhalasyonu da kısa zamanda nöbeti geçirebilir. Etkili diğer uygulamalar klorpromazin injeksiyonu ve buruna %4'lük lidokain solüsyonu damlatılmasıdır (gerekirse bundan önce bir nazal dekonjestan solüsyonu damlatılır). Kronik "cluster" başağrısının tedavisi için oksijen inhalasyonu yapılır veya büyük oksipital sinir üzerine "depo glukokortikoid (Depo-Medrol gibi) + 1 ml % 1'lik likokain" solüsyonu karışımı injekte edilir ve birkaç hafta süren iyileşme sağlar. Sfenopalatin foramen'e lokal kokain injeksiyonu da yararlı olabilir. Önlenmesi için pizotifen ve metizerjid kullanılabilir.

Yan tesirleri: Ergot alkaloidleri sıklıkla bulantı ve kusma yaparlar, buna diyare ve karın ağrısı eşlik edebilir. Bu durum doz artırılmasını engelleyen faktörlerden biridir. Kaslarda kramp yapabilirler.Yüksek dozda, konfüzyon hali ve bilinç kaybına neden olabilirler. Yaygın vazokontriksiyon nedeniyle ekstremitelerde soğuma ve parestezi ve koroner kan akımında azalma oluştururlar. Nabızda hızlanma ve zayıflama yaparlar. Uzun süre kullanılmaları halinde **kronik ergot zehirlenmesi (ergotizm)** gelişebilir. Ergotizmin başlıca belirtileri ekstremitelerde uçlardan başlayan gangren ve SSS'i belirtileridir. Sonuncular arasında bulantı, kusma, başağrısı, başdönmesi, konfüzyon, miyozis ve çeşitli tipte paresteziler bulunur. Ergotizmin tedavisi için antidot olarak nitrogliserin infüzyonu (bak. 40. Konu) uygulanır; sodyum nitroprusiyat da kullanılabilir. Son ilaç hipertansif kriz tedavisi için belirtilen şekilde uygulanır (bak. 38. Konu).

Ergot alkaloidleri, gebelerde, düşüğe neden olduklarından kullanılmamalıdır. Periferik damar bozukluğu veya serebrovasküler hastalık olan hastalarda, karaciğer yetmezliği ve koroner kalp hastalığı olanlarda da kontrindikedirler. Sepsis hali bu ilaçların gangren oluşturmasını kolaylaştırdığından böyle hastalarda dikkatli olunmalıdır. Uzun süre periyodik olarak sık (haftada bir günden fazla) kullanımı, ilaca bağlı başağrısı (ergot başağrısı) riskini artırdığından tavsiye edilmez.

3. Fentolamin ve Tolazolin

İmidazolin türevi α- adrenerjik reseptör blokörleridir. Etkileri selektif değildir ve kısa sürelidir. Gerçekte α- reseptörler üzerinde saf bir antagonist gibi değil, parsiyel agonist gibi etki yaparlar (bak. 9. Baskı 2. Cilt s.1215).

4. Prazosin ve Benzerleri

Prazosin, damarların α_1- adrenerjik reseptörlerini selektif olarak bloke eder. α_2- reseptörlere dokunmadığından sempatik sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salıverilmesini artırmaz. Kalpte stimülasyona neden olmaz. **Terazosin, doksazosin ve alfuzosin** yapıca ve farmakolojik etki profili yönünden prazosine benzerler. Eliminasyon yarılanma ömürleri çok daha uzundur; genellikle günde tez doz verilirler. İlk ikisi hipertansiyonun tedavisi için ve konjestif kalp yetmezliğinin vazodilatör tedavisi için de kullanılır (bak. 38. ve 42. Konular). Prostat hipertrofisinin palyatif tedavisi için de kullanılmaktadırlar (38. Konu). Alfuzosin'in uretra ve prostat düz kaslarını nisbeten selektif bir şekilde gevşettiği ileri sürülmüştür.

5. Labetolol

Kardiyovasküler sistemde hem α- ve hem de β- adrenerjik reseptörleri bloke eden sentetik bir ilaçtır. Hipertansiyon tedavisinde başarılı bulunmuştur. Feokromositoma'ya bağlı hipertansiyon tedavisinde kombine etkisi nedeniyle diğer blokör ilaçlara göre üstünlüğü vardır. Antihipertansif ilaç olarak kullanılışına 38. Konuda değinilmiştir.

6. Diğer Alfa-Blokörler

Timoksamin (moksisilit), fenoksietilamin türevi bir alfa-adrenerjik reseptör blokörüdür. Zayıf antihistaminik etkisi de vardır. Vazospastik damar hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Ağızdan günde 4 kez 40 mg dozunda verilir; parenteral olarak 5-10 mg dozunda uygulanır.

Yohimbin, Corynanthe yohimbe ağacının kabuklarından elde edilen indolalkilamin türevi bir alkaloiddir. Ayrıca Rauwolfia serpentina bitkisinde de bulunur. Yapıca rezerpine benzer. α-adrenerjik reseptörleri ve ayrıca bazı serotonin reseptörlerini reversibl bir biçimde bloke eder. Diastereozomeri olan **korinantin** de aynı etkileri gösterir. Gerek yohimbin ve gerekse korinantin, presinaptik ve postsinaptik α_2- reseptörleri, α_1- reseptörlere oranla daha güçlü bir şekilde bloke ederler. Klonidin'in antihipertansif etkisini antagonize ederler. Yohimbin'in sempatolitik etkinliği zayıftır. Adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini artırdığından, ufak dozlarda sempatomimetik etki oluşturabilir. Kolinerjik (muskarinik) etkinliği vardır. Yukarıda belirtilen periferik otonomik etkilerine bağlı olarak penise kan girişimini artırdığı ve oradan kan çıkışını azalttığı ve böylece ereksiyonu fasilite ettiği hipotezlenmiştir. SSS üzerinde, periferik etkinlik göstermeyen dozlarda bile stimülan etki yapar. Vazomotor merkezi stimüle eder. Somatomotor merkezleri stimüle ederek motor aktivitede artma ve tremorlar oluşturur. Anksiyeteye neden olabilir. ADH salgalanmasını artırır ve bundan dolayı diürezi inhibe eder. Afrodizyak etkisi olduğu ileri sürülmüşse de tartışmalıdır. Erektil impotense karşı günde 3 kez 5 mg dozunda ağızdan verilmektedir.

ALFA-BLOKÖRLERİN KULLANILIŞI

Alfa-adrenerjik reseptör blokörleri, sadece α-adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri, fakat β- adrenerjik reseptörleri bloke etmemeleri nedeniyle refleks taşikardi yaptıklarından sempatolitik ilaç olarak sadece kısıtlı indikasyonlarda kullanılırlar. Kan basıncında yaptıkları düşme, kalp stimülasyonuna bağlı olarak debinin artması nedeniyle kısmen kompanse edilir. Güçlü hipotansif etki yapmalarına rağmen esansiyel hipertansiyon tedavisinde (α_1-reseptörleri selektif olarak bloke eden prazosin ve benzerleri hariç) kullanılmazlar. Sempatomimetik ilaçların yaptığı aşırı kan basıncı yükselmesine karşı kullanılabilirler.

Feokromositoma: Nadir görülen bir adrenal medulla tümörüdür; seyrek olarak adrenal dışında yerleşir ve maliny olabilir. Tümör dokusundan katekolaminler yanında nadiren VİP de salgılanır. Tümör dokusundan aşırı miktarda sürekli veya periyodik noradrenalin ve adrenalin salgılanmasından dolayı, **devamlı veya intermitent (kriz biçiminde) hipertansiyon** gelişir. α- adrenerjik reseptör blokörleri bu hastalığın hem teşhisi ve hem de, özel durumlarda, tedavisi için kullanılırlar.

Teşhis testinde, 1-5 mg i.v. **fentolamin** injekte edilir. Sistolik ve diyastolik kan basıncında iki dakika içinde sırasıyla 35 ve 25 mm Hg'den fazla düşme olması halinde test pozitif olarak kabul edilir. Yanlış pozitif sonuç verme olasılığı fazladır, o bakımdan fazla güvenilir bir test değildir. Fentolamin testi devamlı hipertansiyonun eşlik ettiği olgularda kullanılır. İntermitent hipertansiyon gösteren olgularda **histamin, glukagon** veya **metakolin** ile **provokasyon testleri** yapılır; bu ilaçlar feokromositomalı hastalarda, diğer tür hipertansiyonlu veya normal kimse-

lerdekinden farklı olarak kan basıncı düşmesi yerine genellikle kan basıncı yükselmesi yaparlar. **Tiramin**'in i.v. injeksiyonunun feokromositomalı olgularda kan basıncını daha fazla yükseltmesi esasına dayanan farmakolojik bir test de vardır. Bu farmakolojik testlerde de yanlış pozitif cevap olasılığı az olmadığından, bugün feokromositoma teşhisi için kanda katekolamin düzeyi ve 24 saatlik idrarda katekolamin veya metabolitlerinin (özellikle metanefrin ve VMA'nın) ölçümü yapılır.

Feokromositomada hipertansif krizlerin veya sürekli hipertansiyonun tedavisinde alfa-blokörler tek başına veya kalp stimülasyonu belirtileri belirginse beta-blokörlerle birlikte kullanılır. Bu durumda **beta-blokörler kesinlikle tek başına kullanılmamalıdır;** hipertansiyonu daha da artırırlar.

Şok: Şok tedavisinin amaçlarına ve şokun tipine göre uygulanacak temel tedavi yöntemlerine 73. Konuda değinilmiştir.

Alfa-blokörler şok tedavisinde esas olarak vazodilatör etkileri nedeniyle kullanılırlar. Şok tedavisinde hemodinamik etkili ilaçlardan önce uygulanması gereken yöntem intravasküler kompartmandan kaybolan sıvının ve hemorajik şokta kanın yerine konulmasıdır. Bu nokta alfa-adrenerjik reseptör blokörlerini şok tedavisi için uygulamadan önce özellikle önem kazanır; çünkü bu ilaçlar damarlar üzerinden refleks sempatik tonusu kaldırdıklarından kardiyovasküler sistemi hipovolemiye karşı çok duyarlı hale getirirler. Bu nedenle fenoksibenzamin ve benzeri ilaçlardan önce, i.v. infüzyonla plazma hacmini genişleten solüsyonlar (bak. 47. Konu) uygulanır; kan kaybı varsa kan verilir. Böylece dolaşan kan hacmi artırılır.

Alfa-adrenerjik reseptör blokörlerinin şoku geçirebilmelerine katkıda bulunan temel etkileri şunlardır: i) Kalp debisini artırırlar ve böylece organlara sunulan kan hacmini fazlalaştırırlar ve kan akımını hızlandırırlar. ii) Kapilerden geçen kan akımını artırmaları sonucu doku içine kaçmış bulunan plazma suyunu tekrar damarlar içine çekebilirler. iii) Damar kapasitesini artırarak parenteral sıvının girişini kolaylaştırırlar ve parenteral sıvıyı daha hızlı vermeye olanak sağlarlar; ayrıca, verilen sıvının pülmoner dolaşımda birikmesini ve kalbi olumsuz şekilde etkilemesini önlerler.

Şok tedavisinde dopamin ve benzerleri gibi hem vazodilatör ve hem de kalpte pozitif inotropik etki gösteren ilaçlarla yapılan vazodilatör tedavi, günümüzde alfa-blokör ilaçlarla yapılana tercih edilmektedir; bu nedenle alfa-blokörlerin şok tedavisindeki önemi azalmıştır.

Vazospazmın önlenmesi: Açık kalp ameliyatlarından sonra, uzun süren vücut-dışı dolaşıma bağlı olarak çeşitli organlarda gelişen vazospazmı ve böbrek transplantasyonundan sonra görülen renal vazospazmı önlemek için preoperatif olarak fenoksibenzamin kullanılabilir.

Akut konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi: Bu durumda vazodilatör ilaçlarla yapılan tedavi yönteminde, α-adrenerjik reseptör blokörleri de kullanılabilir (bak. 42. Konu).

Periferik damar hastalıkları: Ekstremite veya beyin damarlarının organik tıkanmalarına karşı etkisizdirler. Raynaud sendromu; akrosyanoz ve pernio gibi cilt damarlarında sempatik tonusun artmasına bağlı fonksiyonel damar tıkanıklıklarında (spastik damar hastalıklarında) yararlıdırlar (bak.39. Konu).

Sempatomimetik ilaçların aşırı dozuna bağlı hipertansiyonun tedavisi: Alfa-mimetik veya hem alfa-mimetik ve hem de beta-mimetik etkili sempatomimetik ilaçların aşırı dozuna bağlı hipertansiyonun tedavisinde i.v. infüzyonla kullanılırlar. Feokromositoma tedavisinde olduğu gibi, bu durumda gerekirse beta-blokörler de tedaviye eklenebilir.

Selim prostat hipertrofisinin palyatif tedavisi: Hafif ve orta derecede semptomlar gösteren komplikasyonsuz olguların tedavisinde prazosin ve benzeri ilaçlar kullanılır. Hipertrofik prostat dokusundaki düz kasları gevşeterek uretra üzerindeki basıncı hafifletirler (bak. 38. Konu).

II. BETA - ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Kalp-damar sistemi hastalıklarının tedavisindeki önemli yerleri nedeniyle bu ilaçlara 43. Konuda değinilmiştir.

III. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ

Rezerpin ve diğer Rauwolfia alkaloidleri, guanetidin, betanidin ve debrizokin antihipersantif olarak kullanılırlar. Bunlara 38. Konuda değinilmiştir. Ayrıca vazospastik hastalıklardaki kullanılışlarından 39. Konuda söz edilmiştir. Burada sadece feokromositoma olgularında kullanılan bir ilaç olan metitirozine değinilecektir.

Metitirozin (α- Metil-p-tirozin)

Noradrenalin ve adrenalin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan tirozin **hidroksilaz enzimini inhibe ederek** adrenal medulladaki kromafin hücrelerde ve adrenerjik sinir uçlarında katekolamin, düzeyini düşürür. Böylece sinirsel ve hormonal sempatik tonusu azaltarak sempatolitik tesirler oluşturur. Ayrıca SSS'ne girebildiğinden orada dopaminerjik ve noradrenerjik sinir uçlarındaki katekolamin sentezini ve düzeyini de azaltır. Bu etkisi sedasyon, ekstrapiramidal bozukluklar ve ruhsal depresyona yol açabilir.

Metitirozin, farmakoloji yönünden bir **adrenerjik nöron blokörü** sayılır. SSS'ne de girebilmesi nedeniyle, farmakolojik etkileri yönünden bu grup ilaçlar içinde en fazla rezerpin'e benzer. Fakat metitirozin'in klasik adrenerjik nöron blokörlerinden önemli bir farkı vardır; bu, adrenal medullada katekolamin sentez ve salıverilmesini belirgin bir şekilde azaltmasıdır. O nedenle diğer adrenerjik nöron blokörü ilaçlardan farklı olarak **feokromositomada** terapötik etkinlik gösterir.

Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Verilen dozun yaklaşık %70'i değişmeden böbreklerden atılır. Çok az bir kısmı hücrelerde dopamin ve noradrenalin'in α-metil türevlerine dönüşür; yalancı nöromediyatör niteliğinde olan bu maddelerin miktarı sempatolitik etkiye katkı yapmayacak kadar azdır.

Metitirozin halen sadece feokromositomanın tedavisinde veya hastaları ameliyata hazırlamak için kullanılır. Ağızdan günde 4 kez 0.25-1 g dozunda uygulanır. Yan tesirleri rezerpininkilere benzer (bak. 38. Konu). Ayrıca idrarda değişmeden atılan ilacın çökmesine bağlı kristalüriye ve metitirozin taşına neden olabilir. İlaçlarla etkileşme yönünden de rezerpine benzer. Nöroleptik ilaçların ve sempatolitik ilaçların etkinliğini artırır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. ALFA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Fenoksibenzamin müstahzarları:

- Dibenzyran (Röhm Pharma, Almanya): 1 mg'lık, 5 mg'lık ve 10 mg'lık kapsül.
  (Fenoksibenzamin'in ampul şekli pazarlanmamıştır, ancak araştırma ilacı olarak ilgili firmalardan temin edilebilir).

b) Ergot alkaloidi müstahzarları:

(i) Ergotamin tartrat (ET) müstahzarları:

- Cafergot Draje (Novartis): 1 mg ET ve 100 mg kafein içeren draje. 15 Draje / kutu.
- Avmigran (İ.E.): 0.75 mg ET, 20 mg mekloksamin dihidrojen sitrat, 80 mg kafein ve 325 mg asetaminofen içeren film tablet. 20 Tablet/kutu.
- Ergafein (İ.E): 0.25 mg ET, 60 mg kafein ve 150 mg parasetamol içeren draje. 20 Draje / kutu.
- Gynergen Ampullen (Novartis, İsviçre ve Almanya): 0.5 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul / kutu.

(ii) Dihidroergotamin mezilat (DHM) müstahzarları:

- Neomigran Nazal Sprey (Novartis): Mililitrede 4 mg DHM ve 10 mg kafein içeren püskürtme solüsyonu. 1 Ampul/kutu (+püskürtme aygıtı).

(iii) Dihidroergotoksin (ergoloid) mezilat müstahzarları:

Bak. 9. Baskı 2. Cilt, s.1217.

(iv) Metilergonovin maleat müstahzarları:

- Bak.: 85. Konunun sonu.

c) Fentolamin mezilat müstahzarları:

- Regitin Ampullen (Novartis): üretilmiyor.

d) Prazosin, doksazosin terazosin ve alfuzosin müstahzarları:

- Bak. 38. Konunun sonu.

e) Labetolol müstahzarları:

- Bak. 38. Konunun sonu.

II. BETA - ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

- Bak.: 43. Konunun sonu.

III. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Rezerpin, deserpidin ve guanetidin müstahzarları:

- Türkiyede müstahzarları bulunmaz.

b) Metitirozin müstahzarları:

- Demser (Merck Sharp and Dohme, A.B.D.) : 250 mg'lık kapsül.

IV. MİGREN PROFLAKSİSİ İÇİN KULLANILAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Metizerjid maleat müstahzarları:

- Deseril (Novartis) : 1 mg'lık draje. 15 Draje / kutu (üretilmiyor).

b) Pizotifen hidrojenmaleat müstahzarları:

- Sandomigran (Novartis) : 0.5 mg'lık draje. 30 Draje / kutu.

c) Propranolol, metoprolol ve timolol müstahzarları:

- Bak: 43. Konunun sonu.

75. Konu

NİKOTİN VE GANGLİYONLARI STİMÜLE EDEN DİĞER İLAÇLAR, GANGLİYON BLOKE EDİCİ İLAÇLAR

S. Oğuz Kayaalp ve Hülya Güven

Giriş • Otonomik Gangliyonlarda İmpuls Aşırımının Anatomik ve Fizyolojik Temeli • I. Gangliyonları Stimüle Eden Maddeler • Nikotin • Nikotinin terapötik kullanılışı • Akut nikotin zehirlenmesi • Sigara Tiryakiliğinin Toksikolojik Yönü • Gangliyonları Stimüle Eden Diğer İlaçlar • II. Gangliyon Bloke Edici İlaçlar • Müstahzar Örnekleri •

Sempatik ve parasempatik gangliyonlarda impuls aşırım preganglİyonik sinir ucundan salıverilen asetilkolin'in gangliyon hücresi üzerinde bulunan nikotinik tipteki kolinerjik (NN) reseptörleri etkilemesi suretiyle olur. Bir preganglİyonik akson birden fazla gangliyon hücresini innerve eder; bir gangliyon hücresi ise birçok preganglİyonik aksondan terminal dalcıklar alır.

Gangliyonlar üzerindeki morfolojik, fizyolojik ve farmakolojik incelemelerin çoğu, düğüm şeklinde, çevreden ayrılmış ve kolayca seçilebilen yapılar olmaları nedeniyle genellikle sempatik gangliyonlarda yapılmıştır.

OTONOMİK GANGLİYONLARDA İMPULS AŞIRIMININ ANATOMİK VE FİZYOLOJİK TEMELİ

Otonomik gangliyonların hücresel yapısına ve otonomik ikinci sıra nöronların somasını oluşturan gangliyon hücrelerinde impuls aşırımı ile ilgili elektrofizyolojik olaylara Kitabın 5. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2338-39).

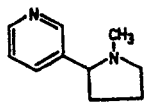
I. GANGLİYONLARI STİMÜLE EDEN İLAÇLAR

Gangliyonları stimüle eden ilaçların selektif stimülasyon yapmamaları nedeniyle tedavi yönünden pek önemi yoktur. Bunlardan nikotin tütün içinde bulunduğundan ve sigara veya benzerlerini içenlerde akciğerlerden vücuda girdiğinden tıbbi öneme sahiptir.

NİKOTİN

Tütün (Nicotiana tabacum) bitkisinin yapraklarından elde edilen bir alkaloiddir. İlk zamanlar Amerika kıtasında yetiştirilen bu bitki 16. yüzyılda Avrupaya getirilmiş ve oradan diğer ülkelere de yayılmıştır. Kurutulmuş tütün yaprağında %0.5-8 oranında bulunur ve toplam alkaloidin %95'ini oluşturur; diğer alkaloidler nornikotin, anabazin, kotinin, nikotin N-oksid vb'dir. Yaprak içindeki nikotin yüzdesi, tütünün türüne ve yetiştiği bölgeye göre değişiklik gösterir. Sigara yapmak için kullanılan tütündeki nikotin yüzdesi genellikle 0.5-3 arasındadır. Türkiye'de doğal yetişen Nicotiana rustica (Maraş otu)'nun nikotin içeriği tütününkinden daha yüksektir; sigara yapımında kullanılmaz; yerel halk tarafından suistimal edilebilir. Başta patlıcan (100 gramında 10 μg kadar) olmak üzere, domates gibi solanase familyası sebzelerinde az miktarda nikotin bulunur; bunun farmakolojik yönden pratik bir önemi yoktur. Alkaloidlerin pek çoğu katı maddeler oldukları halde nikotin renksiz uçucu sıvı bir maddedir; kuvvetli kalevi özelliği gösterir (pKa=11). Durmakla havanın etkisi altında kahverengi olur ve tütüne özgü koku kazanır. Kimyasal yapısı bakımından, bir piridin halkası ile N-metil pirolidin halkasının kombinasyonundan ibaret bir tersiyer amindir. Suda fazla çözünür. Ancak beyne oldukça hızlı geçebilecek kadar da lipofiliktir. Tütün yaprağında, etkin (S)- nikotin izomeri şeklinde bulunur. (R)-nikotin izomeri tütünde bulunmaz, sigara dumanında pirolizis sırasında, kısmen rasemizasyon oluşması sonucu, az miktarda meydana gelir. (R)-nikotin reseptörler üzerinde zayıf agonistik etkinlik gösterir.

Farmakokinetik özellikleri: Nikotin ufak moleküllü ve lipolifik bir madde olması nedeniyle cilt ve mukozalardan kolayca ve hızlı absorbe edilir. Köpeğin gözüne veya diline damlatılan 1-2 damla nikotin hayvanı öldürebilir. Yanan tütünden buharlaşan nikotin duman içinde 0.1-1.0 mikron çapındaki katran damlacıklarına geçer; duman inhale edildiğinde bu şekilde bronşiyollere ve alveollere erişir ve oralarda çökerek hızlı bir şekilde absorbe edilir. Sigara içilmeye başlandıktan 10-19 saniye sonra beyine ulaşır. Yabancı sigaraların çoğunda bulunan özel işlenmiş (flu-cured) tütünden çıkan dumanın pH'si asidiktir (5.5) ve bu pH'de nikotinin büyük kısmı iyonize durumundadır. Bu durumda duman ağızda bir süre tutulsa bile ağız boşluğunun ufak sayılan yüzeyinden çok az absorbe edilebilir. Bronşiyollerin ve özellikle alveollerin teşkil ettiği toplam yüzeyin büyüklüğü ve orada fizyolojik pH'deki sıvıda çözünmesi nedeniyle, nikotin akciğerlerden, dumanın pH'si ne olursa olsun kolayca ve hızlı bir şekilde absorbe edilir. Sigara içimi bittiğinde plazma nikotin düzeyi doruğa erişir. Bu nedenle bir sigara içiminden hemen sonra arteriyel kan konsantrasyonunun 50-100 μg /L olduğu saptanmıştır. Arteriyel kandaki nikotin, venöz kana ulaşıncaya kadar dokular tarafından tutulduğu için, venöz kan düzeyi daha düşüktür. Yerli sigaralar, pipo ve püro gibi havada işlenmiş (air-cured) tütünden yapılmış ürünlerin dumanı kalevidir (pH 8.5) ve nikotin bu durumda büyük ölçüde non-iyonize olduğundan, ağız boşluğundan da fazla absorbe edilir. Nikotin cikletleri ve bazı ülkelerde çiğnenerek kullanılan çiğneme tütünü ve oral "snuff" (ikisine birden "dumansız tütün" denir), ağız mukozasından absorpsiyonu artırmak için kalevi pH'ye tamponlanmıştır. Bu şekilde alınan nikotin'in plazma düzeyi yaklaşık 30 dakikada doruk düzeye ulaşır. Nikotin cikletinde (Nicorette gibi) nikotin, iyon değiştirici bir reçine (polakrileks) ile kombine edilmiştir; nikotin bu kompleksten yavaş salıverilir ve yavaş absorbe edilir; plazma düzeyi diğer ürünlerle elde edilenin yaklaşık yarısı kadar olur. Nikotin ciltten kolay ve çabuk emildiği için, aşağıda belirtildiği şekilde ciklet şekli yerine nikotin bağımlılığı tedavisinde kullanılmak üzere flaster (transdermal terapotik sistem, TTS), burun spreyi ve inhaler hatta sublingual mikrotablet şeklindeki preparatları yapılmıştır.



Nikotin

Akciğerlere inhale edilen tütün dumanındaki nikotin'in yaklaşık %90'a varan bir kısmının solunum yolları mukozasından ve alveollerden absorbe edildiği kestirilmiştir. Dumandaki nikotin'in absorbe edilme oranı, inhalasyonun derinliğine ve inhalasyondan sonra nefes tutma süresine göre değişir. Ağız tiryakilerinde, yani dumanı inhale etmeyip ağız boşluğuna çektikten sonra bırakanlarda, absorbe edilen miktar yarıyarıya, hatta 3/4 oranında daha az olur. Deneysel incelemeler ağıza çekilen duman içinden nikotin'in %30-60 oranında absorbe edildiğini göstermiştir. Bu değişkenlik nedeniyle, bir sigara içildiğinde (dumanı akciğerlere inhale edildiğinde) biyoyararlanıma uğrayan nikotin miktarı, sigaranın nikotin içeriğine dayanarak tam olarak öngörülemez. Farmakokinetik ölçümler uygulanarak yapılan incelemelerde bir sigaranın içilmesiyle ortalama 1.0 mg nikotin alındığı ve alımın nisbeten fazla değişkenlik gösterdiği (0.37 mg'dan 1.56 mg'a kadar) bulunmuştur. Dumansız sigara çiğneyenlerde, kullanılan tütünün fazlalığı nedeniyle vücuda giren nikotin miktarı daha yüksek olur.

Absorbe edilen nikotin, yukarıda belirtildiği gibi dolaşımdan hızlı bir şekilde beyine girer. Sigara içildiğinde nikotinin akciğerlerden dolaşıma hızlı girmesi nedeniyle etkisi çok çabuk başlar; i.v. verilse bile bu kadar çabuk etki yapamaz. Nikotin bütün vücuda yayılır ve özellikle beyin, kalp ve akciğerlerde ve kaslarda birikir. En fazla depolanma yeri iskelet kaslarıdır. Polar bileşik olması nedeniyle yağ dokusunda az depolanır. Gebelerde plasentadan fötal dolaşıma kolayca geçer.

Karaciğerde ve az bir kısmı diğer dokularda oksidlenerek, asid metabolitler şeklinde böbreklerden çabuk itrah edilir. Nikotin esas olarak pirolidin halkasının C ve N atomlarından oksidlenmesi suretiyle %70-80 oranında **kotinin**'e ve yaklaşık %4 oranında nikotin N'- okside dönüştürülür. Bu maddelerin farmakolojik etkinliği nikotininkine oranla çok düşüktür. Nikotinin kotinine dönüşümünü karaciğerde, esas olarak CYP2A6 enziminin yaptığı belirlenmiştir. Bunun yanında daha az olarak CYP2B6, 2C9, 2D6 ve 2E1 enzimlerinin de rol oynadığı belirtilmektedir.. Kotinin, aldehid oksidazla büyük ölçüde trans-3'- hidroksinikotin'e dönüştürülür. Yine kotininin CYP2A6 enzimi aracılığı ile de okside olduğu bildirilmiştir. Bütün bu metabolitler glukuronat konjugatı şeklinde idrarla atılırlar. Vücuda giren miktarın %10-20'si idrarda, değişmeden çıkar. İnsanlara 20 μg/kg i.v. nikotin injekte ederek yapılan farmakokinetik incelemeler, bu maddenin plazma düzeyinin önce hızlı bir şekilde düştüğünü (dağılım fazı) ve daha sonra yavaş bir şekilde azaldığını (eliminasyon fazı) göstermiştir. Yavaş fazın yarılanma ömrü 2 saat'dir. Uzun süre nikotine maruz kalanlarda, dokularda biriken nikotinin oradan yavaş salıverilmesine bağlı bir çok-uzun eliminasyon yarılanma ömrü de vardır (20 saat kadardır). Nikotinin böbrekten eliminasyonu idrar kalevileştirildiğinde belirgin derecede azalır. Kotinin'in eliminasyon yarılanma ömrü, nikotininkinin yaklaşık 8 katıdır (18-16 saat). Bu nedenle sigara içenlerde kandaki kotinin düzeyi, nikotininkinin ortalama 15 katıdır. Kişinin nikotine maruz kalma (sigara içme) derecesi, genellikle plazma, salya ya da idrar kotinin düzeyi ölçülerek değerlendirilir.

Devamlı sigara içenlerde **karaciğer mikrozomal enzimleri indüklenir.** Bunun nikotine değil, fakat tütün dumanı içindeki polisiklik aromatik hidrokarbonlara bağlı olduğu sanılmaktadır. Bu güne kadar nikotinin indüklediği CYP izoenziminin üç izoformu tanımlanmıştır: CYP1A1, CYP1A2 ve daha az olarak da CYP2E1. Ayrıca UDP-glukuronozil transferaz'ın bazı izoformlarının da indüklendiği belirtilmektedir. Bu enzimler pek çok ilaç metabolizmasında rol oynadıkları için, etkileşmeye yolaçarak, sigara tiryakilerinde bazı ilaçlarla istenmiyen etkilerin oluştuğu ya da prokarsinojenlerin aktive oldukları gösterilmiştir. Nikotinin sıçan beyninde CYP2E1, CYP2B1/CYP2B2 enzimlerini indüklediği, ancak aynı hayvanın karaciğerlerindeki aynı enzimleri etkilemediği saptanmıştır. Yine sıçan beyninde CYP1A1, CYP1A2 indüksiyonunun yalnızca hipokampus ve beyin sapında olduğu; korteks, talamus ve striatumda ise bu enzimlerin aktivitelerinin ve miktarlarının azaldığı görülmüştür. Bu etki farklılıkları nikotinin doz-yanıt ilişkisindeki karmaşıklığı açıklayabilmektedir.

İdrarın asidleştirilmesi, değişmemiş nikotin ve metabolitlerinin itrahını hızlandırır. Emzikli kadınların sütü

içinde de itrah edilir. Fazla sigara içenlerde, sütün litresindeki, nikotin miktarı 0.5 mg'a erişebilir.

Etki mekanizması: Nikotin, hedef hücrelerdeki özgül etkilerini, nikotinik tipteki asetilkolin reseptörlerini (nAChRs) aktive etmek suretiyle yapar. nAkR'ler, beş altbirimden oluşan pentamerik yapıda katyon kanallarıdır ve özelliklerine 70. Konuda etraflı olarak değinilmiştir. Altbirimler α, β, γ, δ ve ε altbirimleridir. Alfa alt-birimlerinin en az 8 (α_2'den α_9'a kadar) ve beta alt-birimlerinin en az 3 (β_2'den β_4'ye kadar) izoformu vardır. Nikotinik reseptörler nöromüsküler kavşak, otonom gangliyonlar, adrenal medullanın kromafin hücreleri, duyusal sinir uçları, SSS nöronları ve diğer bazı yerlerde bulunur. Nöromüsküler kavşaktaki reseptörlerin altbirim kompozisyonu, 2 alfa ve diğerlerinden birer tane olacak şekildedir. SSS'deki nöronların nikotinik reseptörleri genellikle sadece α ve β alt-birimleri izoformlarından oluşan pentamerlerdir; orada egemen olan izoformlar α_4 ve β_2 izoformlarıdır. Sıçan beyninde yüksek afiniteli nikotin bağlanma yerlerinin %90'dan fazlasının bu nitelikte olduğu bulunmuştur. Fonksiyonel nikotinik reseptörlerinin, Xenopus oositlerine, en az iki altipi (1 α ve 1 β) kodlayan mRNA'ların injeksiyonu ile elde edilebildiği bulunmuştur. Beyinde α ve β altbirimlerinin izoformlarının çeşitliliği nedeniyle reseptörler, ileri derecede heterojendirler ve çok sayıda reseptör alt-tipi türü vardır. Bunların dağılımı, ilaçlara duyarlığı ve fonksiyonel rolleri de farklıdır. Bu nedenle nikotin SSS'nin çeşitli fonksiyonlarını etkiler ve oldukça değişik etkiler yapar. Nikotinin kronik uygulanması, paradoksik olarak, beyinde yüksek afiniteli nikotin reseptörlerinin sayısını artırır. Bu durum, agonistlere uzun süreli maruz kalma sonucu, diğer tür reseptörlerde, reseptör sayısında azalma olduğu şeklindeki genel gözlemlere uymaz. Nikotinin, reseptör sayısını artırması, yeni reseptör sentezini artırmasına değil, düşük afiniteli nikotinik reseptörlerin, yüksek afiniteli şekle dönüşmesini posttranslasyonel etki ile artırmasına bağlıdır.

Nikotin sinir uçlarını kendi reseptörlerini aktive ederek depolarize etmek suretiyle, bu uçlarda voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını açar ve böylece nöromediyatör (dopamin, serotonin, asetilkolin, gama-aminobutirik asid(GABA), glutamat, noradrenalin, opioid peptidler ve diğerleri gibi) salıverilmesini artırır. Bu durum da nikotinin nöronal etkilerinin fazla çeşitli olmasına katkıda bulunur.

Nikotin, reseptörüne bağlanınca reseptör molekülünde **allosterik değişiklikler** meydana gelir ve reseptör, farklı fonksiyonel veya konformasyonel durumlara girer. Bunlar aktive durum (kanal açık), üç farklı desensitize durum (kanal kapalı) ve istirahat durumudur; son durumda kanal kapalı, fakat uyarıldığında açılmaya hazırdır. Bu durumlar birbirine dönüşebilir.

Farmakolojik etkileri: Nikotinik reseptörlerin çok çeşitli kolinerjik yapılarda bulunması, reseptörlerinin açıklanan çeşitliliği ve nikotinin SSS'ne de kolayca girebilmesi nedeniyle bu maddenin farmakolojik etkileri çok sayıda ve karmaşık niteliktedir. Bu nedenle ve toksisitesinin çok fazla olması nedeniyle, terapötik değeri kısıtlıdır. Etkilerinin karmaşık olmasına yol açan bir diğer durum, nikotinin kolinerjik yapıları başlangıçta stimüle etmesi ve daha sonra devamlı depolarizasyon ve reseptör desensitizasyonu sonucu felç etmesidir. Nikotin verildiğinde oluşan bir tesir genellikle, aynı yöndeki veya zıt yöndeki birçok etkinin sumasyonuna bağlıdır.

Nikotin ufak dozda verildiğinde otonom gangliyonlar ile adrenal medullada stimülasyon yapar ve impuls aşırımını fasilite eder. Yüksek dozda verildiğinde ise başlangıçta kısa süren bir stimülasyon olur ve daha sonra uzun süren bir blokaj gelişir. Bu sırada gangliyon depolarize edilmiş durumdadır. Zamanla depolarizasyonun kaybolmasına rağmen blokaj devam eder; bunun nedeni duyarsızlama (desensitizasyon) olayıdır (bak. 10. Konu). Adrenal medulla dışında kalan yapılardaki kromafin hücrelerin katekolamin salgılaması da nikotin tarafından artırılır.

Sigara içme esnasında olduğu gibi, çok ufak dozda vücuda giren nikotinin **kardiyovasküler etkileri**'nin direkt gangliyon stimülasyonuna değil, SSS'nin doğruda doğruya veya kemoreseptör aferentleri üzerinden stimülasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir. Nikotinin psişik etkileri dahil diğer santral etkileri de bu doz düzeyinde ortaya çıkmaya başlar.

Anestezi altındaki bir köpeğe i.v. nikotin injeksiyonu kardiyovasküler sistemde aşağıdaki etkileri oluşturabilir: a) Ufak dozda (0.05 mg/kg i.v.), bradikardi ve buna bağlı hipotansiyon gelişir. Bradikardi kalpte egemen olan parasempatik gangliyonların stimülasyonuna bağlıdır. Aynı zamanda kalp ile ilgili sempatik gangliyonlar da stimüle edilir. b) Doz artırılırsa taşikardi ve kan basıcında yükselme oluşur. Kan basıncındaki yükselmeden önce kısa süreli bir düşme olabilir. Taşikardi aşağıdaki nedenlere bağlı olabilir: (i) Sempatik gangliyonların stimülasyonu, (ii) Adrenal medulladaki kromafin hücrelerin stimülasyonu ve böylece katekolamin salıverilmesinin artması, (iii) Karotik ve aortik glomuslardaki kemoreseptörlerin uyarılması sonucu vazomotor merkezin stimülasyonu, (iv) Adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesinin artırılması ve (v) Kalple ilgili parasempatik gangliyonların felcedilmesi. Taşikardi ile birlikte aritmi gelişebilir. Kan basıncındaki yükselme, kalp debisindeki artma yanında, yukarıda sayılan etkilerden ilk dördüne bağlı olarak oluşan vazokonstriksiyondan ileri gelir. Nikotin, belirtilen dozda kalp debisini artırır. Kalbin yaptığı iş ve buna bağlı olarak koroner kan akımı fazlalaşır. c) Köpeğe daha yüksek dozda (1 mg/kg i.v. veya daha yüksek) verilen nikotin, gangliyonların blokajı sonucu kan basıncında belirgin bir düşme yapar. Düşmeden önce kan basıncında kısa süren bir yükselme olur. İnsanlarda da, akut nikotin zehirlenmesi gibi yüksek doz nikotine maruz kalındığında bradikardi ve hipotansiyon oluşur.

Nikotinin yukarıda belirtilen kardiyovasküler etkileri, insana TTS, nazal sprey, nikotin cikleti veya i.v. injeksiyon şeklinde nikotin verildiğinde de meydana gelir. Nikotin, kalp hızında ve miyokard kontraksiyonunda artış oluşturur. Cilt damarlarında konstriksiyon ve çizgili kas damarlarında dilatasyon yapar. Koroner damarları büzer ve bu, ateroskleretik damarda daha belirgindir. Kalp hızını artırıcı ve diğer kardiyovasküler etkilerine karşı, reseptör desensitizasyonu sonucu kısa zamanda tolerans gelişir. Kalp hızını artırıcı etkisine karşı **tolerans gelişmesi** olayının yarılanma ömrü (etkide oluşan azalmanın, başlangıçtaki etkinin yarısına erişme süresi), yaklaşık 30 dakikadır. Tolerans tam değildir ve bu nedenle nikotine verilen cevap tamamiyle ortadan kalkmaz. Sürekli nikotine maruz kalan kişilerde tolerans maksimuma eriştiğinde kalp hızı artması başlangıçtaki artmanın %20'si düzeyine iner.

Sigara tiryakilerinde varolan tolerans nedeniyle nikotinin kardiyovasküler etkileri, sigara içmeyenlerdekine göre azalmıştır (fakat tamamiyle ortadan kalkmazlar). Sigara içmenin, dumandan absorbe edilen nikotin nedeniyle, plasma katekolamin düzeyini artırdığı insanda gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı olanlarda kalbin işinin artması yanında koroner kan akımı yeterli derecede artamadığından angina pektoris nöbeti gelişebilir. Sigara içildiğinde meydana gelen taşikardi, kan basıncı yükselmesi ve diğer kardiyovasküler etkilerin deneklere yarım saat önce **fentolamin (alfa-reseptör blokörü) ve propranolol (beta-reseptör blokörü) verildiğinde** önlendiği bulunmuştur; bu, kardiyovasküler etkilerin esas itibariyle sempatik sinir stimülasyonuna bağlı olduğunu gösterir. Ancak sigara içme arka hipofizden vazopresin salgılanmasını artırır ve ciltte oluşan vazokonstriksiyona vazopresinin katkısının olduğu, önceden vazopresin antagonisti verildiğinde bu olayın azalması ile gösterilmiştir.

Tek bir sigara akut etkisi ile kan basıncını yükseltti̇ halde, birçok epidemiyolojik incelemede kronik sigara içenlerin kan basınçları içmeyen gruptakilerinkine eşit veya daha düşük bulunmuştur. Kan basıncındaki düşüklüğe kanda kotinin birikmesinin katkısı olabileceği ileri sürülmüştür.

Mide-barsak kanalında parasempatik gangliyon stimülasyonu sonucu peristaltik hareketleri hızlandırır ve tonusu artırır. Mide boşalma süresi kısalır, asid salgısı artar. Barsak motilitesinin artması sonucu diyare gelişebilir. Sigara içmenin midenin asid salgısı üzerindeki etkisi ise farklı araştırıcı gruplarınca değişik bulunmuştur; artma ve azalma olduğu ve değişme olmadığı bildirilmiştir. **Göz**deki yapılarda ve tükrük bezleri ile bronş mukozasının salgı bezlerinde parasempatik gangliyonların stimülasyonuna bağlı olarak önce parasempatomimetik ilaçlarınkine benzeyen, daha sonra ise gangliyonların felci sonucu parasempatolitik ilaçlarınkine benzeyen etkiler oluşturur.

Sigara içme **trombositlerin** yapışkanlığını (**adezivitesi**ni) artırır ve trombus oluşmasını kolaylaştırır. Bu etkiden kısmen trombositlerin aktive edilmesi sorumludur; sigara içildiğinde, idrarda tromboksan A_2'nin metabolitlerinin itrahının artması bunu kanıtlar. Ancak nikotin TTS uygulanması veya nikotin cikleti çiğnenmesi sırasında oluşan ve sigara içme sırasında oluşana göre düşük olan konsantrasyonlarda, nikotin trombositleri aktive etmez. İn vitro incelemelerde nikotinin damarlarda, antiagregant etkili bir otakoid olan prostasiklin (PGI_2)'nin sentezini azalttığı bulunmuşsa da insana sigara dumanı içinde veya ilaç olarak nikotin uygulamasının böyle bir etki yapmadığı gözükmektedir.

Nöromüsküler kavşaklarda nikotinin etkisi, gangliyonlardakine benzer. Ufak dozda nöromüsküler aşırımı fasilite eder. Yüksek dozda çizgili kaslarda felç yapar. Bu durum devamlı depolarizasyon ve desensitizasyona bağlıdır. Nikotin ile zehirlenenlerde primer ölüm nedeni solunum kaslarının (interkostal kaslar ve diyafragma) felcidir.

Nikotin, **santral sinir sisteminde** doza-bağımlı olarak ve kişinin duyarlığına göre değişen çeşitli etkiler gösterir. Yukarıda değinilen heterojen nitelikteki çeşitli nikotin bağlama yerleri SSS'de en yüksek sayıda korteks, talamus, interpedinkuler nukleusta ve fazla sayıda olmak üzere amigdala, septum, beyin sapının motor nukleusları ve locus coeruleus'ta bulunur. Sigara içenlerde oluşan plazma düzeylerine uyan ufak dozlarda **psikomotor stimülan etki** yapar; buna bağlı olarak vijilansta artma oluşturur ve psikomotor refleksleri hızlandırır. Deney hayvanlarında lokomotor hareketleri stimüle eder. Nikotin, **bellekle ilgili olayları** (kognitif fonksiyonları) fasilite eder. **İştah ve irritabilite**de azalma yapar ve tremor oluşturabilir. Deney hayvanlarında behevyoral uyanç (arousal) yapar; EEG'de buna uyan bir hızlanma yani desenkronizasyon (elektriksel uyanç) olur. REM uykusunu artırır. Beyinde nikotinik kolinerjik sistem ağrı yolaklarının modülasyonunda ve temperatürün kontrolunda da rol oynar. Çizgili kaslarda santral kaynaklı hafif gevşeme yapar. Solunum merkezini ufak dozlarda stimüle eder ve taşipne yapar; bu olay ufak dozta nikotin verildiğinde aortik ve karotik glomus'lardaki kemoreseptörlerin stimülasyonundan doğan indirekt bir etkiye bağlıdır. Doz artırıldığında solunum merkezini direkt olarak uyarır. Daha yüksek dozlarda, solunum merkezinin stimülasyonundan sonra felç gelişir. Bundan önce periferik etkisi sonucu solunum kasları da felcedilmiş olabilir. Nikotin yüksek dozda konvülsiyon oluşturur.

Kronik sigara içiciler, sigara içmenin **keyiflerini artırdığını** ve öfke, gerginlik, depresyon ve streslerini azalttığını belirtirler. Bu durum, tiryakilerde sigara ile, onun yoksunluğuna ait sıkıntıların giderilmesine veya sigara içmenin direkt psişik etkilerine bağlı olabilir. Sigara içmenin direkt psişik etkileri, esas olarak nikotine bağlıdır, çok daha ufak bir ölçekte nikotin dışındaki farmakolojik etkenlere, dumanın fiziksel etkisine veya ağzı ya da eli meşgul etmenin mekanik etkisine de bağlı olabilir. Nikotin cikleti şeklinde alınan nikotinin de benzer psişik etkiler oluşturabilmesi, fakat nikotini tamamen veya ileri derecede alınmış tütünden yapılan sigaranın ise itibar görmemesi, tiryakinin duman inhalasyon kalıbını sigaranın nikotin içeriğine göre değiştirmeleri ve diğer bazı tür gözlemler sigara içmenin **keyif verici etkilerinin önemli ölçüde nikotine bağlı olduğunu** gösterir. Sigara içmenin ve intravenöz nikotinin subjektif ve periferik etkilerinin benzer olduğu insanlarda gösterilmiştir. Özel koşullar altında yapılan uzun süreli deneylerde, deney hayvanlarının çoğu zaman nikotinin solüsyonunu i.v. yoldan kendi kendilerine yineleyerek verdikleri (kendi-verme, self-administrasyon olayı) bulunmuştur. Nikotin **pozitif pekiştirici** bir maddedir ve kişide **psişik bağımlılık** yapar; **zayıf derecede fiziksel bağımlılık** oluşturabilir. Tütün tipi bağımlılığa 65. Konuda değinilmiştir.

Nikotinin **psikomotor stimülan ve pozitif pekiştirici** ("keyif verici") etkisi, mezensefalonda ventral tegmental alanı stimüle ederek **mezolimbik dopaminerjik nöronları** nikotinik reseptörler aracılığı ile aktive etmesine ve böylece nucleus accumbens ve diğer limbik yapılardaki dopaminerjik sinir uçlarında dopamin salıverilmesini artırmasına bağlıdır.

Sigara ile inhale edilen nikotinin farmakokinetik özellikleri (beyine hızlı girişi, arteriyel/venöz kana hemen geçişi ve dokulara dağılımı) pozitif pekiştirici etkinliğini artırır.

Sigara içimi sırasında alınan ufak dozdaki nikotin, santral etkisi ile bazı çizgili kasları hafif gevşetebilir. Bu, alfa-motor nöronları inhibe eden omurilikteki Renshaw hücrelerinin nikotin tarafından stimülasyonuna bağlı olabilir. Nikotinin pülmoner aferent sinirleri stimüle etmesinin de alfa-motor nöron inhibisyonuna katkısı olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bazı kasların (trapezius gibi) sigara içimi sırasında EMG aktivitesinin ve tonusunun arttığı bulunmuştur; bu durum nikotinin kastaki direkt etkisinin üstün gelmesine bağlı olabilir. Nikotin, santral ve periferik etkileriyle streç reflekslerini (patella refleksi gibi) ve H refleksini zayıflatır.

Bulbustaki **chemoreceptor trigger zone'u (CTZ)** uyararak bulantı ve kusmaya neden olur. Bu olayda periferik etkisiyle mide motilitesini artırmasının ve midedeki aferent sinir uçlarını stimüle etmesinin de katkısı vardır.

Hipotalamusu uyarmak suretiyle arka hipofizden vazopresin salgılanmasını artırır. Ayrıca ön hipofizden ACTH salıverilmesinde artma yapar; kortizol ve insülin salgılanmasını da artırır. Luteinleyici hormon ve prolaktin salgılanmasını inhibe eder. Ancak sigara içmenin sigara sayısı ile orantılı bir şekilde erkeklerde prolaktin düzeyini artırdığı ileri sürülmüştür.

Devamlı sigara içenlerde olduğu gibi nikotin'e yinelenerek sık bir şekilde maruz kalanlarda santral ve periferik sinirsel etkilerine karşı farmakolojik tolerans gelişebilir.

Nikotinin lipid metabolizması ile ilgili **metabolik** etkileri vardır. Sempatoadrenal stimülasyon yapması nedeniyle lipolizi stimüle eder, plazmada serbest yağ asidi düzeyini ve ÇDDL düzeyini (trigliseridemiyi) yükseltir. Sigara içenlerde YDL düzeyinin azaldığı ve DDL düzeyinin yükseltildiği bulunmuştur; ancak bu son değişmeler nikotin replasman tedavisi yapılanlarda görülmez. Sigara içme ve i.v. nikotin, metabolizma hızını (bazal metabolizmayı) artırır. Bu olay katekolamin salıverilmesinin artırılmasına bağlıdır ve propranolol ile önlenebilir. Kısmen metabolizma hızı artmasına bağlı olarak ve kısmen de iştahı azaltması nedeniyle sigara içme, **kilo kaybına neden olur.** Sigarayı bırakanlarda iştah artması (özellikle tatlılara karşı) olur ve vücut ağırlığı, bırakmayı izleyen 6-12 ay boyunca artar.

Nikotin deney hayvanlarında ve muhtemelen insanlarda, **analjezik (antinosiseptif)** etki yapar. Bunun, nikotinin ağrının kontrolu ile ilgili, beyin sapı ve omurilikteki nöronal yolakları stimüle etmesine ve kısmen de sinir ucundan opioid peptid nöromediyatörleri salıvermesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Beyinde nikotinik reseptörleri güçlü bir şekilde uyaran kurbağa kaynaklı bir zehir olan **epibatidin** fare ve sıçanlarda güçlü bir antinosiseptif etki yapar ve bu, opioid antagonisti nalokson ile bloke edilmez.

Nikotinin terapötik kullanılışı: a) Nikotin replasman (yerine koyma) tedavisi (NRT): Sigarayı bırakmak isteyen tiryakilere sigarayı bıraktırmak için en başarılı farmakolojik yaklaşımdır. Yapılan araştırmalar, kullanılan farklı veriliş yolları ve farklı farmasötik şekillerin birbirlerine göre bir üstünlük oluşturmadığını göstermiştir. Türkiyede halen sadece flaster şekli pazarlanmıştır. Sigarayı bırakmak isteyenlere, nikotin eksikliği ile ortaya çıkan nikotin kesilme sendromu bulgularını azaltma ve kan nikotin düzeyini sürdürme olanağı sağlar. Bu uygulamanın, sigarayı bırakmaya karar vermiş kişilerin onu bırakmasından hemen sonra başlatılması tavsiye edilir. Sigara ile birlikte alınıp günlük sigara sayısını azaltmak için nikotin replasman kullanılmamalıdır. Ayrıca sözkonusu yaklaşım, davranışsal terapi dahil kapsamlı bir **sigara bıraktırma programı** çerçevesinde uygulanmalıdır. Bazı ülkelerde bu amaçla **sigarayı kesme** (smoking cessation) **klinikleri** kurulmuştur.

Nikotin flasterleri (TTS): Flasterler 16 ya da 24 saatlik kullanılmak üzere üretilmişlerse de, ülkemizde şu anda üç büyüklükte ve 24 saatlik olanları pazarlanmıştır. 24 saatlikleri 17.5 mg (10 cm^2), 35 mg (20 cm^2) ve 52.5 mg (30 cm^2) nikotin içemekte olup, sistemik dolaşıma, 7-22 mg nikotin salıverirler. 20 cm^2 ve 30 cm^2'lik flasterler günlük sigara tüketimi 20'nin üstünde olanlarda kullanılır. Hergün bir flaster uygulanır. 16 saatlik nikotin flasterleri, sistemik dolaşıma belirtilen süre içinde 15 mg nikotin salıverirler. Flaster sistemik dolaşıma sabit hızda sürekli nikotin salıverir; bunun sonucu plazma nikotin düzeyi, sigara veya ciklet alanlardakinden farklı olarak intermitent yükselmeler değil, plato şeklinde sürekli, fakat hafif yükselme gösterir. Flaster genellikle sigara içmeye benzeyen keyif verici bir etki yapmaz, reseptör desensitizasyonu yapar; bağımlılık derecesi yüksek olmayan bağımlılarda tercih edilir. Nikotin flasteri uygulandığı cilt bölgesinde kaşıntı, kızarma ve sıcaklık duyumsamaya neden olabilir; ayrıca çarpıntı ve başağrısı yapabilir. Bütün nikotin preparatları hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, peptik ülser, periferik damar hastalığı, yeni serebrovasküler olay (geçici iskemik ataklar dahil), ciddi aritmi, diyabet, hipertiroidizm ve karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir. En fazla üç ay kullanılmalıdırlar.

Nikotin cikletleri : 2 mg ya da 4 mg nikotin içeren cikletler şeklinde bulunmaktadır. Günde en az 25 sigara içenler için önerilir. Alındıklarında sırasıyla 1 ve 2 mg'ı absorbe edilerek sistemik dolaşıma girer; ciklette nikotin bir reçine olan polakrileksle birleştirilmiş olduğu için ağızda birden salıverilmez ve salıverilip absorbe edilmesi 20-30 dakika sürer. Bunun sonucu bir sigaranın yaptığından daha hafif subjektif belirtiler meydana gelir; sonra, etki daha sonraki ciklet alınana kadar ortadan kalkar. Sigarayı bıraktırma amacıyla kurulan kliniklerde, nikotin cikleti kullananlarda başarı oranının % 27, plasebo cikleti kullananlarda ise %18 olarak bulunmuştur. Bu klinikler dışında yalın olarak nikotin cikleti uygulayan hekimlerin tedavi ettiği tiryakilerde 6 aylık sigara bırakma oranı ortalama yaklaşık % 12 bulunmuş ve plasebo cikleti uygulanan gruptakine yaklaşık olarak eşit olduğu saptanmıştır. Nikotin cikleti gün içinde sigara içme arzusunun belirdiği herhangi bir zamanda alınır. Saatte bir ya da iki ciklet çiğnenmesine izin verilebilir. Ciklet hafif ve yavaş olarak 20-30 dakika sürecek şekilde çiğnenmelidir. 2 mg'lık cikletler günde en fazla 30 taneye kadar alınabilirler. Nikotin cikletinin en sık görülen yan tesirleri bulantı, başdönmesi, hıçkırık, karın ağrısı, ağız ve boğaz tahrişine bağlı ağrı, çene kaslarında ağrı ve salivasyondur. Bağımlılık yapma potansiyeli nedeniyle **üç aydan fazla kullanılması tavsiye edilmez.** Ayrıca bu süreden fazla kullanılmasının sigarayı bırakma oranını daha da artırmadığı bildirilmiştir.

Nikotin nazal spreyi : Nikotin nazal spreyi 1 mg nikotin verir ve bunun yaklaşık 0.5 mg'ı burundan hızlı absorbe edilir; sigara içmeninkine eşit derecede ve onunki kadar süren belirgin bir keyif verici bir etki yapar. Sigara bırakmak isteyenlere 3 ay süre ile her saat 1-2 doz almaları önerilir. Bu farmasötik şekil içindeki nikotinin absorpsiyonu, ciklet, flaster ya da inhaler şeklindeki uygulamaya göre daha hızlı, sigaraya göre daha yavaştır. Nazal sprey, boğazda irritasyon, rinit, öksürük ve göz sulanmasına yol açabilmektedir.

Nikotin inhaler : Bir inhaler 10 mg nikotin (ve 1 mg mentol) içerir. Bu miktarın ancak 2 mg'ı sistemik dolaşıma geçer. Yüzeyel ya da derin olarak solunan bir **püf** ile nikotin absorpsiyon oranı benzerdir. Bu şekilde alınan nikotin, esas olarak ağız içinden ve üst solunum yolundan emilir. Akciğerlerden emilim minimaldir.Günlük kullanım 6 -16 püf olarak 3 ay süre ile tavsiye edilmektedir. Gerekirse gittikçe azaltarak üç ay daha önerilebilmektedir. En fazla görülen yan etki ağız ve boğaz irritasyonu ile öksürüktür. Ayrıca başağrısı, hazımsızlık ve ve bulantı görülebilir.

Nikotin bağımlılığının tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar : Nikotin bağımlılığının tedavisinde çeşitli antidepresan ilaçlar kullanılabilmektedir. Trisiklik antidepresanlardan imipramin ve nortriptilin, monoamin oksidaz inhibitörlerinden moklobemid ve selejilin, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden fluoksetin, paroksetin ve sertalin, son olarak da atipik antidepresanlardan bupropion, triptofan ve venlafaksin bu amaçla kullanılmışlardır. Bu ilaçlardan sigara bırakma tedavisinde nikotin replasman tedavisi ile birlikte kullanmak üzere ilk seçenek olarak bupropion, ikinci seçenek olarak ise nortriptilin tavsiye edilmektedir. Bupropionun tavsiye edilen dozu 7-12 hafta süre ile ağızdan 300 mg/gün'dür. Yan etkileri uykusuzluk ve ağız kuruluğudur.

Sigarayı bırakanlarda, belirgin bir ajitasyon ve anksiyete ortaya çıkıyorsa ilave olarak **oral ya da flaster şeklinde klonidin** tedavisi uygulanabilmektedir. Ancak yan etkilerinin fazla olması kullanımını kısıtlamaktadır.

b) Nikotinin halen denenmekte olan diğer kullanılış yerleri: Bunlara Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 1224).

Epidemiyolojik incelemelerin, sigara içenlerde **Parkinson hastalığı** insidensinin içmeyenlere göre yaklaşık % 50 düşük oluşunu göstermesi ve nikotinin beyinde dopaminerjik uçlardan dopamin salıverilmesini artırdığının bulunması bu maddenin Parkinson hastalarında denenmesine yol açmıştır. Aynı şekilde sigara içenlerde **ülseratif kolit** riskinin düşük olduğunun bulunması ve bu has-

talığın sigara içenlerin sigarayı bırakmasının ardından nüks göstermesi gözlemi, nikotinin bu hastalıkta terapötik değeri olabileceğini göstermiştir. Sözü edilen iki hastalıkta denemeler sürmektedir. Ülseratif kolitte nikotin'in akut nüksler sırasında etkili olduğu, fakat idame tedavisinde başarısız olduğu gösterilmiştir. Çocuklukta başlayan ve yinelenen motor ve vokal (sesli) tikler ile bazı psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği **Tourette sendromu**nda nikotin'in tiklerin sıklığını ve derecesini azalttığı bulunmuştur. Bu sendromun tedavisinde halen kullanılan haloperidol ve benzeri antidopaminerjik ilaçların nöroleptik etkisinin nikotin tarafından potansiyalize edildiği deney hayvanlarında gösterilmiştir. Nikotin, **dikkat eksikliği bozukluğu (hiperaktif çocuk)**, **obstrüktif uyku apnesi** (bak. 60. Konu), **depresyon** ve **şizofrenide** denenmektedir. Ayrıca **analjezik** olarak yararlı olabilme potansiyeli vardır.

Akut nikotin zehirlenmesi: Nikotin insektisid olarak kullanıldığında kaza ile veya meslek nedeniyle ıslak ya da nemli tütün yapraklarına fazla maruz kalındığında, yine çocukların nikotin içeren pestisidleri yanlışlıkla almaları ya da tütün ürünlerini çiğnemeleri sonucunda akut zehirlenme ortaya çıkabilir. Ayrıca fazla miktarda nikotin cikleti çiğnendiğinde veya çocuklar tarafından yeterli miktarda tütün yaprağı çiğnendiğinde veya yenildiğinde de akut nikotin zehirlenmesi olabilir. Saf nikotin veya nikotin solüsyonunun toksisitesinin fazlalığı ve çok çabuk absorbe edilmesi, zehirlenmenin birkaç dakika gibi kısa zamanda ortaya çıkmasına ve kişinin hemen ölmesine neden olabilir. İnsanda öldürücü doz kesinlikle bilinmemekle beraber 40-60 mg gibi ufak bir miktarın bile ölüme yol açtığı saptanmıştır. Bu miktar 2-3 sigara içinde mevcut toplam nikotin miktarına eşittir.* Bir yaş altındaki çocuklarda 1 mg nikotin, zehirlenme bulgularının ortaya çıkması için yeterlidir. Daha büyük çocuklarda 0.3-1 mg/kg nikotin alınması ile zehirlenme bulguları görülmezken, 1.4-1.9 mg/kg alınması ile şiddetli bulgular ortaya çıkabilmektedir. Sigaranın içindeki tütün çiğnenir veya yutulursa ölüme neden olmaz. Çünkü tütün içindeki nikotin, diğer bitkisel komponentlere absorbe edilmiş veya organik asidlerle kombine olmuş durumda bulunduğundan absorpsiyonu yavaş olur ve ufak bir miktarının absorpsiyonundan sonra kusma geliştiğinden ağızdan alınan tütün dışarı atılmış olur. Genellikle çocuklarda 20 dakika içinde kusma oluşur. Saf nikotin ağızdan alındığında böyle bir kurtarıcı durum sözkonusu değildir ve miktar yeterli ise insanı kısa zamanda öldürebilir.

Akut nikotin zehirlenmesinde başlangıçta aşağıdaki belirtiler görülür: bulantı, kusma, hipersalivasyon, ciltte solukluk, soğuma ve terleme, diyare ve karın ağrısı, görme bozukluğu, baş dönmesi, tremorlar, belirgin halsizlik ve mental konfüzyon. Daha sonra kan basıncı düşmesi ve solunum güçlüğü gelişir. Bu sırada hasta kollaps halindedir; nabız düzensiz ve filiform niteliktedir. Daha sonra konvülsiyonlar belirebilir. Ölüm solunum merkezi felcine ve periferik solunum felcine bağlıdır.

Nikotine karşı bir antidot olmadığından genel tedavi yöntemlerine başvurulur. Öncelikle hava yolunun açık tutularak solunum desteğinin sağlanması gereklidir. Hastaya oksijen verilmelidir. Nikotin, ağızdan alınmışsa mide lavajı ile mide yıkanır ve aktif kömür verilir. Konvülziyonları uyarması söz konusu olduğu için hasta **kusturulmaz**. Hasta en az 4-6 saat gözlem altında tutulmalıdır. Eğer ciklet ya da flasterlerin yenilmesi söz konusu ise tekrarlanan dozda aktif kömür uygulanarak hasta en az 12-24 saat gözlem altında tutulmalıdır. Hastada varsa konvülsiyon, koma, hipotansiyon, hipertansiyon ve aritmilerin tedavisi yapılır. Hastanın oksijenle mekanik solunum yaptırma olanağı olan bir yere sevki gerekli olabilir.

SİGARA TİRYAKİLİĞİNİN TOKSİKOLOJİK YÖNÜ

Sigara tiryakiliği, birçok ülkede en yaygın ve en öldürücü toplumsal toksikolojik olaydır. Ölüm uzun bir süre sonra ve indirekt bir şekilde olduğu için sigaranın zararı yeterince önemsenmez. Türkiye'de genel veya bölgesel nüfus içinde tiryakilerin (kronik sigara içenlerin) oranı hakkında etraflı bir istatistik yoktur. Ancak gençler dahil erişkin nüfus arasında çok yaygın olduğu söylenebilir.

Toksik etken olarak sigara dumanı: Sigara dumanının bileşimi, tütünün bileşiminden oldukça farklıdır. Bu farkın nedeni tütünün yanması (pirolizis) sonucu tütün içindeki kimyasal bileşiklerin kısmen veya tamamen yeni bileşiklere dönüşmesidir. Sigaranın yanan ucunda temperatürün 980-1050°C olduğu kestirilmiştir.

Sigara dumanı bir **aerosol** dür. Çapları genellikle 0.1 ile 1 μm arasında değişen sıvı ve katı partiküllerle gazlardan oluşur. Dumanın bileşimi tütünün türüne, sigaranın gevşek veya sıkı yapılmasına, nem derecesine, kalınlığına ve kağıdına göre ve doğaldır ki sigaranın filtreli olup olmamasına göre değişir. Sigara dumanı içeri çekildiği sırada çıkan dumanla, arada kalan zaman sırasında dışa giden duman arasında ve ayrıca, sigara yakıldığında başlangıçta çıkan dumanla sigaranın bitimine yakın çıkan duman arasında bileşim bakımından fark vardır. Sigara dumanı içinde, tütünün yanması sonucu oluşan yaklaşık 4000 çeşit kimyasal madde bulunur.

Sigara dumanında nikotin, nem ve karbon monoksid çıktıktan sonra geri kalan maddelerin tümü, dumanın **katran fazı** olarak tanımlanır. Katran fazı içinde çeşitli aromatik nitrozaminler, **aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar** (örneğin benzo (a) piren ve 2-OH (benzo (a) piren) gibi karsinojenik etkinliği yüksek olan maddeler bulunur. Bunlar içinde sigara dumanının karsinojenik etkisine en fazla katkıda bulunanların **tütüne-özgül N-nitrozaminler** (torbacco-specific N-nitrosamines, TSNA) denilen N'-nitrozonornikotin (NNN) ve 4-(metilnitrozamin)-1-(3-piridil)-1-butanon (NNK) olduğu sanılmaktadır; bu maddeler nikotinden ve diğer tütün alkaloidlerinden tütünün işlenmesi ve sigara içilmesi sırasında oluşur. Çiğneme tütünü içinde de bulunduklarından bazı ülkelerde görülen tütün çiğneme alışkanlığı da sigara içenlerde görülen kanser türlerine riski artırır. Sigara dumanının katran fazı içinde ayrıca hidrosyanik asid, furfural, akrolein, nitrik oksid, nitrojen dioksid ve çeşitli fenol bileşikleri gibi **tahriş edici ve toksik organik bileşikler** de bulunur. Dumandaki syanür nedeniyle sigara içenlerin kanında onun metaboliti olan tiyosyanat vardır. Duman içinde nikel, radyoaktif polonyum-210 gibi metaller ve arsenik oksid de bulunur. Bu maddeler de karsinojeniktir. Tütündeki polonyumun kaynağı fosfatlı suni gübredir. Tütün tarımı için kullanılan insektisid maddeler ve bunların yanma ürünleri de duman içinde bulunabilir.

Sigaraların nikotin, katran ve karbon monoksid verimleri: Sigara inhalasyon yoluyla uygulanan nikotin için yapılmış bir farmasötik şekilmiş gibi kabul edilebilir. Sigara dumanı mükemmel bir aerosoldur. Sistemik uygulanan diğer farmasötik şekiller içindeki etkin maddeler için olduğu gibi, sigaranın farmakolojik bakımdan etkin maddesi olan nikotin ve toksikolojik yönden etkin maddeleri olan katran ve karbon monoksid için **biyoyararlanım değerleri** vardır. Belirli bir sigara çeşidinin biyoyararlanımı yani inhale edilen duman içinde onu içen insana verilen nikotin ve katran miktarı, sigara yapımcıları ve kontrol kuruluşları tarafından karşılaştırmalı olarak indirekt yöntemlerle, başka bir deyişle yapay bir biçimde ölçülür. Bu miktara sigaranın **nikotin verimi ve katran verimi** adı verilir. **Normal bir sigaranın nikotin verimi** genellikle 1-2 mg, katran verimi ise 16-30 mg arasındadır. Türkiye dahil bazı ülkelerde **düşük katranlı sigaralar** yapılmıştır; düşük katranlı sigara ABD'de katran verimi 16 mg'dan düşük sigara olarak tanımlanmıştır.

* Nomal bir sigarada, kullanılan tütünün türüne göre değişmekle beraber, 15-20 mg nikotin bulunduğu kabul edilir. Sigara içildiği zaman nikotinin yanarak ayrışma (pirolizis) sonucu, büyükçe bir kısmının tahrip edilmesi ve sigaradan çıkan dumanın sadece bir kısmın inhalasyonu nedeniyle vücuda giren nikotin miktarı 1-2.5 mg kadardır. Bazı ülkelerde pazarlanan, nikotini ve katranı azaltılmış "hafif" sigara içildiğinde, bu miktar 0.05 mg'a kadar düşebilir. Sigara içildiği zaman nikotinin vücuda giren miktarı, inhalasyonun niteliğine (derinlik ve dumanı içerde tutma süresi gibi), sıklığına ve atılan izmaritin uzunluğuna bağlıdır. Doğaldır ki, filtresiz sigara içildiğinde alınan nikotin oranı artar.

GANGLİYONLARI STİMÜLE EDEN DİĞER MADDELER

Nikotinden başka diğer bazı maddeler de gangliyonları ve adrenal medullayı stimüle edebilir; ancak tedavi yönünden önemleri yoktur.

Bunlardan biri, Lobelia inflata bitkisinden elde edilen bir alkaloid olan **lobelin** ve diğer ikisi sentetik kuvaterner amin türevi olan **tetrametilamonyum ve dimetilfenilpiperazinyum** (DMPP)'dir. Bu maddeler ilaç olarak kullanılmazlar. Bazı parasempatomimetik ilaçlar (pilokarpin ve deneysel bir ilaç olan McN-A 343 gibi), muskarinik reseptörleri aktive ederek gangliyonları uyarırlar. Bunların etkisi nikotinik ilaçlara oranla zayıftır. Etkileri atropinle bloke edilir. Histamin, serotonin, anjiotensin ve bradikinin de kendilerine özgü reseptörler aracılığı ile gangliyon hücrelerini ve adrenal medulla hücrelerini uyarırlar. Bunlara Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2309).

II. GANGLİYON BLOKE EDİCİ İLAÇLAR

Bu ilaçlar tıpkı nöromüsküler bloke edici ilaçlar (bak. 57. Konu,) gibi **etki mekanizmalarına göre** ikiye ayrılırlar:

(i) Kompetisyon suretiyle veya nikotinik reseptör içindeki katyon kanalını tıkamak suretiyle blok yapanlar: Bunlardan ilk bulunanı tetraetilamonyum (TEA) ve heksametonyum (C6)dır. Gangliyonlarda ve adrer [illegible]ılladaki sinapslarda nikotinik reseptörlere karşı nörotransmiter asetilkolin ile yarışırlar. Meydana gelen blok sinapslarda asetilkolin konsantrasyonunu artırmak suretiyle (örneğin antikolinesteraz ilaçlar verilerek) ortadan kaldırılabilir. Daha sonra, bu ilaçların kısmen reseptördeki asetilkolin bağlanma noktasına dokunmadan, reseptör içindeki katyon kanalını doğruda bloke ettikleri saptanmıştır. Kanal blokajı, reseptör blokajının aksine, agonist (asetilkolin) konsantrasyonu yükseldiğinde azalmaz, artar; çünkü, bu durumda agonist daha fazla kanalı açtığı için blokör ilacın kanalın içindeki bağlanma yerine ulaşması artar.

Bu gruptaki gangliyon bloke ediciler ilaç olarak kısıtlı indikasyonlarda kullanılırlar. Grubun genel farmakolojik özelliklerinden ve içerdiği ilaçlardan aşağıda söz edilmiştir.

(ii) Depolarizasyon suretiyle blok yapanlar: Nikotin ve gangliyonları stimüle eden diğer nikotinik maddeler ve antikolinesteraz ilaçlar yeterli dozda verildiklerinde gangliyon hücreleri ve adrenal meduladaki kromafin hücrelerde uzun süren depolarizasyon ve desensitizasyon yaparak impuls aşırımını bloke ederler. Bu ikinci gruptaki maddelerin gangliyon bloke edici ilaç olarak değeri yoktur.

Kompetisyon suretiyle veya kanalı bloke ederek gangliyon blokajı yapan ilaçlar

Bu grup ilaçlar esas olarak hipertansiyon ve periferik damar hastalıklarının tedavisi için çıkarılmışlardır. Hepsi sentetik ilaçlardır. İlk bulunan ve mono-kuvaterner amin grubu içeren TEA ile ondan sonra çıkarılan ve bis-kuvaterner amin grubu içeren heksametonyum etki süreleri çok kısa olduğundan klinik kullanılışa giremeyişlerdir.

Farmakolojik etkileri: Gangliyon bloke edici ilaçlar, hem sempatik ve hem de parasempatik gangliyonları bloke ettikle-

rinden selektif etki göstermezler. Sadece sempatik veya sadece parasempatik gangliyonları bloke eden bir ilaç şimdiye kadar bulunmamıştır. Farmakolojik etki profili, sempatolitik ve parasempatolitik bu ilaçların etkilerinin toplamı gibidir. Klinikteki kısıtlı kullanılışları kardiyovasküler etkilerine dayanır. Bu etkiler yanında çok çeşitli yan tesirler oluştururlar. Ayrıca kardiyovasküler etkilerine karşı nisbeten, çabuk bir şekilde tolerans gelişir. Bu nedenlerle ilaç olarak değerleri düşüktür. Otonom sinir sisteminin incelenmesi ve bazı klinik durumlarda bu sistemin katkısının ortaya çıkarılması için test aracı olarak kullanılabilirler.

Kardiyovasküler sistemi belirgin bir şekilde etkilerler ve postüral hipotansiyon yaparlar. Bu tesirin oluşması aşağıdaki etkilerine bağlıdır:

(i) Rezistans damarlarından sempatik tonusun kaldırılması sonucu vazodilatasyon yaparlar ve total periferik rezistansı düşürürler. (ii) Kapasitans damarlarında (venüller ve venler) sempatik tonusu düşürürler, kanın periferde göllenmesine ve venöz dönüşün azalmasına neden olurlar. (iii) Kalp debisini, venöz dönüşün azaltılması ve ventriküller üzerinde sempatik tonusun kaldırılması nedeniyle düşürürler.

Çeşitli organlardan geçen **kan akımında oluşturdukları değişme,** onlarda periferik rezistansın azalma derecesi ile ortalama kan basıncının azalma derecesi arasındaki orana bağlıdır. Eğer bu iki parametre aynı oranda azalmışsa, organdan geçen kan akımında belirgin bir değişme oluşturmazlar. Kişide hipertansiyon bulunması, ayakta veya yatar durumda olma ve organın damarlarının aterosklerozlu olması gibi etkenler de kan akımında ilaçtan sonra oluşan değişmenin türünü etkiler. Çizgili kasların kan akımında belirgin bir değişme yapmazlar; fakat ekstremitelerden geçen total kan akımını artırırlar. Serebral, splanknik ve renal kan akımını azaltırlar; fakat yatar durumdaki hipertansiyonlu hastalarda böbrek kan akımını çoğaltabilirler. Böbrekte glomerüler filtrasyon hızını düşürürler. Beyin kan akımındaki azalma ayakta duran hastada baş dönmesi ve senkop yapacak kadar belirgin olur. Ciltten geçen kan akımını artırırlar ve kızarma yaparlar. Koroner kan akımını kan basıncı düşmesi ile orantılı bir ölçüde azaltırlar; koroner kalp hastalığı olan hastalarda kan akımı angina nöbetine neden olacak derecede azalabilir. Serebral ve renal arterlerinde ateroskleroz bulunan hastalarda da akım azalması bu organlarda belirgin fonksiyonel bozukluk oluşturacak kadar fazla olur.

Kalp atış hızını genellikle artırırlar. Taşikardili hastalarda ise azalma yapabilirler. Periferde kan göllenmesine yol açıp venöz dönüşü azaltmaları ve aortik basıncı düşürmeleri nedeniyle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yetmezlik belirtilerini hafifletebilirler. Bu ilaçların periferde oluşturduğu kan göllenmesi, kalbin hemodinamiği üzerine veneseksiyon (kan alma) gibi tesir eder.

Mide-barsak kanalının **tonus ve motilitesini azaltırlar.** Midenin boşalma süresini uzatırlar. Kabızlık ve yüksek dozda paralitik ileus oluştururlar. Mesanede detrusor kasların tonusunu azaltıklarından mesanenin kapasitesini artırırlar ve miksiyonu güçleştirirler. İdrar retansiyonuna ve miksiyon sonunda rezidü idrar kalmasına neden olurlar.

Dış salgı bezlerinin salgısını azaltırlar. Terleme azalır ve ciltte kuruluk olur. Salya, gözyaşı bezi ve mukozaların salgısı azalır; ağız, göz ve solunum yolları mukozasında kuruluk olur. **Midenin asid salgılayan bezleri inhibe edilir,** salgının hacmi ve asidliği azalır. Besin alınmasına veya insülin verilmesine bağlı refleks asid salgısı belirgin şekilde azalır. Histamin, gastrin, alkol ve et suyunun yaptığı salgı artması etkilenmez.

Gözde tam olmayan bir midriyazis ve siklopleji gelişir; yakın görme bozulur. Vazodilatör etki nedeniyle konjonktivada hiperemi olur.

Erkeklerde, parasempatik gangliyonların blokajı sonucu **ereksiyon güçlüğü,** sempatik gangliyonların blokajı sonucu ise **ejakülasyon güçlüğü** yaparlar. Sonuçta **impotens** oluştururlar.

Bu ilaçların çoğu kan-beyin engelini aşamadıklarından, mekamilamin ve pempidin hariç, genellikle santral etki yapmazlar.

Tolerans: Gangliyon bloke edici ilaçlar devamlı verildiklerinde, yaptıkları hipotansiyon ve diğer kardiyovasküler etkileri giderek azalır. Bu, tolerans gelişmesine bağlıdır. 4-8 hafta süre ile devamlı kullanılmaları halinde tam bir tolerans oluşur. Köpeklere mekamilamin ve klorizondamin'in uzun süre verilmesi halinde hipotansiyonun yerini hipertansiyon alır. Bu ilaçların parasempatolitik etkilerine karşı tolerans gelişmediğinden, sözkonusu olayın absorpsiyon azalması veya diğer bir farmakokinetik değişikliğe değil, gerçek bir farmakolojik toleransa bağlı olduğu sanılmaktadır. Gangliyon bloke edicilere karşı tolerans geliştiğinde sempatik gangliyonlarda impuls aşırımı, muskarinik nitelikteki direkt ikincil sinapslar üzerinden sürdürülebilir.

Farmakokinetik özellikleri: Çoğu bis-kuvaterner amin türevidirler ve biyolojik membranları kolay aşamazlar. Bu kimyasal özelliğe sahip olanlar vücutta tamamiyle iyonize durumdadırlar. Ağız yolundan alındıklarında mide-barsak kanalından ancak %5-10 oranında absorbe edilirler ve absorpsiyon derecesi kişiler arasında fazla değişkenlik gösterir. Oral dozları, parenteral dozlarının 10-20 katıdır. Vücutta genellikle biyotransfomasyona uğramazlar ve böbreklerden salgılanmak suretiyle oldukça hızlı bir şekilde itrah edilirler.

İlaçlar

Aşağıda yazılı ilaçlar (trimetafan hariç) **çok kısıtlı indikasyonlar**da ve bu nedenle az sayıda hastada kullanıldıklarından yapımcı firmalarca Türkiye dahil pekçok ülkede pazarlanmamışlar veya piyasadan çekilmişlerdir. Örneğin mekamilamin ABD'de 1980'lerin başında yapımcı firma tarafından piyasadan çekilmiş ve doktorlar ile hastalardan gelen yazılı başvurular üzerine yeniden pazarlanmıştır.

Mekamilamin hidroklorür (İnversine): Gangliyon bloke edici ilaçların çoğunun aksine, kuvarterner amin değil, sekonder amin türevidir. Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Etki süresi nisbeten uzundur. 1950'lerde orta ve ağır hipertansiyon olgularının tedavisi için çıkarılmıştır. Halen **iki indikasyonda** yararlı olduğundan ve alternatifi bulunmadığından kullanılabilir: **(i) Omurilik sedelenmesine bağlı otonomik hiperrefleksia'nın tedavisi:** Bu klinik durumda, mesanenin gerilmesi veya katerizasyon ve sistoskopi gibi üriner sistemle ilgili ya da hastanın yatakta döndürülmesi gibi postür ile ilgili stimuluslar, refleks olarak aşırı sempatoadrenal stimülasyona ve buna bağlı aşırı kan basıncı yükselmesine, ondan ileri gelen şiddetli başağrısına, aşırı terlemeye ve mide-barsak bozukluklarına neden olurlar. Mekamilamin gangliyon bloke edici etkisi nedeniyle otonomik hiperrefleksia'yı inhibe eder. Sözkonusu hastalarda hiperrefleksia ameliyat sırasında da sorun oluşturabilir. **(ii) Sigara tiryakilerinin detoksifikasyonu:** Mekamilamin bu indikasyonda santral antinikotinik etkisiyle sigara dumanı içindeki nikotinin pekiştirici (keyif artırıcı) etkisini bloke etmesi nedeniyle detoksifikasyon (sigarayı bıraktırma) sırasında diğer önlemlere yardımcı olarak özellikle nikotin replasman tedavisi ile birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir.

Mekamilamin ağız yolundan başlangıçta günde iki kez 2.5 mg dozunda verilir; bir kezlik doz giderek 10 mg'a çıkartılır. SSS'ne geçebildiğinden diğer ilaçlardan farklı olarak bu sistemle ilgili yan tesirleri de vardır. SSS'ni stimüle eder; tremor ve yüksek dozda verildiğinde konvülsiyon oluşturabilir. Ayrıca mental konfüzyon, mani hali ve yüksek dozda depresyon yapabilir.

Trimetafan kamsilat: Diğer ilaçlardan farklı olarak sulfonyum türevidir ve halen varolan gangliyon bloke ediciler arasında en kısa etki süreli olanıdır. Aşağıda belirtildiği gibi sadece i.v. infüzyon şeklinde kullanılır (bak. 38. Konu). Histamin salıverilmesine neden olabilir.

Pentolinium tartrat ve klorizondamin klorür: Biskuvaterner amonyum türevidirler; diğer özelliklerine Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2313).

Gangliyon bloke edicilerin kullanılışı

Kontrollu hipotansiyon: Beyin ve diğer sinirsel yapılar ve göz üzerinde yapılan ameliyatlarda ve plastik cerrahide, girişim sırasında kanamanın asgariye indirilmesi, sekel oluşmasını önlemek bakımından önemlidir; bu özel durumlarda damar bağlayarak kanamayı durdurma sakıncalı olur. Bu amaçla trimetafanla i.v. infüzyon yapılması, kan basıncını kontrollu bir şekilde düşürerek kapiler kanamasını engeller. Bu ilacın izotonik glukoz solüsyonu içindeki % 0.1'lik solüsyonu infüze edilir. İnfüzyon hızı başlangıçta 1-4 mg/dak olup daha sonra, sürdürülmesi istenen kan basıncı düzeyine göre azaltılır. İlacın itrahı çok hızlı olduğundan infüzyonun kesilmesi kan basıncının birkaç dakikada normale dönmesine yol açar.

Hipertansiyon: Hipertansif krizin tedavisi için i.v. infüzyonla trimetafan uygulanabilir (bak. 38. Konu).

Kontrindikasyonlar

Ateroskleroza bağlı koroner, serebral ve renal damar yetmezliği olan hastalarda gangliyon bloke edici ilaçlar bu damarlardan geçen kan akımını daha da azaltırlar. Buna bağlı olarak serebrovasküler hastalık ağırlaşabilir; angina pektoris krizi veya akut myokard infarktusu, anüri ve üremi gelişebilir; tromboz olasılığı artar. Parasempatolitik ilaçlar için sayılan kontrindikasyonlar genellikle gangliyon bloke ediciler için de geçerlidir (bak 72. Konu)

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. Nikotin müstahzarları:

- Nicorette (Leo): 2 mg'lık çiğneme tableti. 45 Tablet / kutu (üretilmiyor).
- Nikotinell TTS 10 cm^2, 20 cm^2 ve 30 cm^2 (Novartis): Flasterler 17.5 mg (10 cm^2), 35 mg (20 cm^2) ve 52.5 mg (30 cm^2) nikotin içerirler. 7 Flaster / kutu (üçü de)

2. Gangliyon blokörü ilaç müstahzarları:

i) Trimetafan kamsilat müstahzarları:

- Arfonad (Roche) : 250 mg kuru toz halinde ilaç içeren ampul + 5 ml çözücü. 3 Ampul/kutu (i.v. infüzyon için) (Üretilmiyor).

VIII. BÖLÜM

ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

76. KONU : ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİNİN ESASLARI, 1154
77. KONU : İNSÜLİN, ORAL ve DİĞER ANTİDİYABETİK İLAÇLAR ve GLUKAGON, 1177
İNSÜLİN VE ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ, 1207
78 KONU : KORTİKOSTEROİDLER, KORTİKOSTEROİD ANTAGONİSTLERİ ve ACTH, 1221
I. GLUKOKORTİKOİDLER, 1227
II. MİNERALOKORTİKOİDLER, 1245
III. ALDOSTERON ANTAGONİSTLERİ, 1247
IV. ADRENAL KORTEKSTE STEROİD SENTEZİNİ ve KORTİKOSTEROİDLERİN ETKİNLİĞİNİ AZALTAN İLAÇLAR, 1247
V. KORTİKOTROPİN (ACTH), 1248
79. KONU : TİROİD İLAÇLARI: TİROİD HORMONLARI, ANTİTİROİD İLAÇLAR, TİROTROPİN ve TİROTROPİN SALIVERİCİ HORMON, 1252
80. KONU : KALSİYOTROPİK İLAÇLAR: PARATİROİD HORMONU, D VİTAMİNİ, KALSİTONİN, BİFOSFONATLAR ve DİĞERLERİ, 1272
KALSİYUM METABOLİZMASI BOZUKLARINDA KULLANILAN İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ, 1291
81. KONU : ANDROJENLER, ANABOLİK STEROİDLER ve ANTİANDROJENİK İLAÇLAR, 1299
82. KONU : ESTROJENLER, PROJESTİNLER ve ANTAGONİSTLERİ, 1314
83. KONU : ORAL KONTRASEPTİFLER ve DİĞER GEBELİK ÖNLEME YÖNTEMLERİ, 1341
84. KONU : HİPOFİZ ve HİPOTALAMUS HORMONLARI, 1356
I. ÖN HİPOFİZ ve HİPOTALAMUS HORMONLARI, 1357
II. ARKA HİPOFİZ HORMONLARI, 1372

76. Konu
ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİNİN ESASLARI

Giriş • 1. Hormonların Fizikokimyasal Özellikleri ve Sınıflandırılması • II. Endokrin Bezlerin Hormon Salgılamasının Genel Özellikleri ve Salgılamanın Düzenlenmesi • III. SSS ile Endokrin Sistem Arasındaki Etkileşme • IV. Hormonların Biyosentez, Taşınma ve Eliminasyonları • V. Hormon Reseptörleri • 1. Reseptörler Aracılığı ile Oluşan Hücresel Etkileri ve Etki Mekanizmaları • A) Peptid Hormon Reseptörleri ve Post-reseptör Olayları • B) Steroid Hormon Reseptörleri ve Post-reseptör Olaylar • 2. Reseptörlerin Dağılımı • 3. Reseptörlerin İkincil Fonksiyonları • 4. Çapraz-Reaksiyonlar • 5. Hormon Salgılanmasının Aşırılığı veya Eksikliği Durumlarında Hedef Hücre Reseptörlerindeki Değişmeler • 6. Hücre Reseptörlerinin Endokrin Hastalıkları Rolü • VI. Hormon: Hormon Etkileşmeleri • VII. Endokrin Bozukluklar • VIII. Hormonların Kullanılışı, Hormonomimetik Maddeler ve Endokrin Fonksiyonları Etkileyen Diğer Maddeler •

Endokrin bezler, kan dolaşımı içine salgıladıkları hormon adı verilen endojen aktif maddelerle, genellikle **kendilerinden uzaktaki belirli hücrelerin çalışmasını düzenleyen** yapılardır. Hormonlar fizyolojik etkileri yanında, ilaç olarak kullanıldıkları zaman, doza bağımlı olarak farmakolojik etkiler de oluşturabilirler. Hormonların fizyolojik fonksiyonları genelde **dört olayın düzenlenmesine yöneliktir:** i) iç ortamın değişen dış koşullara uygun şekilde optimal düzeyde sürdürülmesi (su ve elektrolit dengesi, asid-baz dengesi, kan basıncı, vücut sıcaklığı, kas, yağ dokusu ve kemik kitlesi gibi), ii) enerji üretimi, kullanımı ve depolanması, iii) üreme ve iv) büyüme ve gelişme.

Yukarıda sayılan çeşitli olay grupları ve bu gruplar içindeki bireysel olaylar genellikle **birden fazla hormon**'un kontrolu altındadır. Bunun tipik bir örneği, vücutta enerji üretimi için kullanılan substratların yani "yakıtlar"ın (glukoz, laktik asid ve serbest yağ asidleri gibi) metabolizmasının, depolanmasının ve başta kan olmak üzere vücut sıvılarındaki düzeyinin birden fazla hormon tarafından düzenlenmesidir. Şöyle ki bu olayda **en az altı hormon** (insulin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu, adrenalin ve noradrenalin) direkt bir biçimde rol oynar. Ayrıca iştahı artırması nedeniyle **tiroksin**'in, insülin ve glukagon salgılanmasını inhibe etmesi ve ayrıca barsaktan besin öğelerinin absorpsiyonunu yavaşlatması nedeniyle **somatostatin**'in, ve glukozun baksaktan absorpsiyonunun başlaması üzerine insülin salgılanmasını artırması nedeniyle **gastrik inhibitör peptid (GİP)'in** indirekt katkısı vardır. İnsulin açlık halinde antikatabolik etki yapar yani depolanan substratların yıkımını veya dönüşümünü (lipoliz, ketojenez, glukoneojenez, glikojenoliz ve proteoliz gibi) inhibe eder. Yeme sırasında ise anabolik etki yapar yani barsaktan kan dolaşımına geçen bu substratların glikojen, trigliseridler ve protein halinde depolanmasını sağlar. Diğer dört hormon (glukagon, kortizol, adrenalin ve noradrenalin) esas itibariyle katabolik veya insuline zıt etki gösterirler. Büyüme hormonunun etkisi nisbeten anabolik niteliktedir. Bir fonksiyonun birden fazla hormonla kontrol edilmesinin diğer bir örneği, yağ dokusu hücrelerinden (adipositlerden) yağ asidlerinin salıverilmesi olayı (lipoliz)dir. Glukagon, katekolaminler, prolaktin, sekretin, beta-lipotropin; adenilil siklazı aktive ederek hızlı bir şekilde ve büyüme hormonu ile glukokortikoidler ise saatler içinde yavaş gelişen bir şekilde hormona-duyarlı lipazın sentezini artırarak (indükliyerek) lipolizi stimüle ederler. Buna karşılık, insülin, somatomedinler (insülin-benzeri büyüme faktörleri), oksitosin, adenozin ve gastrik inhibitör polipeptid lipolizi inhibe ederler.

Çok hormonlu kontrola diğer bir örnek laktasyondur. Bu olay en az 7 hormonun katkısı ile oluşur (prolaktin, plasental laktojen, kortizol, tiroksin, estradiol, projesteron ve oksitosin).

Bundan önceki örnekteki durumun aksine, embryo döneminden itibaren seksüel gelişmenin sağlanması ve erişkinlikte seksüel organların ve fonksiyonların ve sekonder seks karakteristikleri ile ilgili çeşitli olayların normal düzeyde sürdürülmesi, tek bir hormonun (erkekte testosteron ve kadınlarda estradiol), androjenik veya estrojenik nitelikteki pek çok etki çeşidini belirli bir düzene göre meydana getirmesi suretiyle olur.

Kan dolaşımı içine salgılanan hormonlar hormona duyarlı olan çeşitli hücrelerde **kendilerine özgü reseptörleri** aktive etmek suretiyle etki oluştururlar. Hormona duyarlı reseptör içeren ve o hormon tarafından etkilenen hücrelere o hormonun hedef hücreleri adı verilir. Hedef hücreler sinir sistemi fizyolojisindeki efektör hücrelere eşdeğerdir. Bazı hormonların, **hedef hücreleri efektör hücreler** değil, sadece diğer endokrin hücrelerdir. Bazı hormonlar ise nöronlar tarafından salgılanırlar; bunlara **nörohormon** denilir (bak. 54. Konu).

Sinir sisteminde **nöromediyatör** (nörotransmiter ve nöromodülatör) adı verilen ve sinir ucundan salıverilen maddelerle yapılan **nörohümoral kontrol** bir veya birkaç hücreye yönelik çok kısa mesafeli ve son derece ufak bir çerçeve içinde kalan kontroldur. **Endokrin bezler tarafından yapılan kontrol** ise, genellikle ufak bir bezdeki hücrelerin salgılarıyla olur ve vücutta çoğu kez geniş bir

TABLO 76.1

Hormonların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

I. PEPTİD HORMONLAR

1. Ön hipofiz (adenohipofiz) ve plasenta hormonları

a) Glikoprotein hormonlar
- Folikül stimüle edici hormon (FSH)
- Luteinleyici hormon (LH)
- Koryonik gonadotropin (CG, plasenta)
- Tiroid stimüle edici hormon (tirotropin, TSH)

b) Somatotropik hormonlar
- Büyüme hormonu (GH)
- Prolaktin (PrL)
- Plasental laktojen (PL)

c) Proopiomelanokortinden türeyen hormonlar
- Kortikotropin (ACTH)
- α- ve β- Melanosit stimüle edici hormonlar (α-MSH ve β- MSH)
- β- ve γ- Lipotropinler (β-LPH ve γ-LPH)

2. Hipotalamik (hipofizyotropik) hormonlar
- Gonadotropin salıverici hormon (GnRH, LHRH)
- Tirotropin salıverici hormon (TRH)
- Büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH)
- Somatostatin (ST)
- Dopamin (DA)
- Kortikotropin salıverici hormon (CRH)

3. Nörohipofiz hormonları
- Vazopresin (VP)
- Oksitosin (OX)

4. Periferik endokrin bez hormonları (ve sentez yerleri)
- İnsülin (Pankreas beta- hücreleri)
- Glukagon (Pankreas alfa- hücreleri)
- Paratiroid hormonu (Paratiroid)
- Kalsitonin (Tiroid)
- Relaksin (Korpus luteum)
- İnhibin (Testis ve over granulosa hücreleri)
- Eritropoietin (Böbrek)
- Atriyopeptinler (atriyal natriüretik faktörler) (Atriyumlar)
- Koloni stimüle edici faktörler (Hematopoietik projenitor hücreler)

II. STEROİD HORMONLAR (ve sentez yerleri)
- Kortizol ve diğer glukokortikoidler (Adrenal korteks)
- Aldosteron (Adrenal korteks)
- Testosteron (Testis, Leydig hücreleri)
- Adrenal androjenleri (Adrenal korteks)
- Estrojenler (Over, follikül)
- Projesteron (Over, corpus luteum)

III. AMİNO ASİD HORMONLAR (ve sentez yerleri)
- Tiroksin ve triyodotironin (Tiroid)
- Adrenalin ve noradrenalin (Adrenal medulla)

alana yayılmış, uzaktaki hücrelere yöneliktir. Hedef hücrelerde ve efektör hücrelerde sinirsel stimülasyon çabuk başlayan ve stimülasyon kesildikten sonra çabuk ortadan kalkan bir değişmeye neden olur. Hormonal stimülasyon ise nisbeten geç başlayan ve uzun süren bir değişmeye yol açar. Bazı hormonlar kural dışı olarak salgılandıkları hücrelerin yanıbaşındaki veya yakın çevresindeki hücreleri etkiler (kortizol'un adrenal medullaya sızarak orada adrenalin sentezini artırması, testosteron'un seminifer tubuluslara sızarak spermatojenezi stimüle etmesi ve beyinde lokal sentez edilen estradiol'un nöronları etkilemesi gibi); buna **hormonların parakrin fonksiyonu** denilir. Ayrıca hormonlar kendilerini salgılayan endokrin hücreleri de salgılanma anında etkileyebilirler. Buna **hormonun otokrin fonksiyon** denilir. Endokrin hücrelerde değil, nöronlarda sentez edilen aynı hormonal madde **nöromediyatör fonksiyonu** da yapabilir. Şöyle ki, peptid hormonların çoğu, noradrenalin ve adrenalin, santral sinir sistemindeki ve/veya periferik sinir sistemindeki nöronlarda nöromediyatör olarak sentez edilip salıverilirler.

Yukarıda belirtilen örnekler endokrin sistem, sinir sistemi ve parakrin sistem (bak. 54. Konu) arasında hücresel ve fizyolojik bakımdan varolan benzerliği vurgular. Bunun pratik bir sonucu olarak, günümüzde endokrinoloji ile nöroloji birçok alanda binişik duruma gelmiştir.

Vücutta çeşitli yapıların düzenli bir şekilde gelişmesi, idamesi, çalışması ve iç ve dış ortamdaki değişmelere uygun cevap vermesi, bu yapılar arasında **integrasyonu ve koordinasyonu gerektirir.** Buna sağlayan, esas olarak, SSS, otonom sinir sistemi ve endokrin sistemdir. Bu **üç sistem,** vücutta çeşitli fonksiyonlar için varolan homeostazın anatomik temelini oluştururlar.

Yukarıda hormonların düzenledikleri belirtilen dört ana olayın, özellikle ilk ikisinin düzenlenmesinde sinir sistemi de önemli rol oynar. Endokrin sistem, sinir sistemi ve bunlar tarafından çalışması düzenlenen efektör organ veya dokular kendi aralarında iki yönlü etkileşme gösterirler ve yaşamın temelini teşkil eden bir sacayak veya operasyonel bir deyimle kapalı devre oluştururlar. Endokrin sistemle sinir sistemi arasındaki integrasyonu sağlayan en önemli santral sinir sistemi bölümü **hipotalamustur.** İç ve dış ortamdan, santral sinir sistemine gelen veya bu sistem içinde oluşan çeşitli uyarılar, endokrin sisteme yansıtılmak üzere hipotalamusta integre edilirler. Hipotalamustaki sinir hücreleri tarafından salgılanan ve **salıverici veya inhibe edici faktörler ya da hormonlar** denilen **hipotalamus hormonları,** hipotalamohipofizeal taşınma kanalları (portal sistem) aracılığı ile ön hipofize ulaştırılırlar ve orada hormon salgılanmasını düzenlerler. Arka hipofizden hipotalamik hormonlar gibi nörohormon olan vazopresin (antidiüretik hormon) ve oksitosin salgılanır. Ön hipofizden salgılanan hormonlar hem periferik endokrin bezleri etkilerler ve hem de çeşitli efektör dokuları etkilerler. Bu hormonlara diğer endokrin bezlerde trofik fonksiyonları sürdürtmeleri ve böylece onların salgısını artırmaları nedeniyle **trofik hormonlar** denir. Bunlar belirli bir endokrin beze yönelik etki gösterdiklerinden **tropik hormonlar** diye de adlandırılırlar. Arka hipofizden salgılanan hormonlar periferde endokrin bezleri değil, efektör hücreleri etkilerler.

I. HORMONLARIN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE SINIFLANDIRILMASI

Hormonlar kimyasal yapılarına ve fizikokimyasal özelliklerine göre üç gruba ayrılırlar (Tablo 80.1): **(i) Peptid hormonlar, (ii) Steroid hormonlar** (ve sterol yani B halkası açılmış bir steroid olan 1,25-$(OH)_2$ D vitamini) ve **(iii) Amino asid hormonlar** (katekolaminler ve iyodotironinler).

Bu gruplardan ilk ikisi, üçüncüye göre daha fazla sayıda hormon içeren ana gruplardır. Birinci gruptaki hormonlar suda çözünürler; ikinci gruptakiler ise lipidde çözünürler. Üçüncü gruptan katekolaminler suda çözünür maddelerdir ve diğer özellikleri bakımından da peptid hormonlara benzerler. İyodotironinler (tiroid hormonları) esas olarak lipidde çözünür maddelerdir; bunlar diğer özellikleri bakımından da steroid hormonlara çok benzerler. Aralarındaki başlıca farklar şunlardır: i) tiroid hormonları bir protein olan tiroglobülin adlı ve hormon rezervuarı görevi yapan hormon prekürsörüne sahiptirler (bu bakımdan peptid hormonlara benzerler), ii) plazmadaki yarılanma ömürleri steroidlerinkine göre çok uzundur (bir haftaya kadar).

Yukarıda belirtilen duruma göre hormonların sınıflandırılmasını fizikokimyasal özelliklerine göre yaparak **sınıf sayısını ikiye indirmek mümkündür :** (i) **Suda-çözünür hormonlar** (peptidler ve katekolaminler) ve (ii) **Lipidde-çözünür hormonlar** (steroidler, 1.25- $(OH)_2$ D vitamini ve iyodotironinler).

Bu sınıflandırma sadece fizikokimyasal farklılığı değil, fakat ayrıca reseptörlerin niteliği, etki mekanizması ve farmakokinetik özellikleri bakımından varolan önemli farklılıkları da yansıtır. Bu iki hormon sınıfı arasındaki başlıca farklar Tablo 76.2'de gösterilmiştir.

TABLO 76.2
Suda-çözünür ve lipidde-çözünür hormon sınıflarının başlıca özellikler yönünden karşılaştırılması

	Özellikler	Suda çözünür hormonlar(peptidler ve katekolaminler[2])	Lipidde çözünür hormonlar (steroidler, 1,25 $(OH)_2$-D vitamini ve iyodotironinler[3])
1. Çözünürlük	a) Suda ve hidrofilik solventlerde	İyi	Kısıtlı ölçüde
	b) Lipid ve lipofilik solventlerde	Çok az	İyi
2. Hedef hücredeki etkinin özellikleri	a) Reseptörün yeri	Hücre yüzeyinde	Hücre içinde (nukleus)
	b) Temel etki yeri	Hücre membranı	DNA ve sekonder olarak ribozomlar
3. Biyosentez ve inaktivasyon	a) Sentez	Ribozomlarda ve tek hücrede	Çeşitli yerlerde birçok enzim ile ve birden fazla hücrede
	b) Bez dışında etkinin değiştirilmesi	Olmaz	Sıklıkla olur
	c) Salgılayan hücre içinde hormon rezervuarı (depolanma)	Kısmen prohormon içeren hormon vezikülleri	Genellikle yoktur veya çok az derecede olabilir
	d) Biyotransformasyon ürünleri	Etkisiz	Etkili olabilir
	e) Yarılanma ömrü	Çok kısa veya kısa (dakika)	Uzun (saat)
4. Dağılım	a) Plazmada proteine bağlanma	Hiç veya çok az	Genellikle %50'den fazla
	b) Hücre içine pasif difüzyonla giriş	Genellikle girmez	Kolayca girer
	c) SSS'ne giriş	Kan-beyin engeli nedeniyle çok yerde girmez	Kolayca girer

1. Federman, 1981'den yararlanarak hazırlanmıştır. 2. Katekolaminler, peptidlere göre bazı farklar gösterirler; bunlar metinde belirtilmişlerdir. 3. İyodotironinler, diğer lipidde-çözünür hormonlara göre bazı farklar gösterirler; bunlar metinde belirtilmişlerdir.

II. ENDOKRİN BEZLERİN HORMON SALGILAMASININ GENEL ÖZELLİKLERİ VE SALGILAMANIN DÜZENLENMESİ

Endokrin bezler stimüle edilmemiş durumda veya başka bir deyişle istirahat halinde de hormon salgılarlar; buna **bazal salgılama** adı verilir. Bazal salgılamanın hızı bazı bezlerde (ön hipofizde olduğu gibi) siklik olarak değişir; buna ileride değinilmiştir. Endokrin bez stimüle edildiğinde, hormon salgılaması hızı bazal düzeyin üstüne çıkar. Stimülasyonunun kesilmesi veya inhibitör bir sistemin aktivasyonu, salgının azalmasına ve duruma göre bazal düzeye dönmesine neden olur.

Endokrin bezlerden **hormon salgılanmasının düzenlenmesi**nde rol oynayan etkenler ve olaylar aşağıda belirtilmiştir.

1. Metabolit düzeyinin değişmesi: Buna ait örneklerden biri, paratiroid hormon salgısının kan Ca^{2+} düzeyi tarafından düzenlenmesidir. Ca^{2+} düzeyi düştüğünde paratiroid hormonu (PTH) salgılanması onunla ters orantılı bir şekilde artar (Şekil 76.1). Diğer bir örnek kan glukoz düzeyi yükseldiğinde pankreastan insülin salgılanmasının artmasıdır; ancak insülin salgılanmasının düzenlenmesi paratiroid hormonunun düzenlenmesi kadar basit bir olay değildir.

2. Tropik hormonların kan düzeyinin değişmesi: Bunun fazla sayıda örnekleri vardır. Hipotalamustaki belirli nöron topluluklarının salgıladığı çeşitli hipofizyotropik hormonlar özel bir venöz kan akımı yoluyla (hipotalamohipofizeal sistem) ön hipofize ulaştırılarak onun salgıladığı hormonların salgılanma hızını artırırlar veya azaltırlar. Ön hipofizden salgılanan hormonlar ise periferik endokrin bezlerin çoğunun salgılanmasını stimüle ederler. Söz konusu düzenleme mekanizmasına bir örnek, ACTH'nin kan düzeyi arttığında adrenal korteksinden kortizol ve androjenlerin salıverilmesinin artmasıdır. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve gonadotropinlerin, kendilerine uyan endokrin hücrelerde hormon salgısını artırmaları bu durumun diğer örnekleridir (Şekil 76.2, 3, 4 ve 5).

3. Sinirsel düzenleme: Periferik endokrin bezlerde sempatik ve parasempatik sinirler tarafından ve hipofiz endokrin hücreleri düzeyinde hipotalamustaki nörohormon salgılayan nöronları kontrol eden beyin nöron sistemleri tarafından yapılır. Bunlara ilgili hormonların ele alındığı Konularda değinilmiştir.

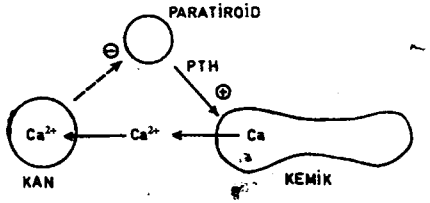
4. Biyoritm: Hormonların çoğunun bazal salgılanması monoton bir hızda olmaz; salgılanma hızı düzenli bir şekilde **siklik değişme** gösterir. Siklusların uzunluğu hormona göre değişir. Puberteden sonra GnRH (gonadotropin salıverici hormon) ve buna uyarak FSH ve LH salıverilmesi ortalama 80 dakikalık bir siklus gösterir; bu hormonların salgılanma hızı 70-100 dakikada bir maksimuma çıkar; buna **darbe şeklinde (pulsatil) salgılanma** adı verilir. Buna uyarak erkeklerde testosteron salgılanması da siklik olur; fakat testosteron sentezindeki değişmenin nisbeten uzun bir zaman alması yani sentezin inersiyası nedeniyle testosteron plazma düzeyindeki siklik osilasyonlar fazla belirgin olmaz.

ACTH ve buna uyarak kortizol salgılanması **bir günlük siklus** gösterir; başka bir deyişle gün-içi (diurnal veya sirkadien) ritm gösterir. ACTH'nin ve kortizolun bazal salgılanması, normal saatlerde uyuyan kimselerde sabahleyin doruk noktaya erişir; sonra gece yarısına kadar azalır ve daha sonra artmaya başlar. Kadınlarda FSH ve LH salgılanması ayrıca **menstrüel ritm** de gösterir ve onların overlerden salgılattığı estradiol ve projesteron'un salıverilmesi de aynı ritmi, başka bir deyişle yaklaşık 4 haftalık siklus gösterir; bu durum overler ile hipotalamik-pitüviter eksen arasındaki kompleks bir negatif ve pozitif feedback etkileşmeye bağlıdır. Tiroksin salıverilmesi ise bazı hayvan türlerinde **mevsimsel ritm gösterir.**

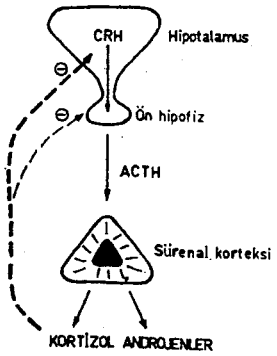
Ön hipofiz endokrin hücreleri in vitro ortamda, bu arada hücre kültürlerinde siklik salgılama kalıbı göstermezler. Bu gözlem, sözkonusu ritmik salgılama kalıplarının SSS tarafından hipotalamik salıverici hormonlar aracılığı ile oluşturulduklarını gösterir. İç ve dış çevreden SSS'ne gelen uyarılar ritm oluşumuna katkıda bulunabilirler. Maymunlarda GnRH ve gonadotropinlerin pulsatil salgılanmasını düzenleyen **atımcı jeneratör**ün (pulse generator), medyal bazal hipotalamustaki **nucleus arcuatus**'ta olduğu bulunmuştur. Buranın lezyonu pulsatil salgılanmayı ortadan kaldırır.

5. Negatif feedback düzenleme: Stimüle edilmiş salgılamanın inhibisyonu, endokrin bezlerin değişen koşullara göre uygun olan miktarda ve uygun bir süre boyunca artmış düzeyde salgı yapmasını sağlayan önemli bir özelliktir. Endokrin bezleri inhibisyonu ön hipofiz ve hipotalamus ile periferik endokrin bezler arasında olduğu gibi, genellikle **negatif feedback inhibisyon** olayı ile olur. Bu olayın gerçekleşmesi için, endokrin hücrede, salgıladığı hormonun yaptığı biyokimyasal değişmeyi "algılayan" (sensor) bir mekanizmanın bulunması gerekir. Endokrin hücrenin veya hipotalamustaki nörohormon salgılayan nöronun algılayan mekanizması aracılığı ile oluşan negatif feedback olayı, sözkonusu mekanizmanın aşağıdaki etkilere duyarlığı sayesinde olur: i) Kanda dolaşan metabolit düzeyi, ii) Tropik hormon düzeyi (hipotalamustaki endokrin nöronlar için), iii) Periferik endokrin bezler tarafından salgılanan hormon düzeyi (hipofizdeki endokrin hücreler veya hipotalamik endokrin nöronlar için).

Bir metabolite bağlı negatif feedback inhibisyon ör-



Şekil 76.1. Kemikten salıverilen Ca^{2+} ve kan kalsiyum düzeyi tarafından paratiroid bezlerden paratiroid hormonu (PTH) salgılanmasının kontrolu. (+): Stimüle edici etki. (–): İnhibe edici etki.



Şekil 76.2. Ön hipofizden ACTH salgılanmasının adrenal (sürrenal) korteks hormonu kortizol tarafından feedback kontrolu, ACTH, adrenal kortekste kortizol'un ve androjenik steroidlerin sentez ve salgılanmasını artırır. Kortizol hipotalamusta ACTH salıverici hormon (CRH) salgılayan nöronlar düzeyindeki etkisiyle CRH salgılanmasını inhibe eder. Bundan dolayı ve ayrıca kortizol'un ön hipofizdeki kortikotrof hücrelerde ACTH sentezi üzerindeki daha hafif olan direkt inhibitör etkisiyle, ACTH salgılanması baskı altında tutulur. Kesik çizgilerin kalınlığı, feedback inhibisyonunun şiddetindeki farkı göstermek üzere farklı yapılmıştır; kesiksiz çizgiler stimülan etkiyi gösterir.

neği, daha önce belirtildiği gibi hiperkalseminin oluşturduğu paratiroid bezinde PTH salgılanmasının inhibisyonudur (Şekil 76.1).

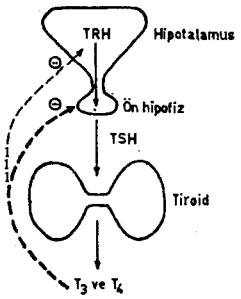
Periferik endokrin bezlerin salgıladığı bir hormon tarafından esas olarak **hipotalamus düzeyinde** oluşturulan feedback inhibisyonun bir örneği, ön hipofizden ACTH salgılanmasının kortizol tarafından inhibisyonudur. Adrenal korteks fazla kortizol salgılamaya başladığında kan kortizol düzeyi yükselir; bu hormon, hipotalamustaki özel nöronlarda kortikotropin salıverici hormon (CRH) sentezini ve salıverilmesini inhibe eder. Böylece ön hipofizden ACTH salgılanması azaltılır (Şekil 76.2).

Periferik endokrin bez tarafından salgılanan bir hormon veya hormon grubu tarafından **ön hipofiz düzeyinde** oluşturulan negatif feedback inhibisyonun diğer bir örneği, TSH salgılanmasının inhibisyonudur. Kanda dolaşan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyi, ön hipofizin hipotalamustan gelen TRH'ye duyarlığını ayarlar. Şöyle ki ön hipofizde, ilgili endokrin hücrelerde (tirotrof hücrelerde) sentez edilen bir protein, TRH'ye verilen

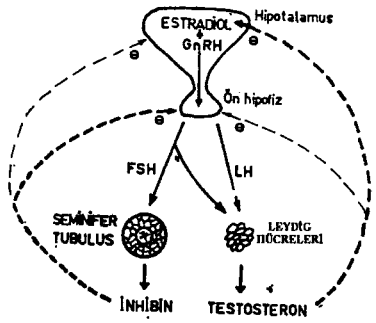
TSH salgılanması şeklindeki cevabı suprese eder. Kanda dolaşan T4 ve T3 düzeyi yükselince bu proteinin sentezi artar ve hipofizde TSH salgılanmasını yapan tirotrof hücreler inhibe edilirler. Burada algılayan mekanizma, tirotrof hücrelerin nukleusundaki tiroid hormonu reseptörleridir; bu reseptörlerin aktivasyonu inhibitör protein sentezini artırır (Şekil 76.3).

Erkeklerde testisteki Sertoli hücrelerinden salgılanan ve dimerik yapılı bir inhibitör glikoprotein olan **inhibin** ve zayıf derecede olmak üzere testosteron ön hipofizden esas olarak **FSH salgılanmasını inhibe eder.** İnhibin, ön hipofizde FSH salgılayan hücrelerin hipotalamik salıverici faktöre olan GnRH'ye duyarlığını azaltır ve böylece FSH salgılanmasını inhibe eder. Testisin Leydig hücreleri tarafından salgılanan **testosteron hipotalamusta GnRH salgılanmasını azaltır ve sonuçta ön hipofizden LH salgılanmasını inhibe eder** (Şekil 76.4).

Büyüme hormonunun kontrolu altında periferik dokularda sentez edilen onun fizyolojik etkisine aracılık eden insülin-benzeri büyüme faktörleri (İGFler) hipofizden bu hormonun salgılanmasını inhibe ederler.



Şekil 76.3. Tiroid bezinden salgılanan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) tarafından ön hipofizden tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgılanmasının feedback kontrolu. TSH, tiroidi stimüle ederek T3 ve T4 salgılanmasını artırır. T3 ve T4 ön hipofizdeki tirotrof hücreleri esas olarak direkt etkileriyle ve daha hafif olarak, hipotalamustan TSH salıverici hormon (TRH) salgılanmasını azaltmak suretiyle (indirekt olarak) inhibe eder. Kesik çizgilerin kalınlığı, feedback inhibisyonun şiddetindeki farkı göstermek üzere farklı yapılmıştır; kesiksiz çizgiler stimülan etkiyi gösterir.



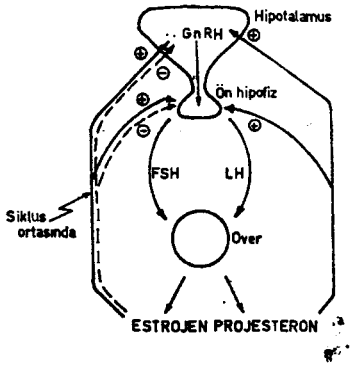
Şekil 76.4. Erkeklerde ön hipofizden folikül stimüle edici (FSH) ve luteinleyici hormon (LH) salgılanmasının, testiste Sertoli hücrelerinden salgılanan **inhibin** ve Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron tarafından feedback kontrolu. FSH salgılanması esas olarak inhibin tarafından kontrol edilir; bu madde inhibitör etkisini, ön hipofizin gonadotrof hücreleri üzerinden ve daha hafif olarak, hipotolamusun gonadotropin salıverici hormon (GnRH, eski simgesiyle LHRH veya FSH/LHRH) salgılayan nöronları üzerinden (indirekt olarak) oluşturur. **Testosteron,** esas olarak hipotalamustaki nöronları inhibe ederek GnRH salgılanmasını azaltmak suretiyle LH salgılanmasını indirekt bir şekilde kontrol eder. Sözkonusu nöronların inhibisyonu için testosteronun nöron sitoplazmasında aromataz enzimi tarafından kısmen estradiol'a dönüştürülmesi gerekir. Kesik çizgilerin kalınlığı, feedback inhibisyonun şiddetindeki farkı göstermek üzere farklı yapılmıştır; kesiksiz çizgiler stimülan etkiyi gösterir.

Ön hipofiz ile hipotalamusun salıverici hormon salgılayan nöronları arasında çalışan ve **"kısa kangal" (short loop)** adı verilen bir negatif feedback inhibisyon sistemi de vardır. Burada ön hipofizden salgılanan hormonların hipotalamik hormon salgılayan nöronları inhibe etmesi sözkonusudur. Ayrıca hipotalamik hormonlar salgılandıkları akson ucunu direkt olarak, kana dökülmeden önce inhibe ederek kendi salıverilmelerini düzenleyebilirler; buna **çok kısa kangal** (ultrashort loop) adı verilir. Somatostatin, GnRH ve GHRH için böyle bir kangalın varlığı gösterilmiştir.

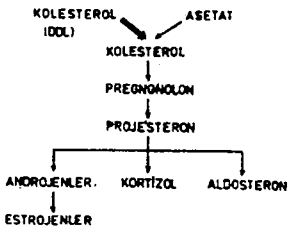
Pozitif feedback düzenleme: Endokrin sistemde pozitif feedback mekanizmanın örnekleri fazla değildir. Menstrüel siklusun fizyolojisi üzerinde yapılan incelemelerde bu mekanizmaya ilişkin örnek son zamanlarda bulunmuştur: Siklusun foliküler döneminde salgılanma hızı giderek artan LH'ye bağlı olarak overde olgunlaşan Graaf folikülünde estradiol salgısı giderek artar ve plazma düzeyi giderek yükselir. Böylece siklusun ortasında estradiol düzeyi kritik bir değere erişir; o esnada negatif feedback inhibisyon değil, pozitif feedback stimülasyon olayı olur. Şöyle ki estradiol hipotalamustan GnRH salgılanmasını artırır ve ayrıca ön hipofizdeki gonadotrof hücrelerin GnRH'ye duyarlığını yükseltir. Sonuçta kanda FSH ve LH düzeyi ani bir yükselme gösterir; bu durum ovülasyona neden olur. Projesteron, estrojenlerin bu etkisini pekiştirir (Şekil.76.5). Sözkonusu olay, salgılayan hücrelerin hormon üretim kapasitesinin kısıtlı olması ve negatif feedback kontrol mekanizmalarının tekrar çalışmaya başlaması sonucu kendini kısıtlar ve ani yükselme kısa zamanda ortadan kalkar.

III. SSS İLE ENDOKRİN SİSTEM ARASINDAKİ ETKİLEŞME

Vücut fonksiyonlarının kendi aralarında ve dış ortamın değişen koşullarına göre düzenlenmesinde temel rol oynayan santral sinir sistemi (SSS) ve endokrin sistem birbiriyle devamlı ve yakın etkileşme gösterirler. Bu et-



Şekil 76.5. Kadınlarda ön hipofizden folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleyici hormon (LH) salgılanmasının, estrojen hormon ve projesteron tarafından kontrolü. Kontrol karmaşık niteliktedir ve siklus ortasında yön değiştirir. Genelde **estrojenler,** siklus boyunda gonadotrof hücrelerdeki direkt etkileriyle ve hipotalamus nöronlarından gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanmasını azaltmak suretiyle indirekt olarak FSH ve LH salgılanmasını inhibe ederler; ancak siklüsun ortasında estrojenler her iki düzeyde de pozitif feedback etki yaparlar ve FSH ve LH salgılanmasını kısa bir süre içinde büyük ölçüde artırırlar; bunu ovülasyon izler. **Projesteron,** estrojenlerin ön hipofizden salgıyı artırıcı etkisini pekiştirir. Kesik çizgiler inhibitör etkiyi, kesiksiz çizgiler stimüle edici etkiyi gösterir.



Şekil 76.6. Steroid yapılı hormon salgılayan endokrin bezlerde (testis, over ve adrenal korteks), kolesteroldan hormon sentezinin genel şeması, ilk madde olan kolesterolun kaynağı esas olarak plazmadaki düşük dansiteli lipoprotein (DDL)'dir; az bir kısmı hücrede asetattan başlayarak sentez edilir.

kileşmenin çeşitli yönlerine Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2329-31).

IV. HORMONLARIN BİYOSENTEZ, TAŞINMA VE ELİMİNASYONLARI

Biyosentez: Hormonların sayılarının fazla olmasına rağmen, sentezleri, kimyasal yapıları ile ilgili az sayıdaki sentez kalıplarına göre olur.

Steroid hormonların biyosentezinin ilk basamakları ortaktır; son basamaklarda ayrılık gösterirler. Sentez adrenal korteksi, overler ve testislerde olur. İlk madde kolesteroldur.

Steroidojenez için gerekli kolesterolun kaynağı: (i) Düşük dansiteli lipoprotein (DDL) şeklinde, reseptör-aracılı endositoz yoluyla hücreye dolaşımdan giren kolesterol ve kolesterol esterleri, (ii) asetat'tan de novo sentezle yapılan kolesterol ve (iii) kolesterol ester depolarından hücre içine salıverilen serbest kolesteroldur. Steroidojenezde hız kısıtlayan basamak ilk basamak olan kolesterolun iç mitokondri matriksinde pregnolon'a dönüşümüdür. Steroid sentez eden hücrelerde ACTH, gonadotropinler ve anjiotensin kendilerine özgü membranal reseptörleri aktive ederek: (i) kolesterolun, mitokondri iç matriksine translokasyonunu hızlandırırlar ve (ii) pregnonolon'a dönüşümü katalize eden, kolesterol yan zincirlerini koparan enzimi (P 450 scc, "cholesterol side-chain clevage" enzimini) indüklerler. Bu enzime kolesterol desmolaz adı da verilir. **Translokasyonda rol oynayan taşıyıcılar**dan halen ikisi belirlenmiştir; bunlar **StAR** (steroidogenic acute regulatory protein, diğer adıyla periferik benzodiazepin reseptörü) adlı 30 kDa molekül ağırlıklı bir fosfoprotein ve **sterol taşıyıcı protein-2**'dir. Steroidojenezi stimüle eden yukarıda adları yazılı üç hormon bu proteinlerin sentezini indükliyerek mitokondri içindeki dönüşüm yerine sitoplazmadan kolesterol translokasyonunu hızlandırırlar.

Steroid hormon sentez basamakları Şekil 76.6'da gösterilmiştir. Bu basamakları katalize eden çeşitli steroid hidroksilazlar ve steroid dehidrojenazlar, **"sitokrom P450 enzimleri superfamilyası"**na girerler.

Katekolaminlerin sentezi, esas bakımından steroid hormonların sentezine benzer. Steroid hormonların prekürsörü sayılabilecek bazı steroid yapılı maddeler ilaç şeklinde veya besinler içinde vücuda girebilirler ve steroid hormon etkinliğini artırabilirler. Örneğin meyan balı içindeki bir etkin madde, vücutta kortizolu inaktive eden 11 β- hidroksisteroid dehidrojenazı ve benzer bir işlevi olan diğer bir enzimi inhibe ederek glukokortikoid ve mineralokortikoid etkinlik gösterir; digitalis glikozidleri vücutta estrojenlere dönüşebilirler.

Peptid hormonlar ve onlara bazı bakımdan benzeyen katekolaminler, kendilerini salgılayan endokrin hücrelerde, ileride belirtildiği gibi, biyosentezden sonra özel veziküller içinde depolandıkları ve depolardan parsiyel eksositozla salgılandıkları halde, **steroid hormonlar sentez edildikleri hücrelerde pek depolanmazlar** ve pasif difüzyonla (dışarı sızmak suretiyle) salgılanırlar. Bunların salgılanmalarının stimülasyonu, biyosentezlerini hızlındırmak suretiyle sağlanır ve sentez edilen hormon hemen salgılanır.

Peptid hormonlar da ortak sentez basamakları gösterirler. Bunlar, endokrin bez hücresinde **pürüzlü endoplazmik retikulum** üzerine yerleşmiş olan **ribozomlardaki protein sentez mekanizması** tarafından kendilerine özgü mRNA'ların kontrolu altında sentez edilirler.

DNA (gen)
↓ TRANSKRİPSİYON
PREKÜRSÖR mRNA (Pre-mRNA)
↓ Postranskripsiyonel İşleme
mRNA
↓ ÇEVİRİ (ribozomlarda)
PREKÜRSÖR HORMON (Pre-hormon veya Pre-prohormon)
↓ Çeviri sonrası modifikasyon
HORMON (Veziküllerde depolanır)

Şekil 76.7. Endokrin bez hücresinde peptid hormonların sentezinin genel şeması (çeviri-sonrası modifikasyon bazı hormonlar için, endokrin bez dışında yani salgılamadan sonra da devam edebilir).

Ribozomlarda peptid hormon sentezi için kalıp görevi yapan özgül mRNA molekülleri, çekirdekte özel genlerin transkripsiyonu ile sentez edilirler. Tipik bir memeli hücresinde 5.000 ile 10.000 arasında değişen sayıda, farklı protein kodlayan genler transkripsiyon yapar. Endokrin bez hücresinde bulunan peptid hormon geni bu genlerden sadece biridir. Bir genin mRNA kodlayan baz ardışımları kesintisiz bir dizi şeklinde değildir; fakat **ekstron** denilen farklı bloklar halindedir ve bir gende ekstronlar arasında, kodlama yapmayan intron denilen bloklar bulunur. **Transkripsiyon olayı,** RNA polimeraz II enzimi tarafından katalize edilir ve sonuçta iki gen alelinin RNA'lı kopyaları olan **prekürsör mRNA** meydana gelir. Bu mRNA **posttranskripsiyonel işlemeye** (processing) uğrar; bazı segmentler mRNA zincirinden çıkartılır ve kalan segmentler birleştirilir. Bundan sonra, **işlenmiş mRNA**'nın 3' ucu poliadenilasyon suretiyle ve 5' ucu 7-metilguanin "kep"lerinin ("caps") ilavesi suretiyle modifiye edilir. **İşlenmiş ve modifiye edilmiş mRNA, ribozomlara tutunur** ve kendi üzerindeki kodonların, amino asid taşıyan **aktif tRNA** (transfer RNA)'ların antikodonları ile etkileşmesi sonucu, belirlenen bir sıraya göre amino asidler peptid molekülünü oluşturmak üzere birleştirilirler. Bu olaya **çeviri (translasyon)** denilir. Ribozomlardan çıkan peptid molekülü, **hormon prekürsörü** şeklindedir ve olgun hormon molekülünden daha uzundur. Prekürsör hormon, ya **prehormon** veya **preprohormon** şeklindedir ve bunlar **çeviri-sonrası (posttranslasyonel) modifikasyon** ile **olgun hormon** şekline dönüştürülür. Modifikasyon, uç kısmından sinyal peptidi segmentinin ayrılması, glikozillenme, iki ayrı segmentin (a ve b zincirleri gibi) disülfür köprüsü ile birleştirilmesi vb. şekillerde olur. Hormon veya peptid sentezinde transkripsiyon ile başlayan ve olgun hormon meydana gelmesi ile biten bütün bu proçeslere, **"hormonun ekspresyonu"** adı verilir.

Bir peptid segmentinin ayrılması, en sık görülen çeviri-sonrası modifikasyon şeklidir ve aşağıdaki şekilde olur: Prohormonda, olgun hormon şekline uyan peptid bölümünün ucunda **"kılavuz" (lider) veya "sinyal" peptidi** denilen bir hidrofobik amino asid ardışımı vardır. Preprohormonlarda da sinyal peptidi bulunur, ancak bunlardan sinyal peptidinin ayrılması ile olgun hormon değil, prohormon oluşur. Bazı preprohormonlar kendilerini oluşturan peptid zinciri içinde belirli kopma noktaları içerirler ve belirli proteolitik enzimlerin etkisine maruz kaldıklarında bu noktalarda zincirin kopması sonucu iki veya daha fazla sayıda farklı biyoaktif hormon oluştururlar. Bazı preprohormonlar aktif hormon ardışımlarından başka, belli bir biyolojik etkinliği olmayan peptid ardışunları da içerirler ve bulara "kriptik peptidler" adı verilir. Peptik hormon sentezi ile ilgili olay zinciri Şekil 76.7'de gösterilmiştir; bu olaylar gerçekte hormon olsun veya olmasın tüm peptidlerin ve proteinlerin sentezi için geçerlidir.

Kılavuz peptidinin hidrofobik niteliği nedeniyle prekürsör protein molekülü ribozomdan ayrılıp **endoplazmik retikulum** membranı içinden kolayca onun lumenine (sisternalara) geçer. Aşağıda açıklanan bir dizi endositoz ve ekzositoz olayı ile prekürsör peptid, **taşıyıcı (transport) vezikülleri** içinde Golgi aparatına taşınır. Bu taşınma sırasında kılavuz peptidi koparılır, ya prohormon veya olgun hormon oluşur. Golgi aparatı içinde prohormon proteolitik enzimlerle işlenir ve ondan bir veya birkaç çeşit peptid hormon (olgun hormon) oluşur, bu sırada bazı hormonlara diğer enzimler tarafından karbonhidrat rezidüleri takılarak glikoprotein hormonlar oluşabilir. Preprohormon ve prohormon şekilleri insülin, PTH, ACTH, TRH, glukagon, somatostatin ve vazopressin için gösterilmiştir.

Pankreas hücrelerinde **proinsülin**'in insüline dönüşümü, proinsülinaz enzimi tarafından yapılır, bu enzim iki arjinin rezidüsü arasından zinciri koparır ve C peptid adı verilen kısmın ayrılmasına neden olur. C peptidini kaybeden peptid insülin haline geçmiş olur.

Birden fazla hormon oluşturan prohormonların örnekleri **proopiomelanokortin** (POMK), **proLHRH ve prosomatostatindir.** 265 aminoasid rezidüsü içeren POMK'den ön hipofizdeki kortikotrof hücrelerde proteolitik enzimler tarafından ACTH, β- endorfin ve gama-lipotropik hormon oluşturulur. Bazı memeli türlerinin hipofiz orta loblarında POMK'den alfa-, beta ve gama-MSH'lar (melanosit stimüle edici hormonlar) oluşur. ProLHRH'nin hidrolizi ile gonadotropin salıverici hormon (LHRH veya GnRH) ve peptidik prolaktin inhibe edici faktör oluşur. Bazen aynı prohormondan, yerine göre farklı hormon veya faktörler oluşur. Bunun örneği proglukagon'dur; bu prekürsörden pankreas alfa hücrelerinde glukagon oluşur; fakat ince barsak mukozasındaki L hücrelerinde oksintomodulin ile glisentin denilen daha uzun bir peptid oluşur; fakat sonuncu peptidin fizyolojik önemi belli değildir. İlki mide asid salgısını inhibe eder. Benzer şekilde, prosomatostatin, pankreasta ve barsak sinir sisteminde somatostatin 14'e ve retinada daha ziyade somatostatin 28'e dönüşür.

Ribozomlardan **endoplazmik retikulum lumeni** içine transfer edilen hormon prekürsörleri, retikulum membranından kopan (ekzositoza uğrayan) membran parçalarının (yamaların) küre şeklinde kapanmasıyla oluşan **transport veziküller içinde** Golgi aparatının retikuluma yakın bölümüne ulaşır ve vezikül membranı aparat membranına füzyonla katılır (endositoz olayı). Böylece vezikül içeriği Golgi aparatı lumenine aktarılır. Aparatın çeşitli bölümleri arasında meydana gelen bir dizi ekzositoz ve endositoz (membran kopması ve yamanması) olayı ile en sonunda, hormon ve kısmen prohormon içeren **depo veziküller**i oluşur ve salgılanmak üzere sitoplazmada birikir.

Salgılanma **parsiyel ekzositoz** şeklinde olur. Şöyle ki salgılatıcı stimulus'un etkisi altında veziküller sitoplazma membranının iç yüzüne yapışırlar ve yapışma yerinde hem vezikül membranı hem de sitoplazma membranı delinir (füzyon olayı) (70. Konu, Şekil 70.5), vezikül içindeki hormon molekülleri dışarı dökülerek çevredeki kapillerlerin

çeperinden kan dolaşımına geçerler; boşalan vezikül sitoplazmada kalır ve biyosentezle yeniden doldurulur.

Endokrin hücre içinde **stimülasyon-salgılama kenetini** başlıca aşağıdaki mekanizmalar sağlar: (i) Membrandaki Ca^{2+} kanallarının açılması suretiyle içeri giren Ca^{2+} iyonları (adrenal medulla'da ve insülin salgılayan pankreas beta-hücrelerinde kısmen olduğu gibi), (ii) Fosfoinozitid hidrolizinin aktivasyonu sonucu hücre içinde protein kinaz C'nın aktivasyonu ve endoplazmik retikulum içindeki Ca^{2+} depolarından kalsiyum salıverilmesi (hipotalamustan salıverici hormonların, ön hipofizden büyüme hormonu, LH, prolaktin ve TSH'nin salgılanması, pankreas'tan insülin salgılanması, adrenal medulla'dan katekolamin salgılanması, tiroidden kalsitonin salgılanması ve paratiroidden PTH salgılanmasında olduğu gibi). (iii) Adenilil siklaz aktivasyonu sonucu sAMP'ye-bağımlı protein kinaz'ın (protein kinaz A'nın) aktivasyonu (bazı ön hipofiz hormonlarının, seks ve tiroid hormonlarının ve kortikosteroidlerin salgılanmasında olduğu gibi) ve (iv) ATP'ye duyarlı K+ kanallarının kapatılması (insülin salgılanmasında kısmen olduğu gibi).

Endokrin hücrelerde, pre-prohormon'un prohormon ve hormon şekline ve prehormon'un hormon şekline dönüşmesi olmazsa, olgun hormon salgılanması azalır. Endokrin hücre tümörlerinde salgılanan materyel içinde prohormon oranı artar; örneğin insülinomalı hastalarda plazmadaki total insülin'in % 25'ten fazlası proinsülindir. Aynı şekilde alfa- hücresi tümörlerinde kanda proglukagon'un arttığı bulunmuştur.

Glikoprotein hormonların (FSH, LH, TSH, plasental gonadotropin ve inhibin) sentezi diğer peptid hormonlarınkine benzer. Bunların molekülü α- ve β- diye adlandırılan ve birbirine iki disülfür köprüsü ile bağlanmış olan iki zincirden ibarettir. α-zinciri hepsinde aynıdır (plasental gonadotropinde çok az farklı). β- zinciri ise spesifik etkiden ve immünolojik spesifiklikten sorumludur ve her birinde farklıdır.

Patolojik durumlarda hormon sentezi, normal durumdaki beze ilave olarak **ektopik bir dokuda** da yapılabilir. Peptid sentezi mekanizması bütün hücrelerde bulunan bir mekanizma olduğundan, peptid yapılı hormonların endokrin bez dışında salgılanması, steroid hormonlara oranla çok daha sık görülür. Steroid hormonların sentezi, birkaç hücre türünün işbirliğini ve çok enzimli ve fazla farklılaşmış bir mekanizmanın varlığını gerektirdiğinden bunların ektopik dokularda üretimi olmaz. Ancak bunları normalde salgılayan hücre tipleri malinyite kazanır ve metastaz yaparlarsa, o zaman bunlar bez dışında metastatik dokudan salgılanabilirler.

Taşınma: Peptid hormonlar ve katekolaminler gibi suda çözünen hormonlar, kanda plazma proteinlerine bağlanmaksızın serbest şekilde bulunurlar.

Steroid hormonlar ve tiroid hormonları, suda pek çözünmediklerinden plazmada bir veya birkaç protein türüne önemli bir derecede bağlanmış olarak bulunurlar. Bağlanma oranı aldosteron için %60'tır ve tiroksin için % 99'dan fazladır; diğerleri genellikle bu iki uç arasında kalan değerler gösterirler. Böylece sözkonusu hormon grubunun **kanda rezervuarı** vardır.

Kortizol, aldosteron ve projesteron **kortikosteroid bağlayan globüline** (transkortine) yüksek afiniteli bir şekilde bağlanırlar. Testosteron, dihidrotestosteron ve estrojenler **seks hormonu-bağlayan globülin** (SHBG)'ye yüksek afiniteli bir şekilde bağlanırlar. Tiroksin ve daha düşük oranda olmak üzere T_3, **tiroid hormonu-bağlayan globülin**'e (TBG) ve **tiroid hormonu-bağlayan prealbümine** (T-BPA) bağlanırlar. Sıçanlarda gebelikte ve neonatal dönemde plazmada bulunan ve sonra kaybolan α- fötoprotein estrojenleri bağlar (testosteronu bağlamaz). D vitaminin aktif metabolitleri, plazmada **D vitamini bağlayan proteine** bağlanırlar.

Bir steroid hormon, diğerini bağlayan proteinin plazmadaki miktarını artırabilir veya azaltabilir. Steroid hormonların bu tür etkileşmeleri bundan sonraki sayfanın başında gösterilmiştir.

Hormon bağlayan protein düzeyinde ani olarak meydana gelen bir değişme, artma şeklindeyse, plazmada hormonun serbest şeklini azalttığı için onun etkinliğini düşürür; azalma şeklindeki bir değişme ise aksi yönde çalışır. Ancak bağlayıcı protein düzeyindeki değişmeler, genellikle yavaş oluştukları için ve bu sırada hormonun eliminasyon hızını değiştirmek suretiyle adaptasyon mümkün olduğu için vücutta hormon etkinliğini pek değiştirmezler. Fakat plazmada hormon ölçümü için yapılan kimyasal testleri bozarlar; şöyle ki bu testler genellikle plazmadaki toplam (serbest + bağlanmış) hormon düzeyini gösterirler, hormon düzeyi fazla artarsa plazmadaki hormon etkinliği değişmediği halde test sonuçları anormal derecede yüksek çıkabilir.

Eliminasyon: Hormonların eliminasyonunda, ilaçlar için olduğu gibi, karaciğerdeki metabolik değişmeler ve böbreklerden itrah rol oynar; ancak hormonlar ilaçlardan farklı olarak etki yerlerinde de önemli ölçüde metabolize edilebilirler.

Peptid hormonlardan küçük zincirli olanlar (oksitosin, vazopresin ve anjiotensin gibi), plazmadaki proteazlar (peptidazlar) tarafından hidroliz edilerek inaktif ürünlere dönüştürülürler. Uzun zincirli olanların inaktivasyonlarında, hedef hücrelerdeki reseptörlerle birleştikten sonra **internalizasyon**la sitoplazmaya girme ve orada lizozomal enzimler tarafından parçalanma, bazen, plazma proteazları tarafından parçalanmadan daha fazla rol oynar. Parçalanma ürünleri yeniden aktive edilemezler. Katekolaminlerin eliminasyonuna 70.konuda değinilmiştir. Peptid hormonların plazmadaki **yarılanma ömürleri** çok kısadır; genellikle 5 ile 60 dak arasında değişir. ACTH'nin plazmadaki yarılanma ömrü 5 dak ve gonadotropinlerinki 60 dak veya daha fazladır. Amino asid türevi bir hormon olan adrenalin'in yarılanma ömrü 1 dak'tan daha kısadır.

Düzeyi etkilenen protein	Etkileyen hormon	Protein düzeyine etki
Kortikosteroid-bağlayan protein	Estrojenler	Artırır
SHBG	Estrojenler	Artırır
	Tiroid hormonları	Artırır
	Androjenler	Azaltır
TBG	Estrojenler	Artırır
	Androjenler	Azaltır
	Glukokortikoidler	Azaltır
D vitamini bağlayan protein	Estrojenler	Artırır

Steroid hormonların vücutta enzimatik değişmeleri sonucu, gene aktif olan diğer bir türev oluşabilir veya inaktif bir metabolit aktif şekle dönüştürülebilir, bunun tipik bir örneği **testosteron metabolizması**dır. Bu madde bazı jenital organlarda (prostat, vesicula seminalis ve epididimis gibi), ciltte ve beyinde hedef hücre içindeki 5 α-redüktaz enzimi tarafından daha etkin bir türev olan dihidrotestosteron'a dönüştürülür; testis, beyin, karaciğer ve yağ dokusunda aromataz enzimi ile estradiol'a dönüştürülür; karaciğerde inaktif bir madde olan etiokolanolon'a veya daha az aktif olan androsteron'a değiştirilir veya glükuronat ve sülfat konjügatı haline sokulur; ayrıca testis ve karaciğerde androstenedion'a dönüştürülür. **Androstenedion,** testosteron'a dönüşebileceği gibi (bu olaya interkonversiyon denilir), aromatize edilerek estrojenlere de çevrilebilir. Çeşitli yollardan metabolize edilme, interkonversiyon, başka tür hormonal etkinliği olan veya aynı türde fakat daha az etkinliği olan maddelere çevrilme gibi karmaşık metabolizma kalıbı steroid hormonlara özgü bir durumdur. Testosteron, 17 β-estradiol, estron ve adrenal kaynaklı ve zayıf androjenik etkinliği olan androstenedion'un, birçok dokuda 17 β-hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi tarafından birbirlerine dönüştürebildikleri gösterilmiştir. Metabolitler karaciğerden sülfat ve biraz da glükuronat konjügatları şeklinde safra içine atılır, kısmen de böbreklerden itrah edilir.

Steroid hormonlar karaciğer, endokrin bez ve hedef hücreler dışında da metabolize edilebilirler. Bunun tipik bir örneği adrenal kortekste oluşan **androstenedion**'un, postmenopozal dönemdeki kadınlarda aromatizasyonu sonucu **estrojenlere dönüştürülmesi**dir; bu dönüşüm karaciğerden başka yağ dokusunda ve diğer bazı yerlerde de olur. Şişman kadınlarda bu nedenle estrojen fazlalığı meydana geldiği ve bunun, sözkonusu dönemde estrojen, eksikliğine bağlı şikayetleri azalttığı, fakat meme kanseri ve endometriyum kanseri olasılığını artırdığı ileri sürülmüştür.

Steroid hormonların **yarılanma ömrü,** peptid hormonlarınkinden fazla ...nlardan nisbeten hızlı yıkılan testosteron'un yarılanma ömrü 60 dakika, kortizolunki ise 100 dakikadır; diğer steroid hormonlarınki bu sınırlar arasında değişir. Steroidler gibi lipidde-çözünür hormon olan, fakat onlara göre plazma proteinlerine çok daha fazla bağlanan tiroksinin yarılanma ömrü 1 hafta kadardır.

V. HORMON RESEPTÖRLERİ

Hormon molekülleri, hedef hücrelerin çevrelerindeki sıvı içinde bulunan ve hücrelerin temas etmek olanağına sahip olduğu moleküllerin çok ufak bir bölümünü oluştururlar. Hücrenin temas ettiği her 10^5-10^9 molekülden birinin hormon molekülü olduğu kestirilmiştir. Hücrenin temas ettiği total proteinlerin konsantrasyonu yaklaşık 10^{-3} M olduğu halde, hormonların ekstraselüler sıvıdaki konsantrasyonu genellikle 10^{-9} M ile 10^{-12} M arasında değişir. Bu kadar çok sayıda molekül arasında çok az sayıdaki hormon moleküllerinin hedef hücreleri etkileyebilmeleri, bu hücrelerin belirli hormonlara özgü belirli reseptörleri içermeleri sayesinde olur. Hedef hücrenin hormona verdiği **yanıtın boyutu**nu, hücredeki reseptör sayısı, başka bir deyişle sıklığı (dansitesi), reseptörlerin afinitesi ve hormon molekülünün intrinsik etkinliği belirler.

Reseptörler, hormon moleküllerini **tanıyan,** genellikle **yüksek afiniteli spesifik bağlanma noktalarıdır.** Reseptörün ikinci önemli özelliği, hormon molekülleri tarafın-

dan **aktive edilmeleri**dir. Radyoligand bağlama yöntemleri ve otoradyografi ile sinir sistemi nöronlarının ve onlarla ilişkili efektör hücreleri reseptörlerini olduğu gibi, hormon reseptörlerini de işaretlemek ve onların hücre veya dokudaki sıklığını veya konsantrasyonunu ölçmek, afinitelerini saptamak ve dağılımlarını belirlemek mümkün olmuştur. Hormon reseptörlerinin incelenmesi için hedef doku veya organdan biyopsi almak zorluk arzeder ve sakıncalı olabilir. Bu nedenle onlardaki durumu yansıttığı kabul edilerek kan hücrelerinde (monositler gibi) incelemeler yapılır. Monositler insülin reseptörlerinin ve β-adrenerjik reseptörlerin incelenmesinde sık olarak kullanılırlar. Ayrıca hücre kültürlerinde de inceleme yapılabilir.

Hormon reseptör molekülleri protein yapısındadır; diğer hücre proteinleri gibi onlar da sentez edilirler ve yıkılırlar. Reseptör turnover'i oldukça hızlıdır ve sentez ya da yıkılma hızı değiştiğinde reseptör sayısındaki değişme birkaç dakika gibi kısa bir sürede başlayabilir. Bir hücre türünün kültürlerinde insülin reseptörlerinin sentezi durdurulduktan sonra reseptör yarılanma ömrünün yaklaşık 6 saat olduğu saptanmıştır.

1. RESEPTÖRLER ARACILIĞI İLE OLUŞAN HÜCRESEL ETKİLER VE ETKİ MEKANİZMALARI

A) Peptid Hormon Reseptörleri ve Post-Reseptör Olaylar

Suda çözünür hormonlar olan peptidlerin ve katekolaminlerin reseptörleri hedef hücrelerin sitoplazma membranının dış yüzü üzerinde bulunur. Katekolamin reseptörlerine 70. Konuda değinilmiştir. Peptid hormonların reseptörlerine ise bu hormonlarla ilgili konularda değinilecektir. Hücre membranında peptid reseptörleri ile ilgili **aşağıdaki transmembranal sinyal transdükleme sistemleri** vardır. Bunların çoğu otonom sinir sistemi ile ilgili olarak 70. Konuda sözü edilen transdükleme sistemlerinin aynıdır. Bu transdükleme sistemleri genellikle **reseptör, G proteini ve efektör molekül üçlüsü**nden oluşur.

Peptid hormon reseptörlerinin aktivasyonu ve bu olayın yukarıda sayılan sistemler üzerinden membranda transdüklenmesinden sonra gelişen ve son etkiye (hücreye glukoz girişi, glukojenoliz vb. gibi) yol açan **postreseptör olayların veya hücresel ön-etkilerin yedi ana şekli** aşağıda belirtilmiştir:

a) Adenilil siklaz-siklik AMP üzerinden oluşan post-reseptör olaylar: Peptid hormonların çoğunun ve katekolaminlerin, hedef hücrelerinde kendilerine özgü reseptörler aracılığı ile, hücre membranında yer alan adenilil siklaz (AS) enzimini stimüle ettikleri gösterilmiştir. Adenilil siklaz stimülasyonuna stimülatör G proteini (G_s, aktif şekli $G_{s\alpha}$) aracılık eder. Bazı reseptörler G_i (aktif şekli $G_{i\alpha}$) veya G_o (aktif şekli $G_{o\alpha}$) ile kenetlenmiştir ve bunların aktivasyonu adenilil siklazı inhibe eder. Ayrıca trimerik G proteinlerinin aktivasyonu sonucu oluşan $G_{\beta\gamma}$ dimeri, bazı adenilil siklaz tiplerini inhibe, diğerlerini ise aktive edebilir. Böylece, reseptör aktivasyonu sonucu sitoplazmada sAMP düzeyi artırılır veya azaltılır.

AS, en az 10 farklı tipi bulunan bir enzim ailesidir. Bunlardan 8'i memelilerde saptanmıştır ve genellikle hücre membranında yerleşmişlerdir. Molekülleri, her biri altı transmembranal segmentten oluşan iki membranal kısım ile bunları birleştiren uzun bir intrasitoplazmik hidrofilik segmentten oluşur. N^- ve C-ucu segmentleri sitoplazma içindedir. AS'nin etkinliğinin düzenlenmesi tipe-özgül biçimdedir. $G_{s\alpha}$ ve Ca^{2+}- kalmodulin, bazı tipleri (tip I, II, VIII) stimüle eder. Ca^{2+}- kalmodulin diğer bazı tipleri (tip V, VI) inhibe eder. PKC ile fosforile edildiğinde bazı tiplerin (tip II ve V) etkinliği $G_{s\alpha}$ ile sinerjistik bir biçimde artırılır. sAMP ile aktive edilen protein kinaz A (PKA), tip V ve VI üzerinde feedback inhibisyon yapar.

Hedef hücrede siklik AMP düzeyinin artması, **sAMP'ye-bağımlı protein kinaz'ın (protein kinaz A**'nın) etkinliğini artırır. PKA, o hücreye özgü bazı enzimleri fosfatlamak suretiyle, onları inaktif durumdan aktif duruma getirir. Bazen de PKA, defosforilasyon yapan enzimi (fosfoprotein fosfataz gibi) fosforile edip aktive ederek, fonksiyonel enzimin inaktivasyonuna neden olabilir (adrenalin tarafından glikojen sentazın inhibisyonunda olduğu gibi). PKA, molekülleri **2 katalitik alt-birim ve 2 düzenleyici alt-birim**den oluşan **tetramerik** bir enzimdir. Bu alt-birimler birbirine kenetlenmiş durumda iken protein kinaz inaktiftir. Siklik AMP, düzenleyici alt-birim ile kombine olma özelliğine sahiptir. Böyle bir kombinasyon oluştuğunda düzenleyici alt-birimler molekülden koparlar ve enzim (katalitik alt-birimler) etkinlik kazanır. PKA'nın, sAMP tarafından aktivasyonu Şekil 76.8'de gösterilmiştir.

Fosforilaz b kinaz

Fosforilaz b (inaktif) ⇌ (fosfataz) **Fosforilaz a** (aktif)

Hedef hücrede hormon etkisinin sAMP aracılığı ile oluşmasına ait örnekler Tablo 76.3'te gösterilmiştir. Bunlardan ilk bulunan örnek, adrenalin'in karaciğer hücresindeki ve myokard hücresindeki etkilerinin oluşmasında sAMP'nin aracılık yapmasıdır. Bu iki hücre türünde sAMP, PKA, aracılığı ile fosforilaz b kinazı aktive ederek, **fosforilaz b'yi aktif olan fosforilaz a'ya dönüştürür**. Aktif fosforilaz'ın başlattığı biyokimyasal olaylar sonucu adrenalin karaciğer hücresinde glikojenoliz oluşturur (Şekil 76.9).

Siklik AMP aracılığı ile oluşan hormon tesirinin farklı hedef hücre türlerinde değişik olmasında, çeşitli hücrelerde protein kinazların aktive ettiği enzimlerin farklı olması rol oynayabilir. Örneğin adrenalin etkisi altında oluşan siklik AMP ve onun aktive ettiği PKA (katalitik alt-birim), karaciğer hücresinde inaktif fosforilazı aktif duruma dönüştürdüğü halde, yağ dokusu hücresinde inaktif lipazı aktif lipaz haline dönüştürür.

Siklik AMP aracılığı ile oluşan biyolojik cevaplarda, membrandaki reseptörün aktivasyonundan, PKA'nın aktivasyonuna kadar olan basamaklar ortaktır ve tektir; doğaldır ki, membrandaki reseptörlerin türü değişiktir. PKA basamağından sonra enzimatik olay yolağı dallanır. Dallanmanın sayısı ve niteliği hücrede PKA'ya bağımlı enzim türlerinin sayısına bağlıdır.

sAMP'nin etkisi, sAMP'ye-bağımlı fosfodiesteraz tarafından yıkılması sonucu sona erdirilir. İnsülin ve katekolaminler (a1-adrenerjik reseptörler aracılığı ile) etkilerini kısmen, fosfodiesterazı aktive etmek ve hücrede sAMP düzeyini düşürmek suretiyle yaparlar.

Hücre membranı üzerindeki reseptörlere ulaşan ve sAMP şeklinde transdüklenen **sinyal, fosforile proteinler şeklinde** sadece sitoplazmik yapılara değil, fakat ayrıca hücrenin çekirdeğine ve genetik materyeline ulaşır. Bu olay ilk olarak bakteri hücreleri gibi prokaryotik hücrelerde ve daha sonra memeli hücreleri gibi ökaryotik hücrelerde gösterilmiştir. **sAMP, belirli sAMP-bağlayan proteinlerle** birleştikten sonra çekirdeğe transfer olur ve orada belirli genlerin düzenleyici bölgesindeki **sAMP cevap elementi** (cAMP responsive element) denilen bir artırıcı (enhancer) baz artışımına bağlanarak o gendeki transkripsiyonu artırır. sAMP bağlayan proteinlerin çeşitli tipleri vardır; bunlardan biri 38-43 kDa molekül ağırlığındaki **CREB** (cAMP responsive element binder) ve diğeri 54.5 kDa'luk **CRE-BP1** (CRE-binding protein 1)'dir.

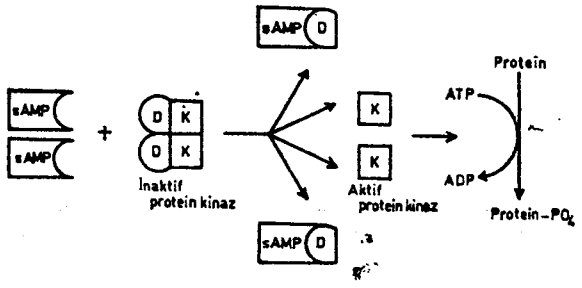
Adenilil siklaz-sAMP sistemi **bir negatif feedback mekanizma ile kontrol** edilir. Şöyle ki adrenilil siklazın hormon tarafından aktivasyonu, membrandaki Ca^{2+} kanallarının fosforilasyonuna yol açarak dışardan hücre içine girişini artırır. Ca^{2+}, **kalmodulin** ile birleşerek onu aktive eder. Aktive edilmiş kalmodulin sitoplazmada fosfodiesteraz etkinliğini artırarak sAMP düzeyini düşürür. Ayrıca, Ca^{2+}'un adenilil siklazın bazı tiplerini inhibe edebildiği birçok dokuda gösterilmiştir.

b) Membrandan belirli metabolitlerin ve iyonların geçişinin etkilenmesi: Hücre membranı hücrenin iç ortamı ile dış ortamını (ekstraselüler sıvıyı) ayıran dinamik bir yapıdır. İki yüzdeki ortamların bileşimi birbirinden hayli farklıdır. Bu durumun sürdürülmesi membranda etkinlik gösteren bazı aktif transport olayları ve enerji gerektiren diğer enzimatik olaylar sayesinde olur. Hücrenin sarfettiği enerjinin yaklaşık yarısı membrandaki olaylara harcanır. Enerji gerektirmeyen, fakat aktif transport gibi membrandaki taşıyıcı moleküller aracılığı ile gerçekleştirilen diğer bir doyurulabilir olay olan kolaylaştırılmış difüzyon da sözkonusu maddelerin membrandan geçişinde rol oynar.

Hormonlar, **çeşitli iyon ve substratların membrandan geçişini** en az 4 mekanizma ile düzenlerler: i) Transportör molekülün taşınan moleküle afinitesinin değiştirilmesi. ii) Sitoplazma membranında bulunan, fakat inaktif durumda olan taşıyıcı mekanizmaların aktivasyonu, iii) Sitoplazma içinde önceden varolan transportör moleküllerinin sitoplazma membranına sokulması (translokasyon) ve iv) Yeni taşıyıcı moleküllerin sentezinin artırılması.

Bazı hormonlar belirli metabolitlerin hücre membranından geçişini kolaylaştırırlar. Örneğin insülin çizgili kas, kalp ve yağ dokusu hücrelerine glukozun ve amino asidlerin girişini artırır. İnsülin bu hücrelere glukoz girişini, sitoplazma içinde yerleşmiş glukoz taşıyıcı moleküllerin (GLUT veya glukoz transportörlerinin) sentezini artırarak ve sitoplazma membranına translokasyonunu sağlayarak yapar. Diğer bazı hormonlar da kendi hedef hücrelerinde amino asidlerin hücre içine girişini artırırlar; bunlara örnek glukagon, büyüme hormonu ve tiroid hormonlarıdır. İlginç olarak tiroid hormonları bu etkiyi mutad şekilde yani hücre çekirdeği üzerinden değil, hücre membranı üzerindeki direkt etkileriyle yaparlar. Üridin ve timidin gibi DNA sentezinde prekürsör rolü oynayan ufak moleküllerin de hücrelere taşıyıcı aracılığı ile olan kolaylaştırılmış difüzyonla girişi, hedef hücrelerde tropik peptid hormonlar ve gonadal steroidler tarafından stimüle edilir.

Tiroid bezi hücrelerinde iyodür iyonu hücre içinde konsantre edilir. TSH, iyodürün konsantrasyon gradiyentine karşı, muhtemelen aktif transportla taşınmasını artırır. Ayrıca gerek insülin ve gerekse tiroid hormonları hedef hücrelerinin membranında Na^+, K^+-ATPazı sti-



Şekil 76.8. İki düzenleyici alt-birim ve iki katalitik alt-birimden oluşan tetramerik yapıdaki **sAMP'ye-bağımlı protein kinazın** (protein kinaz A'nın) sAMP tarafından aktivasyonu. Açıklama için metne bakınız. D: düzenleyici alt-birim. K: katalitik alt-birim

müle etmek suretiyle, aktif transportla hücreden Na+'un çıkışını ve hücreye K^+'un girişini artırırlar. Adı geçen enzim, bu iyonların aktif transport mekanizmasının esasını (sodyum pompasını) teşkil eder; böylece Na+ ve K+'un konsantrasyon gradiyentleri boyunca pasif difüzyon suretiyle hücreye giriş ve çıkışları sonucu bozulan iyon dengesini düzeltir. İnsülinin bu etkisi çabuktur ve glukoz transportu üzerindeki etkisinden bağımsızdır. Tiroid hormonları ise hücre çekirdeğini etkilemek suretiyle Na+, K+-ATPaz sentezini stimüle ederek etki yaparlar ve bu etki geç başlar.

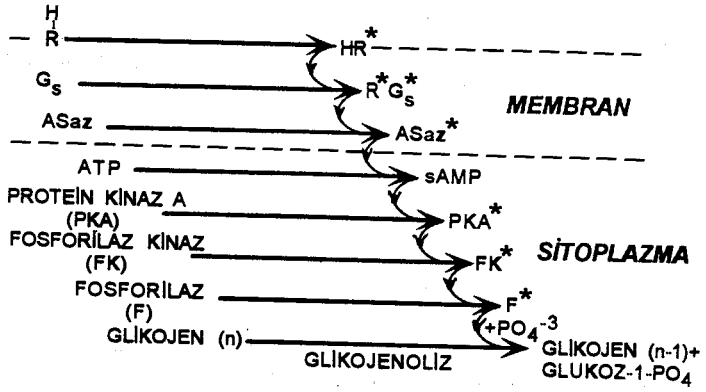
Bazı hormonlar epitel tabakaları içinden olan transportu etkilerler. Aldosteron, böbrekte toplayıcı kanalların kortikal segmentlerindeki epitel hücrelerinde, Na^+'un lüminal yüzden konsantrasyon gradiyentine uyarak içeri girdiği Na^+ kanalı proteininin sentez ve sayısını artırır; ayrıca, hücrenin bazolateral membranında yerleşmiş olan ve Na^+ 'u hücreden peritübüler kapilerlere aktif transportla pompalayan Na^+ ,K^+-ATPaz'ın üretimini stimüle eder. D vitamininin aktif metabolitleri ince barsak epitelinde Ca^{2+} ve fosfat absorpsiyonunu yukardakine benzer bir biçimde stimüle ederler. Büyüme hormonu da Ca^{2+} ve fosfat absorpsiyonunu artırır, fakat glukokortikoidler bu olayı inhibe ederler.

c) **Ca^{2+}-kalmodulin sistemi üzerinden oluşan post-reseptör olaylar:** Membran üzerindeki hormon reseptörlerinden bazıları, yukarıda belirtildiği gibi, membrandaki kalsiyum kanalları ile kenetlenmişlerdir. Hormon bu kanalları açarak hücre içine Ca^{2+} girişini artırır. Kalsiyum, sAMP gibi, ikinci ulak görevi yapar. Böylece endokrin ve ekzokrin salgı hücrelerinde eksitasyon-salgılama kenetini, düz kaslarda ve kalp kasında eksitasyon-kontraksiyon kenetini ve sinir uçlarından nöromediyatör salıverilmesinde eksitasyon-salıverilme kenetini teşkil eder.

TABLO 76.3
Hedef hücrelerde siklik AMP düzeyini değiştirmek suretiyle etki oluşturan hormonlar ve önemli tesirleri

Hormon	Hedef hücre	Etkiler
	SİKLİK AMP DÜZEYİNİ ARTIRANLAR	
Hipotalamik salıverici faktörler	Ön hipofiz	Hipofiz hormonu salıverilmesi
ACTH	Adrenalin korteks	Steroid sentezi
	Yağ dokusu	Lipoliz
Luteinleyici hormon	Over folikülleri, corpus luteum, testis	Projesteron ve testosteron
FSH	Over folikülleri	Estrojen sentezi ve salıverilmesi
	Testis	Spermatojenez
TSH	Tiroid	Tiroksin ve triiyodotironin sentezi ve salıverilmesi
MSH	Kurbağa sırt derisi	Melanositlerin yayılması
Vazopresin	Böbrek toplayıcı kanalları (V_1 reseptörler üzerinden)[1]	Suya geçirgenliğin artması
Glukagon	Karaciğer	Glikojenoliz, glukoneojenez, enzim indüksiyonu ve ketojenez
	Yağ dokusu	Lipoliz[2]
	Pankreas (beta-hücresi)	İnsulin salıverilmesi[2]
	Myokard	İnotrop etki[2]
Paratiroid hormonu	Böbrek proksimal tubulusu	Fosfat itrahı
	Kemik (osteoklastlar)	Ca^{2+} rezorpsiyonu
Adrenalin ve noradrenalin (β-etki)	Karaciğer	Glikojenoliz, glukoneojenez
	İskelet kası	Glikojenoliz
	Myokard	İnotrop etki
	Yağ dokusu	Lipoliz
	Uterus düz kası	Uterusun gevşemesi
	SİKLİK AMP DÜZEYİNİ AZALTANLAR	
İnsülin	Karaciğer	Glikojenolizde azalma
Adrenalin ve noradrenalin (α_2-etki)	Yağ hücresi	Lipolizde azalma
	Pankreas	İnsülin salıverilmesinde azalma
	Trombositler	Agregasyon

1. V1 reseptörler üzerinden oluşan vazopresin etkilerine (karaciğerde glikojenolizi artırması gibi) sAMP aracılık etmez. 2. Bu etkiler farmakolojik dozda glukagon verildiğinde oluşur.



Şekil 76.9. Adenilil siklaz ile kenetlenmiş reseptörlerde membran düzeyindeki ve sitoplazma düzeyindeki post-reseptör olaylar zinciri. Bu sistemde protein kinaz A'ya kadar olan basamaklar ortaktır; protein kinaz A'dan sonra dallanma başlar. Bu şemada karaciğer hücrelerinde **glikojenolizle sonuçlanan dal** gösterilmiştir. H: hormon, R: reseptör. G_s: stimülatör düzenleyici proten; ASaz: adenilil siklaz. Asterikli simgeler aktive edilmiş şekilleri gösterir.

Hücre içinde serbest Ca^{2+} konsantrasyonu istirahat halinde düşüktür (0. 1 mM veya daha az); eksitasyon sırasında geçici olarak artar. Hücre dışındaki 10.000 kez daha yüksek konsantrasyona karşı hücre içindeki konsantrasyonunun sabit düzeyde tutulmasında, Ca^{2+}'u aktif transportla dışarı pompalayan, **Ca^{2+} ile aktive edilen ATPaz (kalsiyum pompası)** ve hücre içindeki endoplazmik retikulum ve mitokondrilere pompalayan ve onların membranı üzerinde yerleşmiş bulunan mekanizmalar ve diğer membranal mekanizmalar (bak. 42. Konu) önemli rol oynar.

Kalsiyum iyonu, sitoplazmada **kalmodulin** adlı yaklaşık 17 kilo dalton molekül ağırlıklı bir kalsiyum bağlayıcı protein ile birleşmek suretiyle etkisini oluşturur. Kalmodulin kalsiyumsuz iken inaktiftir. Aktive edilmiş kalmodulin, sAMP sistemi ile de etkileşme gösterir yani bu iki ikinci ulak türü birbirinin etkinliğini değiştirebilir. Ca^{2+}/kalmodulin kompleksinin ikici ulak olarak yaygın bir rolü vardır. **Ca^{2+}/ kalmodulin'e bağımlı protein kinazları** (Ca^{2+}/CaM kinaz II ve III gibi) ve kalmodulinle stimüle edilen fosfatazları (beyinde bir serin/treonin protein fosfataz olan kalsinörinler gibi) aktive eder. Kalmodulin bazı enzimlerin molekülü içinde molekülün tamamlayıcı bir alt-birimi olarak mevcuttur ve onların Ca^{2+}a duyarlı oluşunu sağlar; bu tür enzimlere bir örnek fosforilaz kinaz'dır. Diğer bir durum ise Ca^{2+}/ kalmodulin kompleksinin enzime geçici olarak bağlanmak suretiyle onu aktive etmesidir. Örneğin sAMP'ye-bağımlı fosfodiesterazın Ca^{2+} tarafından aktivasyonu bu şekilde sağlanır.

d) Fosfoinozitid (fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat) ve fosfatidilkolin hidrolizi: Birçok peptid hormon ve diğer endojen etkin madde reseptörü, hedef hücre membranında **fosfoinositidaz** (fosfolipaz C) enzimi ile kenetlenirler; bu transmenbranal sinyalleme sistemi otonomik sinir sistemi nörotransmiterlerinin etkilerine de aracılık eder (bak.70. Konu). Örneğin katekolaminlerin hedef hücrelerdeki bazı etkileri ve angiotensin II ve vazopresinin aldosteron salgılatması bu enzimin aktive edilmesi sonucu olur. Adı geçen enzim, membran fosfolipidlerinden fosfoinozitid'i (fosfatidilinozitol 4,5- bifosfat'ı, PIP_2'yi) hidroliz ederek iki tür ikinci ulak oluşturur: inozitol 1, 4, 5-trifosfat (IP_3) ve 1,2- diasilgliserol (DAG). **IP_3** suda çözünen bir maddedir ve sitoplazmaya geçerek endoplazmik retikulum membranına ulaşır ve oradaki kendisine özgü reseptörü aktive eder ve endoplazmik retikulumda depolanan Ca^{2+}'u sitoplazmaya salıverir; böylece Ca^{2+} aracılığı ile bir dizi intraselüler etki oluşturabilir. IP_3 çabuk şekilde defosforile olarak inaktive olur; ancak bir kısmı fosforile olarak inozitol 1,3,4,5-tetrakisfosfat'a (IP_4'e) dönüştürülür. Bu son madde de ikinci ulak görevi yapar; sitoplazma membranındaki Ca^{2+} kanallarını açarak hücreye Ca^{2+} girişini artırır ve böylece depolardan kaybolanı telafiye çalışır. **DAG,** sitoplazmada **Ca^{2+}'a-bağımlı olan protein kinaz C**'nin (PKC'nin) **çeşitli izoformlarını** (alfa, beta, gama, delta vd. gibi) aktive eder. Alfa izoformu bütün dokularda bulunan evrensel tiptir; gama izoformu sadece beyin ve omurilikte bulunur. PKC membrandaki ve sitoplazmadaki çeşitli efektör molekülleri fosforile ederek onların etkinliğini düzenledikten başka, sitoplazmada inaktif şekilde bulunan **nükleer faktör- KB** (NF-kappa B)'yi fosforile ederek onu aktif şekle dönüştürür ve çekirdeğe translokasyonunu tetikler. NF-KB, gen kontrolunun pleiotropik bir düzenleyicisidir. Böylece PKC hücrede **özgül genlerin transkripsiyonunu stimüle edebilir.**

PIP_2'nin hidrolizini artıran agonistlerin çoğu **fosfatidilkolin (PC)**'nin hidrolizini de artırırlar; bu olay PIP_2'nin hidrolizine kıyasla çok daha fazla DAG oluşmasına yol açar. PC, fosfolipaz D'nin aktivasyonu ile hidroliz edilir; bunun sonucu fosfatidik asid (PA) oluşur. O

da PA fosfohidrolaz enzimi tarafından DAG'ye dönüştürülür.

e) "Ekstraselüler sinyalle-düzenlenen kinaz-yolağı"nın (ERK, extracellular signal -regulated kinase) aktivasyonu:

Yukarıdaki transdükleme mekanizmalarının çoğu, yukarıda açıklandığı gibi, hedef hücre içinde çeşitli kinaz yolaklarını aktive ederler.

Bu yolaklardan, diğerlerinde olmayan özellik gösteren ve "ERK" yolağı diye adlandırılan yolak: (i) intraselüler bir G proteini türü olan ve GTPaz etkinliği gösteren **Ras proteinleri** ve (ii) intraselüler bir serin/treonin kinaz olan **Raf proteini** tarafından tetiklenir. Ras ve Raf proteinlerinin genleri aslında **protoonkogen niteliğinde**dir. Bu genlerin mutant formları çeşitli insan tümörlerinde bulunmuştur.

EGF, İGF-1, FGF, PDGF gibi **büyüme faktörlerinin** reseptörlerinin, bu peptid faktörler tarafından aktivasyonu, Raf'ın fosforile edilerek aktivasyonuna neden olur. Raf ayrıca, Ras proteinleri ve **protein kinaz C**-α izoformu tarafından da aktive edilebilir. sAMP'ye bağımlı protein kinaz A ise, Raf'ı inhibe eder. Raf, **MEK'i (MAP kinaz kinaz'ı), o da MAPK**'yi (mitojenle aktive edilen protein kinazı) fosforilasyon suretiyle aktive eder. Bu şekilde aktive edilen **mitojenle aktive edilen proteinler (MAP proteinleri)** arasında MAPKAPK-2 (MAP kinase-activated protein kinase 2), p90rsk (p90 ribosomal S6 protein kinase 2) ve diğer **distal protein kinazlar** bulunur. Sözkonusu yolak (kaskad) aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Ras → Raf → MEK → MAPK → Distal kinazlar → Genomik etki

Distal kinazlar, çekirdekte özgül genlerin transkripsiyonunu ve /veya ribozomlarda özgül mRNA'ların translasyonunu stimüle ederler. MAPK'nın bazı yapısal proteinleri (lamininler gibi) veya bazı transkripsiyon faktörlerini direkt olarak aktive etmesi de mümkündür. Sonuçta hormonlar ve diğer endojen etkin maddeler tarafından hedef hücrelerde **proliferasyon, farklılaşma, hipertrofi, morfolojik değişmeler, apoptozla hücre ölümünün engellenmesi,** glikojen ve ufak "ısı şoku proteinleri"nin sentezinin artırılması ve enerji metabolizmasının integre edilmesi gibi olaylar meydana getirilir.

f) Guanilil siklazın aktivasyonu: Guanilil (guanilat) siklaz hem hücre membranında (partikküllü) ve hem de sitoplazmada (çözünür/solübl GS) bulunan hem'li bir enzimdir. Bu enzim adenilil siklaz ile belirgin aminoasid ardışımı homolojisi gösterir. Sitoplazmik şekli Ca^{2+} tarafından aktive edilir. Atrial natriüretik hormonun (atriopeptin'in) hedef hücre membranındaki partikküllü guanilat siklazı aktive ettiği bulunmuştur; adı geçen hormonun vazodilatör etkisi ve renin ve aldosteron salgılanması üzerinde inhibitör etkisi guanilat siklaz-sGMP sistemi aracılığı ile oluşur. Bu enzime guanilil siklaz da denilir.

g) Enzim aktivasyonu: Peptid hormonlar yukarıda sayılan indirekt enzim aktivasyonu mekanizmaları dışında, direkt olarak da enzimleri aktive edebilirler. Sözü edilen enzim aktivasyonu, yeni enzim sentezine bağlı enzim indüklemeden ayrıdır. Sentez artmaksızın sadece etkinlikte artma olur. Enzim aktivasyonu yaparak etki oluşturan hormonların başta gelen örneği insülindir. İnsüline duyarlı bir dizi enzimin etkinliği bu hormon tarafından, kısmen, çeşitli ikinci ulaklara bağımlı protein kinazların aracılığı olmaksızın fosforilasyon ve defosforilasyon olayları ile düzenlenir (bak. 77. Konu).

B) Steroid Hormon Reseptörleri ve Post-Reseptör Olaylar

Lipidde-çözünür hormonlardan steroidlerin ve 1,25-$(OH)_2$ D vitamininin reseptörleri hedef hücrelerin sitoplazma membranı üzerinde değil, fakat genellikle nukleusu içindedir. Lipidde-çözünür hormonlar, suda-çözünür hormonlardan farklı olarak hücre membranını pasif difüzyonla kolayca geçebilirler ve sitoplazma içine, oradan da nukleus içine girebilirler. Her bir steroid hormon türü veya D vitamini için ayrı bir reseptör türü vardır; böylece **6 türlü steroid hormon reseptörü** ayırt edilir; bunlar glukokortikoid (kortizol), mineralokortikoid (aldosteron), estrojen, projesteron, testosteron ve D vitamini reseptörleridir. Bunların alt-tipleri tanımlanmaya başlanılmıştır.

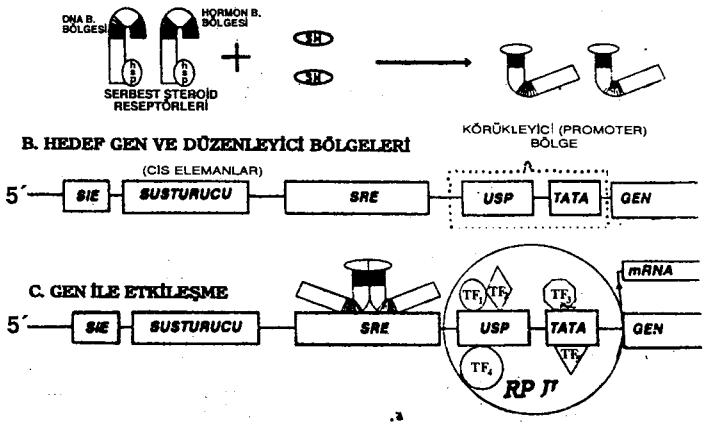
Yakın zamana kadar steroid hormon reseptörlerinin esas olarak sitoplazma içinde bulundukları ve hormon molekülü ile kenetlenip aktive edildikten sonra nukleus içine geçtikleri (translokasyona uğradıkları) kabul edilirdi. Bunun tamamiyle doğru olmadığı, hedef hücrelerdeki serbest steroid reseptörlerinin de nukleusta bulundukları, steroid reseptörlerine özgül monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan immünositokimyasal incelemelerde bazı steroid hormon reseptörleri için gösterilmiştir. Serbest (hormon molekülü ile aktive edilmemiş) steroid reseptörleri, nukleustaki bağlanma yerlerine gevşek şekilde bağlanmış durumdadırlar; eskiden homojenizasyon yöntemiyle yapılan ve reseptörün yerini saptamaya yönelik incelemelerde, serbest reseptörlerin, bu özellik nedeniyle sitosolik (çözünür) fraksiyona geçmesi sözkonusu yanılmaya neden olmuştur. Hormon (agonist) molekülü tarafından işgal edilen reseptörlerin, nukleustaki bağlanma yerine afinitesi yükselir ve homojenizasyon sırasında çözünür fraksiyonda değil çekirdek kırıntılarında kalırlar. Bir seko-steroid olan 1,25-dihidroksi D vitamini reseptörleri ile tiroid hormonu reseptörleri de kısmen nukleusta yerleşmişlerdir.

Rekombinant DNA teknolojisi ile glukokortikoid, estrojen ve projesteron reseptörlerinin primer peptid yapısı aydınlatılmıştır. Çeşitli steroid hormon türlerinin reseptör molekülleri, **aynı genel yapı kalıbını gösteren fosfoproteinlerdir.** Steroid hormonların reseptör proteinlerinin molekül ağırlığı 80-100 kilodalton kadardır. Her bir molekül, bir steroid hormon molekülü bağlar. Serbest reseptör molekülleri monomerik durumdadır. Steroid hormonla birleşmiş reseptörler veya DNA üzerindeki özel bağlanma yerine bağlanmış reseptörler ikişer ikişer birbiriyle birleşir ve **dimerik duruma geçerler.** Serbest durumdaki reseptör molekülleri çeşitli **ısı şoku proteinleri** (hsp 90, hsp 70 ve hsp 59 gibi) ile birleşmiş durumdadır. Ayrıca reseptörün bazı yerlerde 59 kDa immunofilin ile ve çeşitli diğer inhibitör proteinlerle bağlanabildiğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Hsp'lerle bağlanmanın, reseptör molekülünün sitoplazmadan çekirdeğe kaçmasını önlediği ve onu agoniste karşı yeterli afinite sağlayan bir konformasyonda tuttuğuna inanılmaktadır. Steroid hormon molekülü (ligand), reseptöre bağlandığında ısı şoku proteinleri reseptör molekülünden kopup ayrılırlar.

Çeşitli steroid hormon reseptörlerinin molekülünde (Şekil 76.10), **fonksiyonel önemi olan üç bölge (domain)** ayırt edilir: (i) **hormon-bağlayan bölge,** (ii) **DNA'ya bağlanan bölge:** Reseptör molekülünün orta kısmına rastlayan bu bölgede, peptid zinciri, 4 sistein rezidüsüne bağlanmış birer Zn^{2+} iyonu ile koordine edilen **iki "çinko parmağı"** oluşturacak şekilde kıvrım (kangal) oluşturur. iii) **RNA polimeraz II'yi aktive eden aktivasyon bölgesi:** Molekülün N-ucuna rastlayan bu bölge (tau1 bölgesi), reseptör proteini DNA'ya bağlandıktan sonra çeşitli transkripsiyon faktörlerini bağlar ve hedef genin "transkripsiyonel trans-aktivasyonunu", bu arada RNA polimeraz II'nin gene bağlanmasını sağlar.

DNA'ya bağlanan bölge, reseptör molekülünün C ucu tarafındaki yarısında yer alan, fakat bu uçtan uzak olan 66-68 amino asidlik peptid segmentinden oluşur. Bu bölge, reseptörün ilişkili olduğu genin yukarı (5') tarafındaki **steroid yanıt elemanı (SRE, steroid responsive element)** adı verilen ve 15 baz çiftinden oluşan kısa bir baz ardışımına yüksek afinite gösterir. Bu özelliği nedeniyle reseptör; insan genomundaki yaklaşık 3 milyar baz çifti arasında sadece bu kısa baz çifti segmentine bağlanır. Bir gen ile ilişkili birden fazla SRE segmenti bulunabilir. Her bir SRE, yanyana **iki yarım-bölge**den oluşur ve her bir yarım bölge bir reseptör molekülü bağlayarak onların stabil dimer halinde birbirine bağlı kalmasını sağlar. Reseptör molekülünün üçüncü bölgesi olan aktivasyon bölgesi reseptör molekülü DNA'ya bağlandıktan sonra, genin **proksimal körükleyici** (promoter) bölgesine bağlanmış olan **RNA polimeraz II enzimini** aktive eder. Bu bölge reseptör molekülünün C ucuna yakın olabileceği gibi, öbür ucuna (N ucuna) da yakın olabilir.

Farklı steroid reseptörlerinin hormon-bağlayan ve DNA'ya-bağlanan bölgelerinin amino asid ardışımları



Şekil 76.10. A. Steroid hormon reseptörlerinin, üzerindeki bölgelerin, ısı şoku proteinleri (hsp) ile ilişkisinin şematik gösterilişi ve reseptörlerin steroid hormon (SH) ile etkileşmesi. DNAB: DNA'ya bağlanan bölge. Hormon B: Hormon bağlayan bölge. **B.** Steroid hormon geni ve onun düzenleyici bölgesindeki fonksiyonel önemi olan DNA segmentlerinin (**cis-etkiyen elemanların veya kısımların**) şematik gösterilişi. SİE: steroidden bağımsız artırıcı (steroid-independent enhancer). SRE: steroid yanıt elemanı (steroid responsive element). USP: yukarı veya distal körükleyici (upstream promoter). TATA: TATA kutusu. **C.** Dimerik steroid hormon-reseptör kompleksinin, steroid hormon geni ve düzenleyici bölgesi ile etkileşmesi ve RNA polimeraz II (RP II) aracılığı ile mRNA sentezi. RP II'nin aktive edilmesi için USP ve TATA kutusuna trankripsiyon faktörlerinin (TF'lerin) bağlanması da gerekir. Çok sayıda TF türü vardır ve TF'lere konuyu basitleştirmek için fiktif numaralar verilmiştir. Ardışıma özgül olarak çeşitli DNA kısımlarına bağlanan reseptörlere, TF'lere ve RP II gibi proteinlere **trans-etkiyen faktörler** adı verilir.

ileri derecede ardışım homolojisi gösterir. DNA'ya bağlanan bölgedeki iki çinko parmağı, DNA sarmalı içine sokulup yapışma yeteneğine sahiptir. Glukokortikoid, estrojen ve projesteron reseptörlerinin C ucu bölgesi, onkojenik kuş eritroblastozis virusunun **v-erb-A proteini** ile ileri derecede ardışım homolojisi gösterir. v-erb-A proteini kendi başına onkojen değildir; fakat epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörünün tirozin kinaz alanına çok benzeyen ve onkojenik potansiyeli olan diğer bir viral protein'in (**v-erb-B proteini**nin) bu potansiyelini artırır. Bu yapı benzerliği ile viral genlerin estrojen reseptörü-pozitif meme tümörlerini stimüle etmeleri arasında bir ilişki olabilir. Diğer bir ilginç gözlem v-erb-A'nın nonviral (hücresel) eşdeğeri olan **c-erb-A**'nın transkripsiyonu sonucu tiroid hormon reseptörüne benzeyen bir protein oluşmasıdır. Bu durum steroid hormon sentezini düzenleyen genlerle onkojenik genler arasındaki ve steroid hormon reseptörleri ile belirli onkojenik genlerin protein ürünleri arasındaki fonksiyonel yakınlığı teyid eder.

Hormonlar tarafından aktive edilip çekirdeğe gelen reseptör moleküllerinin kendine özgü **geni etkilemesi;** genin düzenleyici bölgesindeki **cis-etkiyen** (cis-acting) **elemanlar** (DNA kısımları) ile ardışıma özgül (sequence-specific) olarak **DNA'ya bağlanan proteinler, diğer adıyla trans-etkiyen** (trans-acting) **faktörler** arasındaki etkileşmeyi başlatmak suretiyle olur. Bu DNA elemanlarının ve faktörlerin adları ve işlevleri aşağıda belirtilmiştir.

Steroid hormonların hedef hücrelerdeki **primer etkisi,** kendilerine özgü strüktürel genleri aktive ederek onların mRNA traskripsiyonu yapmasını başlatmak ve hızlandırmaktır. Bunun için önce, "steroid hormon-reseptör proteini kompleksi"nin, genin yukarı (5', "upstream") tarafındaki **artırıcı** (enhancer) ve **körükleyici** (promoter) **DNA kısımları**nı veya segmentlerini etkilemesi gerekir (Şekil 76.10B). Körükleyici kısımlar gen ile artırıcı kısımlar arasında yer alırlar; dolayısıyla, gene daha yakındırlar. Artırıcı kısımlar kısa (yaklaşık 15 baz çifti uzunluğunda) segmentlerden ibarettir. "Steroid hormonla düzenlenebilir" ve "steroid hormondan bağımsız" diye adlandırılan **iki türlü artırıcı vardır. Steroid hormonla düzenlenebilir artırıcı segmentler,** yukarıda sözü edilen **steroid hormon yanıt elemanları (SRE)** denilen DNA kısımlarıdır yani hormonla aktive edilmiş reseptör moleküllerinin DNA'ya bağlanma yerleridir. Bir genle ilişkili SRE'ler birden fazla kopyalar halindedir ve bunların aralarına steroid hormondan farklı artırıcı faktörler tarafından aktive edilen **"steroid hormondan bağımsız" artırıcı kısımlar** girmiş olabilir. İn vitro deneylerde hormon-reseptör kompleksi bir SRE'ye bağlandığında, transkripsiyon 4 kez arttığı halde aynı bölgedeki 2 SRE'ye bağlandığında, **pozitif kooperativite** nedeniyle 30 kez arttığı bulunmuştur. Bazı genlerin düzenleyici bölgelerinde artırıcı kısımlar yanında **susturucu (silencer) kısımlar** da olabilir; bunlar aktive edilmişse trankripsiyon yavaşlar veya durur. **Körükleyici,** iki ana kısımdan oluşur. Bunlardan biri, genin transkripsiyon başlatan noktasından, 5' yönünde yaklaşık 30 baz çifti kadar uzaktaki **proksimal körükleyici**dir ve bu kısım adenin-timinden (AT'den) zengin 7 baz çiftlik **TATA kutusu** (TATA box) denilen baz ardışımından ibarettir. İkincisi, genden yaklaşık 80 baz çifti uzaktaki **yukarı veya distal körükleyici** (USP, upstream promoter) denilen DNA segmentidir. Proksimal ve distal körükleyici segmentler RNA polimeraz II ve transkripsiyon faktörlerinin kendilerine bağlanmasını körükler ve genin transkripsiyonunu başlatırlar. Körüklenmenin olabilmesi için; **körükleyici segmentlerin, hormon-reseptör** kompleksi ile bağlanıp aktive edilen **artırıcı kısımlar (SRE'ler)** ve/veya steroid hormondan bağımsız **diğer artırıcı kısımlar** tarafından aktive edilmeleri ve stabilize edilmeleri gerekir. Transkripsiyonun tetiklenmesi için körükleyici segmentlere çeşitli transkripsiyon faktörlerinin (trans-etkiyen faktörlerin) bağlanması da gerekir. Bu faktörler Şekil 76.10C'de gösterilmiştir.

Steroid hormonlar tarafından aktive edilen belirli bir kromozomun belirli bir geni bütün hücre tiplerinde bulunduğu halde, bu hormonlar bu genlerden sadece belirli hücre tiplerinde bulunanların transkripsiyonunu stimüle edebilirler. Bunun nedeni çeşitli hücre türlerinin farklılaşması sırasında, aynı genin bazı hücre tiplerinde kromozomun **histon proteininden oluşan kılıf** içinde iyice sarılarak kapatılmasıdır. Bu durumda steroid molekülü-hormon reseptörü kompleksi bu kılıf içine sokulamadığından o geni etkileyemez. Hedef hücrelerinde ise genler kromozomun yüzeyine yakındır veya özel deyimiyle "DNAaz I'e duyarlı bölgelerde" bulunurlar.

Tiroid hormonları da, hücre çekirdeğini esas itibariyle steroid hormonların yaptığına benzer bir şekilde etkileyerek hedef hücrelerdeki çeşitli etkileri yaparlar. Çekirdekteki tiroid hormon reseptörlerinin kromatin ve DNA ile etkileşmeleri, yukarıda steroid reseptörleri için belirtilen etkileşmelere benzer. Tiroid hormon reseptörlerinin T_3'e afinitesi, T_4'e karşı olandan daha yüksektir. Tiroid hormon reseptörlerinin bir bölümü mitokondrilerde yerleşmiştir; bunlar tiroid hormonlarının oksijen tüketimi üzerindeki belirli bazı etkilerine aracılık edebilirler.

Hedef hücreler steroid hormon ile temasa geldikten sonra, hormonun etkilediği genler tarafından kodlanan mRNA'ların hücredeki sayısı birkaç dakika içinde artmaya başlar. Tavukların yumurta kanalındaki (ovidukt'taki) ovalbumin sentez eden hücrelerde yapılan incelemeler, estrojen verilmeden önce hücre içindeki ovalbumin kodlayan mRNA'ların sayısının 5'ten az olduğu halde, estrojen verilmesini izleyen 4 saat içinde bu sayının 2000'in üstüne çıktığı göstermiştir. Halbuki peptid hormonların ve katekolaminlerin hedef hücrelerdeki son etkileri hemen oluşur ve dakikalarla ölçülen bir sürede maksimuma çıkar.

TABLO 76.4
Hedef hücrelerde protein sentezini artıran hormonlar

Hormon	Doku	Etki	Stimüle edilen basamak	
			Transkripsiyon	Çeviri
Estrojenler	Uterus	Büyüme	+	
	Ovidukt (kuşlarda)	Ovalbumin Sentezi	+	
Testosteron	Vesicula seminalis, prostat, böbrekler	Büyüme	+	+
Projesteron	Ovidukt	Ovalbumin sentezi	+	
Kortizol	Karaciğer	Çeşitli enzimlerin indüksiyonu, glukoneojenez	+	
Büyüme hormon	Çeşitli organ ve dokular	Büyüme	+	+
Tiroksin	Bütün dokular	Oksidasyonun hızlanması, büyüme	+	
Eritropoietin	Kemik iliği	Hemoglobin sentezi	+	

Protein sentezi üzerindeki hormon etkisinin çekirdek düzeyinde mi, yoksa doğrudan doğruya ribozomlar düzeyinde mi olduğu daktinomisin ve puromisin adlı test maddelerini kullanmak suretiyle ortaya konabilir. Daktinomisin transkripsiyon olayını bozan bir antibiyotiktir. Bu maddenin ortamda bulunması, hormonun protein sentezi üzerindeki artırıcı etkisini inhibe ediyorsa, etkinin çekirdekte transkripsiyon olayı üzerinde olduğu sonucuna varılır. Etki daktinomisin ile inhibe edilmiyor, fakat puromisin ile inhibe ediliyorsa, bu durum, hormonun yaptığı sentez artmasının ribozom düzeyinde olduğunu gösterir.

2. RESEPTÖRLERİN DAĞILIMI

Hormon reseptörünün hücreler arasında dağılımı o hormonun vücuttaki **etkisinin yaygınlık derecesi**ni belirler. Belirli bir hormonun reseptörleri genellikle kısıtlı sayıda hücre türünde bulunur. Fakat tiroid hormonlarının ve glukokortikoidlerin reseptörleri hemen hemen bütün hücre türlerinde yerleşmişlerdir; böylece bu hormonlar vücutta yaygın olarak etki oluştururlar.

Bazı hormonların etkilediği hücre türünün eskiden daha kısıtlı sayıda olduğuna inanılırdı; son zamanlarda yapılan incelemeler, birçok hormonun eskiden bilinen hücre türlerinden daha fazla türdeki hücrelerde reseptörünün ve dolayısıyla etkinliğinin bulunduğunu ortaya koymuştur.

Örneğin eskiden glukagonun sadece karaciğer hücresini etkilediği ve glikojen yıkımını artırdığı sanılırdı, şimdi bu hormonun yağ hücrelerinde lipolizi ve pankreas beta-hücrelerinde insülin salıverilmesini inhibe ettiği ve ayrıca karaciğer hücresinde ilave etkilerinin bulunduğu (amino asid uptake'ini artırma gibi) saptanmıştır.

Benzer şekilde eskiden TSH'nin tiroidde sadece asiner hücreleri etkilediğine inanılırdı; bugün TSH reseptörlerinin tiroidin stromasındeki damar ve bağ dokusu hücrelerinde de bulunduğuna ilişkin kanıtlar elde edilmiş ve bu hücreler üzerindeki belirgin etkileri ortaya konulmuştur. İnsülin ve ACTH için de benzer durumlar sözkonusudur.

3. RESEPTÖRLERİN İKİNCİL FONKSİYONLARI

Reseptörlerin hormon etkisinin oluşmasındaki temel fonksiyonlarına ilave olarak ikincil bazı fonksiyonları da vardır:

(i) Hücre yüzeyindeki reseptörler **hormon rezervuarı** görevi yapabilirler ve kandaki hormon düzeyi düşünce hormonu salıvererek kandaki hormon düzeyini artırabilirler. Peptid hormonların plazma proetinlerine bağlanmamaları nedeniyle plazmada rezervuarları bulunmadığı için; sözkonusu olay, onların kan düzeyinin düzenlenmesi yönünden özel önem kazanır.

(ii) Reseptöre yapışan **hormonun parçalanması** kolaylaşabilir. Şöyle ki reseptör-hormon kompleksi sitoplazma içine girer, bu olaya **internalizasyon** denilir. Hücre içide hormon lizozomal enzimler tarafından parçala-

nır. Bu olay bazı hormonların inaktivasyonunda önemli bir mekanizmayı oluşturur; örneğin insülin'in %70 oranında bu şekilde yıkıldığı saptanmıştır. Glikoprotein yapısındaki hormonlar, zincirin bir ucundaki sialik asid rezidüsünü kaybettikten sonra, kendi reseptörlerine daha fazla bağlanırlar ve internalizasyonları artar; sonuçta hücre içinde inaktive edilirler. Desialo türevi'nin karaciğer hücrelerine girişi de kolaylaşır.

4. ÇAPRAZ-REAKSİYONLAR

Hormonlar kendilerine özgü reseptörlere karşı olduğu kadar yüksek olmamakla beraber, diğer hormonların reseptörlerine de afinite gösterirler ve onları da aktive edebilirler. Bu olay hormon salgılanmasının aşırı derecede olduğu hipersekresyon hallerinde görülür ve **spesifisite taşması (spillover) veya çapraz-reaksiyon** diye adlandırılır. Taşma olayında genellikle bir hormon, yapıca kendisine benzeyen diğer bir hormonun reseptörünü etkiler. Bu olay hormonlar veya hormonomimetik maddeler ilaç olarak yüksek dozda verildiklerinde de ortaya çıkar. Sözkonusu olayın başlıca örnekleri şunlardır:

(i) **Diyabetli gebeler**in fötuslarında insülin'in aşırı salgılanması nedeniyle, bu hormon, "insülin-benzeri büyüme faktörleri" (İGF) reseptörlerini aktive eder; sonuç olarak fötusun iskeleti aşırı gelişir ve ve bebek, vücut ağırlığı artmış olarak ("tosuncuk") doğar.

(ii) **Akromegali**de aşırı derecede salgılanan büyüme hormonu, prolaktin reseptörlerini de aktive eder; galaktore, amenore ve kısırlık oluşur.

(iii) **Addison** hastalığında aşırı derecede salgılanan ACTH, α-MSH reseptörlerini aktive ederek ciltte hiperpigmentasyona neden olur.

(iv) **Glukokortikoidlerin** aşırı derecede salgılandığı durumlarda aldosteron reseptörleri de aktive edilir ve hipertansiyon gelişir.

(v) **Koryokarsinoma** olgularında fazla salgılanan plasental (koryonik) gonadotropin veya bir variyantının tiroidde TSH reseptörlerini aktive ettiği ve bazı hastalarda guvatra ve hipertiroidizme neden olabildiği görülmüştür; ancak ötiroid bir hastada insan koryonik gonadotropin preparatının injeksiyonu tiroidde fazla bir stimülasyona neden olmamıştır; bu iki hormon arasında yakın bir yapı benzerliği vardır.

(vi) Aşırı salgılanan **TSH,** gonadlarda, gonadotropin reseptörlerini aktive edebilir. **Androjenler,** estrojen reseptörlerini aktive edebilirler ve aşırı miktarlarda salgılandıklarında veya uygulandıklarında estrojen-benzeri etkinlik oluşturabilirler.

(vii) Hiperinsülinemik, insüline rezistan diyabetli kadınlarda **hiperandrojenizm** nisbeten sık görülür. Bu durum, yüksek konsantrasyondaki insülin'in overlerdeki, tip I insülin- benzeri büyüme faktörü (İGF I) reseptörlerini aktive ederek orada androjen üretimini stimüle etmesine bağlıdır. Diyabetsiz, şişman kadınlarda da aynı durum ortaya çıkabilir.

5. HORMON SALGILANMASININ AŞIRILIĞI VEYA EKSİKLİĞİ DURUMLARINDA HEDEF HÜCRE RESEPTÖRLERİNDEKİ DEĞİŞMELER

Uzun süren aşırı hormon salgılanması sırasında hedef hücrelerin aşırı aktivasyonu, reseptör mekanizmanın ve bazen post-reseptör olayların duyarlığının azalmasına (**desensitizasyona**) yol açar. Duyarlık azalmasının başlıca **üç şekilde** olduğu β-adrenoseptörler üzerinde yapılan incelemelerle gösterilmiştir: **(i) Kenetsizlenme:** Agoniste birkaç dakika veya daha uzun bir süre maruz kalma sonucu reseptörün yapısında değişme olur ve G proteini ile kenetlenme yeteneği azalır. Beta-reseptörlerin bu mekanizma ile desensitizasyonunda, reseptör proteininin, **protein kinaz A** ve **β-adrenerik reseptör kinaz** (**β-ARK**) ile fosforile edilmesinin rol oynadığı gösterilmiştir. Protein kinaz A, düşük (nanomolar) konsantrasyondaki agonislere karşı bile desensitizasyon gelişmesini sağladığı halde, β-ARK ancak yüksek konsantrasyondaki agonistlere karşı desensitizasyon gelişmesinde rol oynar. **(ii) Sekestrasyon:** Reseptörlerin agonist molekülleri tarafından aktivasyonu onların membranda birbirleriyle birleşmelerine ve sinyal transdükleme etkinliklerinin azalmasına neden olur. Sekestrasyon, bundan önceki olay gibi, hızlı (birkaç dakika içinde) desensitizasyon oluşmasına yol açar; mekanizması belli değildir; fakat oluşmasında reseptör fosforilasyonunun rol oynamadığı bilinmektedir. Desensitizasyondaki rölü ikincil önemdedir. Bu şekildeki desensitizasyon **konkanavalin A ile önlenir. (iii) Reseptör sıklığının (sayısının) azalması (down-regulation):** Diğer mekanizmalara göre yavaş gelişir (birkaç dakikadan birkaç saate kadar). Oluşmasında reseptörün hücre içine kaydırılması (internalizasyon), reseptör yıkımı ve reseptör sentezinin azaltılması gibi olaylar rol oynar. Bu olaylara protein kinaz A veya diğer bazı kinazlarla reseptörün fosforile edilmesi ve reseptör sentezine aracılık eden mRNA'ların stabilitesinin azaltılması katkıda bulunulabilir. İnternalizasyon olayının başlangıcında membrandaki hormon-reseptör kompleksleri hücre yüzeyindeki **kaplanmış çukurlara** (coated pits) toplanırlar, kaplanma **klatrin** adı verilen bir protein ile olur. Kaplanmış çukurlar, kolayca, **kaplanmış veziküller** haline geçerek sitoplazmaya aktarılırlar. Böylece, hormon reseptörleri hücre yüzeyinden hücre içine çekilmiş olur. Hücre içine giren reseptör molekülleri orada bir süre değişmeden kalabilirler **(kriptik reseptörler)** ve duruma göre membrana geri dönebilirler **(recycling)**; kısmen de lizozomal enzimler tarafından yıkılırlar. İnsülinoma olgularında veya deney hayvanlarına giderek artan dozda insülin injekte edildiğinde, insüline duyarlı hücrelerin

insülin reseptörü sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı olay diğer hormonların vücudda aşırı düzeyde bulunması durumunda da gözlenmiştir. Fakat hiperprolaktinemi, prolaktin reseptörlerinde azalma yerine artma yapabilir.

Aşırı konsantrasyonda hormona maruz kalma, reseptörde afinite azalmasına da neden olabilir. Bunun özel bir şekli **negatif kooperativite** sonucu afinite ve duyarlık azalmasıdır. Bu olay insülinle gösterilmiştir; hücredeki insülin reseptörleri insülinle giderek artan bir oranda doyurulduğunda serbest kalan reseptörlerin insüline afinitesi azalır.

Hipotalamustan salgılanan GnRH, aralıklı (pulsatil) şekilde salgılanır ve ön hipofizin gonadotrof hücrelerini intermitent olarak aktive eder. Eğer bu hormon ilaç olarak devamlı i.v. infüzyonla uygulanırsa veya uzun etkili GnRH analogları injekte edilirse, doz yüksek olsa bile gonadotrof hücrelere etki yapamadıktan başka, doğal olarak salgılanan GnRH'nin etkisi de ortadan kaldırılır.

Desensitizasyonun **homolog ve heterolog desensitizasyon** denilen 2 şekli ayırt edilir. Homolog olan şekil tek bir reseptör türüne etki yapan hormona ve o hormonun benzeri agonistlere karşı gelişir (bak. 10. Konu).

Öte yandan uzun süren hormon eksikliği durumlarında, hedef hücrelerdeki reseptör sayısı genellikle artar **("upregulation").** Böylece hücrenin hormona duyarlığı artırılır. Bu olay bir adaptasyon mekanizması olarak kabul edilebilir. Uzun süren açlıkta olduğu gibi insanda insülin düzeyi uzun süre düşük kaldığında veya deney hayvanlarına streptozotosin verilerek pankreas beta-hücreleri yıkıldığında, hedef hücrelerde insülin reseptörü sayısı artar. Ancak ketoasidoz geliştiğinde reseptör sayısında azalma başlar. Juvenil tip diyabette (tip I diyabette) insülin salgılanması çok azalmıştır; insülin hedef hücrelerindeki insülin reseptörleri sayıca değişmezler veya artarlar.

Hipofizektomi yapıldığında adrenal korteksinde ACTH'ye duyarlık önce artar; fakat sonra azalır ve belirli bir dozdaki ACTH'nin yaptığı steroidojenez düşük bulunur. ACTH tedavisi ile bu durum normale döndürülebilir.

6. HÜCRE RESEPTÖRLERİNİN ENDOKRİN HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Bazı endokrin hastalıklar veya bu hastalıklar sırasında ortaya çıkan belirli patolojik olaylar, hedef hücrelerdeki hormon reseptörlerinin bozulmasına, yıkılmasına, reseptör yapımının azalmasına veya reseptör proteininin yol açtığı immünolojik bozukluğa bağlıdır. Bunların örnekleri aşağıda belirtilmiştir.

Hormona rezistans: Hormona rezistans klinik bir deyimdir. Bazı durumlarda yukarıda açıklanan desensitizasyon olayına ve bazen de reseptör yapımının genetik bozukluğuna veya anti-reseptör antikorlara ya da G proteini yapımındaki bozukluğa bağlıdır.

Hormona rezistansın en sık görülen ve en etraflı şekilde incelenen bir örneği insülin rezistansıdır. Aşağıdaki durumlarda, hedef hücrelerdeki insülin reseptörlerinin sayısının azalması nedeniyle **insüline rezistans** vardır ve plazma insülin düzeyinin normal veya yüksek olmasına rağmen diyabet veya diyabet-benzeri bir durum gelişir: i) **Obezite:** Bu durumda insüline karşı orta derecede bir rezistans hali vardır ve glukoza karşı dayanç azalmıştır. Hasta düşük kalorili diyetle kilo kaybederse insülin düzeyi düşer; reseptör sayısı artar ve rezistans geçer. ii) **Tip II diyabet, akromegali ve aşırı glukokortikoid hormon salgılanması:** Bu durumlarda da insüline karşı orta derecede bir rezistans gelişir. iii) **Acanthosis nigricans'ın eşlik ettiği nadir bir diyabet türü olan tip A ve tip C insülin rezistansı ve lipoatrofik diyabet:** Bu durumlarda da insülin reseptörlerinin sayısı azalmıştır; insüline karşı ileri derecede rezistans vardır.

Buna karşılık **anoreksia nervosa** olgularında hedef hücrelerde insülin reseptörlerinin sayısında artma vardır ve plazma insülin düzeyi düşüktür. İnjekte edilen insüline karşı aşırı duyarlık vardır.

Herediter androjen rezistansı sendromlarının **testikül feminizasyon** denilen en ağır tipinde, hedef hücrelerde androjenlerin reseptörleri embriyoner yaşamın başında beri yoktur veya sayıları çok azalmıştır; bazı olgularda sadece reseptör afinitesinde azalma saptanmıştır. Androjen rezistansının iki ana tipinden ikincisi, androjen reseptörü ile ilişkili değildir; bu tip, ürojenital kanaldaki hedef hücrelerde testosteronun daha aktif şekli olan 5-dihidrotestosteron'a dönüşümünü sağlayan 5 α-redüktaz enziminin eksikliğine bağlıdır. **Psödohipoparatiroidizm**'de PTH'nin hedef hücrelerinde PTH reseptörleri azalmış veya stimülatör G proteininin, yapısı bozulmuştur.

Herediter bir hastalık olan **D vitaminine bağımlı raşitizmin tip II şekli**nde 1,25-$(OH)_2$ D vitamini reseptörleri yetersizdir veya postreseptör düzeyde bozukluk vardır; kalsiyum dengesi doğuştan beri bozulmuştur ve D vitamininin yüksek dozları bile yeterince etkili olmazlar. Bu hastalığın tip I şeklinde ise D vitamininin doğal şekline rezistans vardır; fakat kalsitriol yani 1,25-$(OH)_2$ D_3 vitamininin fizyolojik dozlarına hasta cevap verir. Tip I'de reseptör düzeyinde bir bozukluk yoktur, fakat böbrekteki 1 α-hidroksilazın biyosentezi bozulduğundan besinle alınan veya vücutta oluşan prekürsör D vitami-

ni etkin şekli olan 1,25-$(OH)_2$ D vitaminine dönüşemez.

Hormon reseptörlerine karşı (anti-reseptör) antikor gelişmesine bağlı endokrin hastalıklar: Bazı endokrin hastalıklarda, hormon reseptörlerine karşı antikor gelişmesi ve reseptörlerin bu antikorlar tarafından kapatılması nedeniyle nisbi hormon yetersizliği oluşur. Bazı durumlarda ise antikorlar, reseptörleri hormon gibi aktive ederler ve aşırı hormon salgılanmasına benzeyen bir durum oluştururlar.

Anti-reseptör antikor oluşması sonucu endokrin bozukluk tablosunun ortaya çıkmasına yol açan hastalıkların başlıca örnekleri şunlardır: (i) **Acanthosis nigricans'ın ve/veya ataxia telengiectasia'nın eşlik ettiği insüline aşırı rezistan olan nadir diabet şekilleri (tip B rezistans):** Bu durumlarda vücutta insülin reseptörlerine karşı antikor oluşur. Bu antikorlar insülin reseptörlerine bağlanırlar; insülin'in bağlanmasını engellerler ve desensitizasyon yaparlar. Antikorlar nadir olarak insülin reseptörlerini inhibe değil, aktive ederler ve tablo tersine çevrilerek hipoglisemi nöbetine neden olabilirler. (ii) **Graves-Basedow hastalığı:** Hipertiroidizmin en sık görülen şeklidir; tiroid bezindeki **TSH reseptörlerine karşı antikor** oluşmuştur. Bu antikorlar TSH'nin reseptöre etki yapmasını engellerler, fakat kendileri TSH gibi reseptörü aktive ederek hipertiroidizme neden olurlar. Tiroid stimüle eden globulinler veya tirotropin bağlanma inhibitörü immunoglobulinler adı verilen bu antikorların, LATS (long-acting thyroid stimulator) diye adlandırılan endojen madde ile eşdeğer oldukları sanılmaktadır. Buna karşılık, tirotropin bağlanma ihibitörü immunoglobulinler, **guvatrsız (atrofik) otoimmun tiroidit** olgularında, TSH'nin tiroid folikül hücrelerindeki reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek onun tiroid hormonu salgılanmasını stimüle etmesini engellerler.

Anti-reseptör antikor oluşmasına bağlı endokrin bozuklukların nörolojideki benzeri myasthenia gravistir (bak. 71. Konu).

VI. HORMON: HORMON ETKİLEŞMELERİ

Bir hormon diğerinin biyosentezini, metabolizmasını, transportunu, salıverilmesini ve reseptörünün özelliğini etkileyerek, onun etkinliğini azaltabilir veya çoğaltabilir.

Sentez üzerinden olan etkileşmelerin örneklerinden biri adrenal bezinde korteksten medullaya yüksek konsantrasyonda gelen kortizol'un FNMT enzimini (bak. s. 2120) indüklemesi ve adrenalin sentezini artırmasıdır. Diğer bir örnek PTH'nin; D vitamininin aktif şekli olan 1,25-$(OH)_2$ D vitaminine dönüşümünü artırmasıdır.

Hormon, diğer bir hormonun reseptörünün sentezini ve hedef hücrelerdeki sayısını artırarak, ona duyarlığı artırabilir ve hücreyi ikinci hormonun etkisine hazırlayabilir (**"priming"** olayı). Bunun **örnekleri** şunlardır: (i) Estrojenler myometriyum ve endometriyumda projesteron reseptörlerinin sayısını artırırlar, (ii) FSH, testisteki Sertoli hücrelerinde ve epididimisin epitel hücrelerinde, androjen reseptörlerinin sayısını ve Leydig hücrelerinde LH reseptörlerinin sayısını artırır. Kadınlarda FSH ve estrojenler, Graaf foliküllerinde LH reseptörü sayısında artma yaparlar, (iii) Tiroid hormonları kalpte β-adrenerjik reseptörlerin sayısını artırırlar ve (iv) Estrojenler uterus düz kaslarına oksitosin bağlanmasını artırırlar; bu, reseptör sayısındaki artmadan ziyade reseptörün afinitesinin artırılmasına bağlı olabilir. Estradiol sıçanda hipotalamus ventromedyal nukleuslarında oksitosin reseptörlerinin sentezini artırır. Onun ardından projesteron verilirse sentez daha da artar. (v) Öte yandan, insülin'in hedef hücrelerinde glukokortikoidler ve büyüme hormonu, insülin reseptörlerinin sayısını ve bu hormona duyarlığını azaltırlar.

Bir hormonun diğer bir hormonla metabolizma düzeyinde etkileşmesinin örneği, tiroid hormonlarının kortizol ve testosteron'un karaciğer hücrelerindeki inaktivasyonlarını artırmasıdır.

Çeşitli hormonların, plazmada hormon bağlayıcı protein düzeyini değiştirmek suretiyle, taşınma düzeyindeki etkileşmelerine, fakat bu tür etkileşmenin hormon etkinliğini değiştirme yönünden genellikle önemli olmadığına s. 1238'de değinilmiştir.

Bir hormon diğer bir hormonu sentez eden endokrin hücreyi etkileyerek, o hormonun salgılanma hızını da değiştirebilir. Örneğin pankreas beta-hücrelerinde insülin salgılanması, glukagon tarafından artırılır; fakat somatostatin, α- mimetik etkili katekolaminler ve prostaglandin tarafından azaltılır.

Hormonlar arasındaki **fizyolojik antagonizma** esasına dayanan dengenin değişmesi, endokrin bozukluklara yol açabilir. Bunun örneği, glukokortikoidler ve büyüme hormonu gibi **"diyabetojenik"** nitelikteki hormonların eksikliğinde insülin'e karşı aşırı duyarlık ve hipoglisemi oluşmasıdır.

Yukarıda belirtilen etkileşmeler sadece vücutta salgılanan hormonlar arasında değil, fakat ilaç olarak verilen hormonlar veya hormonomimetik ilaçlarla doğal olarak salgılanan hormonlar arasında da meydana gelir.

VII. ENDOKRİN BOZUKLUKLAR

Endokrin bez ve onun salgıladığı hormonun etkinliği ile ilgili hastalıkların, eskiden sadece bezin bozukluğuna veya başka bir deyişle bezin **subnormal ya da aşırı hormon salgılamasına** bağlı olduğu sanılırdı. Gerçekte,

endokrin hastalıkların çoğu zıt yönlü olan bu iki değişmeye dayanır. Ancak, hormon kimyası, hormon biyosentezi, hormon biyosentezinin genetik kontrolu ve radyoligand bağlama yöntemi ile reseptör incelenmesi gibi alanlarda son 20-30 yılda meydana gelen gelişmeler diğer tür bozuklukların da endokrin patolojide rol oynadığını göstermiştir, bunların çoğu herediter bozukluklardır. Bunlar Kitabın 6. Baskı 3. Cildinde açıklanmışlardır (bak. s. 2485-88).

VIII. HORMONLARIN KULLANILIŞI, HORMONOMİMETİK MADDELER VE ENDOKRİN FONKSİYONLARI ETKİLEYEN DİĞER MADDELER

Hormonların en önemli kullanılış yeri, endokrin bezin hipofonksiyonuna bağlı klinik durumların düzeltilmesidir. Bu tedavi yaklaşımına **yerine koyma** (replacement) denilir. Bazı hormonlar (glukokortikoid hormonlar ve glukagon gibi), endokrin bez hipofonksiyonu olmayan kimselerde, özel **fizyolojik** veya **farmakolojik** (suprafizyolojik) etkilerinden yararlanmak için çeşitli hastalıklara karşı kullanılırlar.

Hormonlar endokrin bezlerin, hipotalamusun ve/veya ön hipofizin fonksiyonunu etkilediklerinden, bu yapıların hastalıklarında **teşhis testi aracı** olarak da kullanılabilirler.

İlaç olarak hormonlar gibi kullanılan, onlara yapıca az veya çok benzeyen, fakat vücutta doğal olarak bulunmayan ilaçlara **hormonomimetik ilaçlar** adı verilir (örneğin estrojenik etkili stilben türevleri ve glukokortikoid etkili sentetik steroidler gibi). Bunlardan bazıları, moleküllerinde sadece, hormonun istenilen etkiden sorumlu olan grubunu içerirler, fakat yan tesirlerden sorumlu olan grubunu içermezler. Bu özelliğe sahip hormonomimetik ilaçlar, hormonlara göre terapötik üstünlüğe sahiptirler.

Endokrin hastalıklarda kullanılan diğer bir ilaç gurubu **hormon sentezini inhibe eden ilaçlar**dır. Hormon türlerinin sentezini inhibe edebilen ilaçların sayısı giderek artmaktadır (tiroksin sentezini inhibe eden antitiroid ilaçlar, adrenal korteks hormonlarının sentezini inhibe eden metirapon ve aminoglutetimid, estradiol sentezini inhibe eden **aromataz inhibitörleri** ve dihidrotestosteron sentezini inhibe eden **5α-redüktaz inhibitörleri** gibi). Sentez inhibitörleri, endokrin hiperfonksiyon, bezlerin hiperplazi ve tümörleri gibi durumların tedavisinde kullanılabildikleri gibi endokrin bozukluklarda teşhis testi aracı olarak da kullanılabilirler.

Son zamanlarda hormon reseptörlerini bloke eden **hormon antagonisti ilaçlar** da çıkarılmıştır; bunlara örnek, estrojen antagonisti olan tamoksifen ve klomifen, testosteron antagonisti olan siproteron ve flutamid ve projesteron antagonisti mifepriston (RU 486) dır.

İlaç olarak kullanılan hormonlar veya onların doğal etkin metabolitleri, ya endokrin bezlerden ekstraksiyon ve sonra saflaştırma suretiyle ya da sentez suretiyle elde edilirler. Ekstraksiyonla hormon elde etmek için genellikle kasaplık hayvanların endokrin bezleri ya da hayvan veya insanların idrarı, ham madde olarak kullanılır. Sentez suretiyle bazı steroid hormonların elde edilmesinde hammadde olarak bitkilerden sağlanan steroidlerden yararlanılır. Son zamanlarda recombinant DNA tekniği ile insan insülini, insan büyüme hormonu, eritropoietini, gonadotropinleri ve koloni stimüle edici faktörleri yapılmış ve pazarlanmıştır.

77. Konu
İNSÜLİN, ORAL VE DİĞER ANTİDİYABETİK İLAÇLAR VE GLUKAGON

Alper Gürlek ve S. Oğuz Kayaalp

Yakıt Metabolizmasının Özellikleri ve İnsülin ile Glukagonun Onun Düzenlenmesindeki Yeri • I. İnsülin • Pankreastan İnsülin Salıverilmesi • İnsülin Salıverilmesinin Düzenlenmesi • İnsülin Reseptörü, Sinyal Transdükleme Mekanizmaları ve Diğer Post-reseptör Olaylar • İnsülinin Etkileri • İnsülin Türleri, İnsülin Müstahzarları ve Uygulanması • İnsülin Tedavisinin Yan Tesirleri • İnsüline Rezistans • Şafak Fenomeni • II. Oral Antidiyabetik İlaçlar • I. Sülfonilüre Türevi İlaçlar • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri ve Glisemiyi Düşürücü Etki Mekanizması • İlaçlar • Kullanılışları • Yan Tesirleri • 2. Sülfonilüre benzerleri • Repaglinid • 3. Biguanid Bileşikleri • Metformin • 4. İnsüline duyarlaştırıcılar (Glitazonlar) • IV. Diğer Antidiyabetik İlaçlar • Glikozidaz inhibitörleri • Guar sakızı • Aldoz redüktaz inhibitörleri • İnsülin ve Oral Antidiyabetik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Diabetes Mellitus Hakkında Genel Bilgi • Diyabette Tedavi İlkeleri ve Uygulama Esasları • Yapay tadlandırıcılar • Diyabetin Kronik Komplikasyonları ve Gliseminin Kontrolunun Onları Önleme Bakımından Değeri • Diyabetle İlişkili Başlıca Acil Durumların Tedavisi • Diyabetle İlişkili Başlıca Kronik Komplikasyonların Tedavisi • III. Glukagon • Diğer Antihipoglisemik İlaçlar • Müstahzar Örnekleri •

Yakıt Metabolizmasının Özellikleri ve İnsülin ile Glukagonun Onun Düzenlenmesindeki Yeri

Hayvansal organizmalarda hücrelerin yakıt metabolizmasının ve enerji üretiminin yeterli düzeyde sürdürülmesi, bu olaylar için gereken oksijen kadar önemlidir. İnsülin ve glukagonun en önemli fonksiyonları ilkinin yeme sırasında, ikincinin ise açlık sırasında yakıt metabolizmasını, hücre içinde ve dışında yakıt homeostazını sağlayacak şekilde düzenlemektedir.

Besin içinde alınan ve besin öğelerinin sindiriminden sonra absorbe edilen glukoz (ve ona dönüşebilen fruktoz ve galaktoz), serbest yağ asidleri, ve amino asidler gibi substratlar (yakıtlar) oksijen eşliğinde doğrudan doğruya veya indirekt bir biçimde su ve karbondiokside oksidlenerek enerji üretiminde (ATP oluşturulmasında) kullanılırlar. Sözkonusu olaya **yakıt metabolizması** (fuel metabolism) adı verilir.

Yukarıdaki yakıtlardan birçok doku çeşidi için tercih edilen ve normal durumda **ilk sırada kullanılan yakıt türü glukozdur**. Santral sinir sisteminin kullandığı ana yakıt da plazmadaki glukozdur; bu sistem glukoz sentez edemez, ve ancak birkaç dakikalık gereksinimine yetecek miktarda glukoz depo edebilir. Bu nedenle plazma glukoz düzeyinin belirli bir eşik değerin üstünde sürdürülmesi, yaşamsal bir öneme sahiptir. Bundan dolayı, kısa süren bir hipoglisemi bile beyinde önemli bir fonksiyon bozukluğu yapar ve ağır bir hipoglisemi beyin ölümüne bağlı ölüme neden olur. Hiperglisemi de, genellikle uzun bir süre içinde birçok organın fonksiyonunu bozar ve yaşam için hipoglisemi kadar kritik değildir. Bu nedenlerle plazma glukoz düzeyinin dar bir aralıkta (70-150 mg/dL veya 3.9-8.3 mmol/L aralığında) sürdürülmesi gerekir. Vücutta ekstraselüler glukoz düzeyini baskılayan ve hipoglisemi yapabilen, esas olarak **tek bir hormon** (yani insülin) bulunduğu halde, ona zıt yönde etki yapan ve plazma glukoz düzeyinin hipoglisemi oluşturacak kadar düşmesini engelleyen ve **zıt-düzenleyici ("counter regulatory")** diye nitelendirilen **bir çok hormon** vardır (önem sıralarına göre, glukagon, adrenalin, kortizol ve büyüme hormonu). Bu zıt-düzenleyiciler arasında fonksiyonel binişiklik vardır yani etkileri çakışır ve birinin eksikliğinde diğeri onun glisemi üzerindeki etkinliğini üstlenebilir.

Yakıt metabolizmasının iki fazı: Yakıt metabolizması gün içinde ikl farklı kalıba veya faza uyan ve birbirini izleyen değişmeler gösterir:

i) Fazlardan biri **anabolik fazdır;** bu, yemek yenilmesiyle başlar ve yemeğin miktarına göre genellikle 4-6 saat sürer. Bu sırada esas olarak barsaktan gelen eksojen yakıtlar enerji üretimi için kullanılır ve kalori alımı kalori gereksiniminin üstünde olduğu için eksojen yakıtların fazlası depo edilir. Böylece karaciğerde ve çizgili kasta glikojen sentezi olur. Ayrıca karaciğerde ve yağ dokusu hücrelerinde (adipositlerde) yağ asidi ve trigliserid sentezi stimüle edilir; çeşitli hücre türlerinde protein sentezi artar. Anabolik fazda yakıt akışı barsaklardan depolanma ve kullanma yerlerine doğrudur. İnsülin esas olarak anabolik fazdaki olayları düzenleyen tek hormondur. Bu faz esnasında katabolik olaylar inhibe edilir; plazmada yağ asidlerinin, keton cisimlerinin (asetoasetik asid ve β- hidroksibutirik asid) ve gliserolun düzeyi düşer.

ii) Yakıt metabolizmasının fazlarından diğeri **katabolik fazdır**. Son yemekten 4-6 saat sonra başlar ve ertesi yemeğe kadar sürer. Bu süre içinde yakıt olarak yukardakilerin aynı, fakat endojen kaynaklardan gelen substratlar kullanılır. Bunun için karaciğer ve çizgili kasta glikojenoliz ve yağ dokusunda lipoliz stimüle edilir; karaciğerden kaybolan glukozu yerine koymak için daha sonra, önce karaciğerde ve sonra böbreklerde glukoneojenez artırılır; böylece amino asidler, laktat, piruvat ve gliserol gibi substratlar bir dizi enzimatik reaksiyonla glukoza dönüştürülür. **Glukoneojenezin artırılmasına, glikolizin inhibisyonu eşlik eder.** Karaciğerin glikojenolizle veya glikoneojenezle glukoz oluşturma ve plazma glukoz düzeyini normal sınırlarda sürdürme kapasitesi kısıtlıdır. Katabolik fazda hücreler kısa bir süre içinde **"lipid rejimi"** ne geçerler; bu durum, sözü edilen kısıtlılığın beyinin yakıt gereksinimi üzerindeki kötü sonuçlarını önler. Şöyle ki; artan lipoliz sonucu kanda düzeyi artan uzun zincirli yağ asidleri hücreler tarafından oksidlenerek enerji sağlamak üzere kullanılırlar. Ayrıca yağ dokusundan mobilize edilen serbest yağ asidlerinin 1/4-1/3 kadarı karaciğer hücreleri tarafından alınır ve keton cisimlerine dönüştürülüp dolaşıma salıverilirler **(ketojenez). Ketojenez** katabolik faza özgü olayların bir diğeridir. SSS'deki nöronlar uzun zincirli yağ asidlerini yakıt olarak kullanamadıkları halde keton cisimlerini kullanabilirler; uzun süren açlık hallerinde glisemi, normal şartlarda bilinç kaybı ve konvülsiyon yapacak kadar fazla düşmüş olduğu halde, keton cisimleri sayesinde beyinin yakıt metabolizması normal düzeyde sürdürülür.

Karaciğerdeki glikojenin, plazma glukoz düzeyini sürdürmeye direkt katkısı vardır; çizgili kastakinin böyle bir katkısı yoktur. Erişkinde, kanda dolaşan glukoz'a mobilize edilebilen karaciğerdeki glikojen miktarı ortalama 70 g (389 mmol) kadardır; bu değer 24 g (135 mmol) ile 130 g (722 mmol) arasında değişir. Normal cüsseli bir erişkinde karaciğerdeki bu miktar glikojen ve ekstraselüler sıvı ile bazı dokulardaki hücrelerde tutulan 15-20 g'lık **serbest glukoz havuzu,** postabsorptif tekleyebilir. Glukoneojenezin de katkısı nedeniyle endojen glukoz üretiminin glisemiyi normal düzeyde sürdürme süresi daha uzar. **Postabsorptif durum**da hepatik glukoz üretiminin yaklaşık 3/4'ü hepatik glikojenolizle ve 1/4'ü glukoneojenezle sağlanır. Glikojenolizi esas olarak glukagon sağlar, onun eksikliğinde adrenalin bu işi yapar. Postabsorptif durumda sözkonusu destekleme nedeniyle vücutta glukoz üretiminin hızı, tüketim hızına eşittir. Bu hız, ortalama 2.2 mg (12 mmol)/kg/dak'tır; bu değer 1.8 mg (10 mmol) ve 2.6 mg (14 mmol) / kg/dak arasında değişir. **Tüketimin** % 60'ı beyin tarafından, kalan kısmı esas olarak renal medulla, kanın şekilli elemanları ve daha ufak ölçekte çizgili kas ve yağ dokusu tarafından yapılır. Bu sırada karaciğerde yapılmakta olan glukoneojeneze, çeşitli substratların yaklaşık **katkı oranı,** önem sırasına göre laktat (% 52), başta alanin olmak üzere amino asidler (% 28), gliserol (% 16) ve piruvat (% 4)'tır. Laktatın glukoza dönüşmesi **Cori siklusu** (glukoz-laktat siklusu) ve alanin'in glukoza dönüşmesi **glukoz-alanin siklusu** aracılığı ile olur. Postabsorptif durumda, anabolik olaylar (glikojen sentezi, trigliserid sentezi, protein sentezi) ve glukoz alımını ayarlayabilen çizgili kas ve yağ dokusu gibi yapılara (fakat beyine ve kan şekilli elemanlarına değil) glukoz uptake'i inhibe edilir.

Zıt-düzenleyici (katabolik) hormonlar: Vurgulanması gereken önemli noktalardan biri sözkonusu fazların ve onlara uyan olayların yeme düzenine göre günde birkaç kez birbirini izlemesi ve diğer bir nokta, uzun süren açlık hallerinde katabolik faza ait olayların glikojen yıkımından trigliserid yıkımına (lipid rejimine) kayacak şekilde gelişmesidir. Daha önce denildiği gibi, insülin anabolik fazı düzenleyen tek hormondur; katabolik fazda salgılanması inhibe edilir. Katabolik fazın düzenlenmesinde ise en az beş hormon rol oynar. Katabolik faz olaylarını aktive eden ve insüline zıt tesir gösteren beş hormona yakıt metabolizmasının **zıt-düzenleyici** (counter-regulatory) **hormonları** denilir. Anabolik faz esnasında bu hormonların salgılanması genellikle inhibe edilir.

Zıt düzenleyici hormonların yakıt metabolizmasına katkılarına Kitabın 6. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2493).

I. İnsülin

İnsülin direkt veya indirekt olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen ve glukoz, amino asidler ve lipidler gibi besin olarak alınan maddelerin çoğununun hücreler içinde tutulup depo edilmesini sağlayan ve homeostazına katkıda bulunan antikatabolik ve anabolik hormondur. İlaç olarak tedaviye 1922 yılında girmiştir.

İnsülin'in yapısı ve plazmada bulunuşu

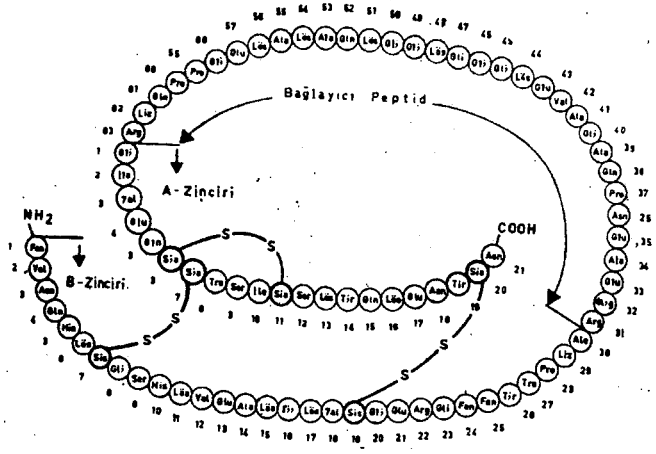
İnsülin polipeptid yapılı ve yaklaşık 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü **iki amino asid zincir**inden oluşur. Kısa olan A zincirinde 21 amino asid, daha uzun olan B zincirinde ise 30 amino asid bulunur. Zincirler birbirine iki disülfür (S-S-) köprüsü ile bağlanmıştır. Bu köprülerin her ikisi de zincirlerdeki sistein rezidüleri arasında yer alır. A zinciri üzerine gene sistein amino asidleri arasında yer alan zincir-içi bir disülfür köprüsü bulunur. İnsan insülini yapıca domuz insülinine çok benzer; aralarındaki tek fark domuz insülininin B zincirinin karboksi ucunda B 30 pozisyonunda treonin yerine alanin rezidüsü içermesidir. Sığır insülini ise bir amino asid rezidüsü bakımından değil, A 8, A 10 ve B 30 pozisyonlarındaki üç amino asid rezidüsü bakımından insan insülininden farklıdır ve bu nedenle insanda, domuz insülininden daha fazla alerjeniktir.

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarında sentez edilir. Pankreasta ekzokrin bezlerin asinusları arasına yayılmış yüzbinlerce Langerhans adacığı bulunur. Bunların toplam kitlesi pankreas kitlesinin yaklaşık % 2-3'üne eşittir. Langerhans adacıklarında en az 4 tip hücre bulunur ve A, B (beta), D ve F hücreleri diye adlandırılır; bu hücreler sırasıyla glukagon, insülin, somatostatin ve pankreatik polipeptid (PP) sentez edip salgılarlar. İnsülin sentez eden beta hücreleri adacık içindeki hücrelerin % 60-80'ini oluşturur.

İnsülin, beta-hücrelerinde ribozomlarda önce **preproinsülin** şeklinde tek zincirli bir peptid olarak sentez edilir. 110 amino asid rezidülü bu prekürsör, pürüzlü endoplazmik retikulum (ER) membranını geçip retikulum lumenine gelince 24 amino asidlik N-ucu sinyal peptidini kaybeder. Meydana gelen **proinsülin** molekülü kıvrılır ve üç S-S (disülfür veya disulfid) köprüsü oluşur. ER'den, proinsülin Golgi aparatına transfer edilir ve orada proteazların etkisi ile, 35 amino asidli **C peptidi** (bağlayıcı-connecting- peptid) segmentini kaybederek insüline dönüşür. Dönüşüm Golgi aparatından kopma sonucu oluşan **insülin depo vezikülleri**nde de devam eder.

C peptidinin kopması insülinin solübilitesini azaltır ve onun Zn^{2+} iyonu ile birlikte heksamerik kristaller halinde çökmesine neden olur; kristallerde 6 molekül insülin yanında iki tane Zn^{2+} bulunur. İnsülin parsiyel ekzositozla hücreden salgılanırken onunla birlikte Zn^{2+} ve ekimolar miktarda C peptidi de salgılanır. Normal durumda salgılanan hormonun % 95'i insülin ve % 5'i proinsülindir.

Bazal durumda (16 saattir aç olan bir kimsede olduğu gibi) plazmada immünoreaktif insülin konsantrasyonu, şişman olmayan normal bir kimsede 5-15 μÜ/ml'dir. Besin alımında, plazma insülin konsantrasyonu 8-10 dakika sonra yükselmeye başlar ve 30-45 dakika içinde doruk düzeye erişir. Bunu plazma glukoz düzeyindeki postprandiyal (yemek-sonrası) hızlı düşme izler ve glisemi 90-120 dakika içinde başlangıçtaki düzeye döner. Plazmada insülinle birlikte daha az miktarda olmak üzere proinsülin ve C peptidi de bulunur. Normal bir kimsede bazal durumda kandaki immünoreaktif insülin'in yaklaşık % 10'u proinsülin'dir. İnsülinomada bu oran % 80'e kadar yükselir. Proinsülin'in etki gücü insülininkinin yaklaşık %



Şekil 77.1. Domuz proinsülini'nin ve insülini'nin kimyasal yapısı.

5'i kadardır; başka bir deyişle proinsülin'in insülin'e eşit etkinlik gösterebilmesi için ortalama 20 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunması gerekir. İnsülinomada C peptid düzeyi de artar; insülin injekte etmek suretiyle yapılan **insülin süpresyon testi**nde plazmada bu peptidin düzeyindeki değişme, endojen insülinin salgılanma hızındaki değişmenin göstergesi olarak kabul edilir. İnsülinomada süpresyon azalmıştır.

Plazmadaki insülin düzeyi radyoimmünoeseyle ölçüldüğü zaman bulunan değere **immünoreaktif insülin** etkinliği (İRİ) denilir. Radyoimmünoesey için kullanılan anti-insülin serumların çoğu proinsülin ile çapraz-reaksiyon gösterdiği için, İRİ değeri insülinle birlikte proinsülin miktarını da verir. Plazmada biyoeseyle ölçülen insülin etkinliğine ise **insülin-benzeri etkinlik** (insulin-like activity, İLA) adı verilir. Bu değer plazmadaki insülin, proinsülin ve biyoesey organında insülin gibi etki yapan insülin-benzeri büyüme faktörleri ve ne olduğu tam olarak bilinmeyen maddelerin toplam miktarını gösterir. Eğer biyoesey ortamına anti-insülin antikor konularak etkinlik ölçülürse, antikor insülin ve proinsülini bağlayarak inaktive ettiğinden, bulunan değer, **non-süpresibl insülin-benzeri etkinlik** (non-suppresible ILA, NSILA) diye adlandırılır. NSILA'nın pankreasla ilgisi yoktur; pankreatektomiden sonra da plazmada vardır. NSILA fraksiyonu biyoesey için kullanılan hedef yapıların dışındaki yapılarda da insülin etkisi gösterir; ayrıca hücre kültürlerinde hücre çoğalmasını ve gelişmesini hızlandırır. Bu fraksiyon içinde ne olduğu anlaşılan iki peptid **insülin-benzeri büyüme faktörü-I ve -II**'dir (insulin-like growth factor; IGF-I ve IGF-II).

IGF'ler, insülin ile birlikte, insülin-benzeri **büyüme faktörleri** denilen **bir peptid ailesi** oluştururlar. IGF -I ve -II'de, insülin molekülünden farklı olarak C peptide eşdeğer, daha kısa bir segment bulunur. Bu iki faktör insülinden farklı olarak metabolik olayların değil, büyümenin düzenlenmesinde rol oynarlar. Şöyle ki birçok dokuda büyüme hormonunun kontrolu altında sentez edilirler ve hormonun periferik dokulardaki etkisine aracılık ederler (özellikle IGF-I). Bunlara somatomedinler adı da verilir (bak. 84. Konu).

İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere **hedef yapılarda yıkılır**. Bu olayda, hedef hücre membranı üzerindeki insülin+reseptör kompleksinin sitoplazmaya reseptör-aracılı endositozla aktarılması (internalizasyon) rol oynar. İnsülinin yıkılması, böylece oluşan endozomlar içinde ve kısmen de insülin lizozomlara transfer edildikten sonra onların içinde olur. İnsülin kapiller endoteli içine reseptör aracılı-endositozla girer ve değişmeden, endotelin diğer yüzünden ekstraselüler sıvıya çıkar (transsitoz). Pankreastan salgılandıktan sonra karaciğerden **ilk geçişinde yaklaşık %50'si** hepatositlerde tutulur ve yıkılır. Ağızdan glukoz alındığı zaman insülin tutulma oranı azalır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorpsiyona uğrar; tubulus hücrelerinde kısmen yıkılır. Ağır böbrek lezyonları insülin yıkımını azaltır. Bu durum, diyabetik nefropati sürecinde hipoglisemi riskinin artmasının en önemli sebebidir. İnsülinin hücre içindeki enzimatik yıkımında birçok enzim rol oynar; bunların en önemlisi bir tiolmetalloproteinaz olan "glutation insülin transhidrojenaz"dır. Bu enzimin etkisi altında A ve B zincirleri arasındaki disülfür köprüleri yıkılır. Birbirinden ayrılan zincirler diğer proteolitik enzimler tarafından parçalanır.

İnsülin plazmada serbest monomer şeklinde bulunur. İlaç olarak i.v. injekte edilen işaretli insülin'in sanal dağılım hacmi yaklaşık olarak ekstraselüler sıvı kompartmanının hacmine eşdeğerdir. Plazma **yarılanma ömrü** yaklaşık 5-6 dakikadır. Anti-insülin antikor oluşmuş olan diyabetli hastalarda bu süre uzar. Karaciğer, çizgili kaslar ve diğer hedef organların hücreleri tarafından internalizasyonla alınıp tutulduğundan insülinin bu hücrelerdeki etkisi plazmadaki yarılanma ömrüne göre çok daha uzun (yaklaşık 3 saat kadar) sürer. Proinsülin proteolitik enzimlerle yıkılmaya daha dayanıklı olduğundan, plazmada yarılanma ömrü daha uzundur (yaklaşık 17 dakika).

Beta hücrelerindeki veziküllerde **insülin ve C peptidi** (az miktarda proinsülinle birlikte) **ekimolar miktarda** bulunurlar ve ekimolar miktarda salgılanırlar. C peptidi 31 amino asidli bir peptiddir ve halen biyolojik bir işlevinin bulunduğu gösterilmemiştir. Karaciğerden geçerken yıkılmaz; böbreklerden itrah suretiyle elimine edilir ve eliminasyon yarılanma ömrü insülininkinin 3-4 katıdır. Sabah açkarnına (bazal salgılanma durumunda) plazmadaki konsantrasyonu 1 nmol/L kadardır. Karaciğerden geçerken parçalanmaması özelliği nedeniyle, beta hücre rezervini tayin etmede kullanılan oldukça duyarlı bir göstergedir.

Biyoeseyi ve uluslararası ünite: İnsülin'in biyoeseyi için *in vivo* ve *in vitro* yöntemler kullanılır. Kullanılan *in vitro* yöntemler, izole sıçan diyafragma kasında veya izole sıçan epididimis yağ dokusunda uygulanır. Ölçülen parametre, insüline-bağımlı etkiler olan glukoz uptake'inin artması, ortamdan glukozun kaybolması veya hücre içinde glukoz metabolizmasının artması (CO_2 oluşumu)'dır. *İn vivo* yöntemde aç bırakılmış tavşanda glisemiyi düşürücü etkiden yararlanılır. İnsülin preparatlarındaki insülin miktarı "uluslararası ünite" olarak belirlenir. Bir ünite, aç bırakılmış 2 kg ağırlığındaki bir tavşanda glisemiyi 120 mg/dl konsantrasyonundan 45 mg/dl'ye düşüren insülin miktarıdır. Biyoesey deneyleri için gerekli karşılaştırma maddesi olarak kullanılan **referans standardı,** sığır ve domuz pankreaslarından hazırlanan saf insülin'in yaklaşık olarak yarı yarıya karışımından ibarettir. Bunun 1 mg'ı 24 uluslararası üniteye eşdeğerdir.

Yukarıda belirtilen *in vitro* yöntemin duyarlığı, *in vivo* yöntemininkine göre daha fazladır; fakat radyoimmünoesey yöntemininkine göre birkaç yüz kere daha düşüktür.

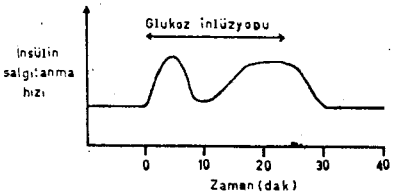
Pankreastan İnsülin Salıverilmesi

İnsülin pankreastaki Langerhans adacıklarının orta kısmında toplanmış bulunan **beta hücreleri**nden, bu hücrelerin çevresindeki kapillerler içine salgılanır. Adacık içindeki diğer hücrelerden A (alfa) hücreleri glukagon, D (delta) hücreleri somatostatin ve F (diğer adıyla PP) hücreleri insanda 36 amino asidli bir polipeptid olan pankreatik polipeptid salgılarlar. Bütün bu maddeler kapillerler içine geçerek hormon etkisi yaptıkları gibi, adacık dokusu içinde çevrelerine yayılarak parakrin (lokal) etki de yapabilirler ve böylece birbirlerinin salıverilmesini azaltırlar veya çoğaltırlar.

Beta hücresi stimülasyonu ile insülin salıverilmesi arasındaki keneti Ca^{2+} sağlar. Siklik AMP'nin ve fosfoinozitid hidrolizi sonucu hücrede oluşan inozitol trifosfatın (IP_3'ün) de bu olayda katkısı vardır. Ca^{2+} hücre içinde kalmodulin ve ona bağımlı bir protein kinaz aracılığı ile, insülin veziküllerinin hücrenin içinden membranın iç yüzüne taşınmalarını ve ekzositoza uğramak üzere oraya yapışmalarını sağlar. sAMP ve IP_3 mitokondriler ve endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesine neden olur. Hücrenin glukozla uyarılmasının, aksiyon potansiyeli oluşmasına neden olduğu ve uyarılmanın şiddeti ile orantılı olarak deşarj frekansının arttığı gösterilmiştir. Adrenalin deşarj frekansını ve insülin salıverilmesini inhibe eder. İnsülin'in az bir kısmının sitoplazmada çözünmek ve oradan dışarı difüze olmak suretiyle dışarıya sızdığı sanılmaktadır.

İnsanda pankreasta depo edilmiş total insülin miktarı yaklaşık 10 mg kadardır. Salgılanma kinetiği açısından, beta hücrelerinde insülinin daha kolay salıverilen ufak bir havuz ve daha zor salıverilen büyük bir havuz halinde bulunduğu ileri sürülmüştür. Pankreasın bazal (aç karna olduğu gibi uyarısız durumda) **salgılama hızı**nın 1 Ü (yaklaşık 40 μg) / saat olduğu kestirilmiştir. Bu miktarın yaklaşık yarısı, insülinin en önemli etki yerlerinden birini oluşturan karaciğerde, portal kan içinde ilk geçiş sırasında tutulur. Dolayısıyla **posthepatik salgılama hızı** yukardaki değerin yarısı kadardır (0.5 Ü/saat). Bazal durumda portal kandaki konsantrasyonu 50-100 mÜ (2-4 ng) / ml, sistemik dolaşımdaki konsantrasyonu 12 mU (0.5 ng)/ ml veya yaklaşık 0.1 nM'dir. Günde pankreastan **salgılanan toplam insülin miktarı** yaklaşık 2 mg (50 Ü) kadardır.

Beta hücrelerinin doğal uyaranı, alınan besinlerdir. Besin öğeleri içinde beta hücrelerinin **en duyarlı olduğu uyaran glukoz**dur. Bu hücrelerin membranı üzerinde **glukoza özgü reseptörler (glukoreseptörler)** bulunur. Ayrıca, glukozun, membranın dış yüzünden iç yüzüne taşınmasını sağlayan **glukoz transportörü 2** (GLUT-2) bulunur. Tip 2 diyabetlilerde beta hücrelerinde GLUT-2 miktarı azalır. Beta hücresi içine giren glukozun yaptığı insülin salgılanması bifaziktir (Şekil 81.2). Glukoreseptörler, kalsiyum kanallarını açarak bu kanallardan hücre içine giren Ca^{2+}'un aracılığı ile glukoza bağlı hızlı insülin salıverilmesini başlatırlar. Salıverilmesinin bu **başlangıç dönemi** kısa surer. Salıverilme hızı bunun ardından azalır; fakat daha sonra hızda uzun süreli bir yükselme olur. Glukozun yaptığı salıverilmenin bu **ikinci dönemi**nde, beta hücrelerinin içine giren glukozdan, **glukokinaz**ın yardımıyla oluşan metabolitler de rol oynarlar. Glukokinaz, beta-hücrelerinin insülin salgılanmasını düzenleyen **anahtar enzim**dir ve **glukoz sensor'u** gibi çalışır. Bu dönemde insülin'in sentez hızı da artmıştır. Başlangıç döneminde, sadece depolanmış insülin salıverildiği halde, ikinci dönemde hem depolanmış, hem de yeni sentez edilmiş insülin salıverilir. Hücrede metabolize edilmeyen D-dezoksiglukoz ve D-mannuloheptoz, glukozun hücre içindeki fosforilasyonunu ve onun yaptığı insülin salıverilmesini inhibe ederler. Ksilitol adlı bir madde yapıca glukoza benzemez, fakat onun gibi heksoz monofosfat şantına girerek metabolize edilir ve insülin



Şekil 77.2. İntravenöz glukoz infüzyonu sırasında pankreastan insülin salıverilme hızının zamana göre değişimi. Başlangıçtaki yükselme Langerhans adacıklarının beta-hücreleri üzerindeki glukoreseptörlerin glukoz tarafından aktivasyonuna bağlıdır. İkinci dönemdeki (geç başlayan) yükselme ise beta-hücresi içine giren glukozun indirekt etkisine bağlıdır.

salıverilmesini artırır. Glukozdan beta hücresi içinde oluşan metabolitler, insülin salgılatan diğer etkenlerin etkilerini potansiyalize ederler.

Glukozun yaptığı bifazik insülin salgılanmasının ikinci fazına, membranda fosfoinozitid hidrolizinin artması ile protein kinaz C'nın aktivasyonu kısmen aracılık eder. Bu nedenle ikinci faz forbol esterleri tarafından taklit edilebilir. Fosfoinozitid hidrolizi, oluşturduğu IP_3 ile hücre içindeki depolardan kalsiyum salıverilmesini artırarak Ca^{2+} aracılığı ile de etkili olur. Ayrıca, beta hücrelerinde glukozun metabolize edilmesi (glikoliz) intraselüler ATP düzeyini yükseltir; o da **ATP'ye-duyarlı K^+ kanallarını** kapatarak hücrede depolarizasyona neden olur ve depolarizasyon membrandaki voltaja-bağımlı kalsiyum kanallarını açarak dışardan içeri giren Ca^{2+} aracılığı ile insülin salgılanmasını artırır. Bu olay, ikinci fazdaki insülin salıverilmesinin diğer bir mekanizmasını teşkil eder. Sözkonusu kanallar üzerinde sülfonilüre türevi ilaçların yüksek afinite ile bağlandığı **sülfonilüre reseptörleri** vardır.

İnsülin Salıverilmesinin Düzenlenmesi

Pankreas beta hücrelerinden insülin'in salıverilmesi çok faktörlü karmaşık nitelikte bir kontrol altındadır. Salıverilmeyi düzenleyen başlıca faktörler aşağıda belirtilmişlerdir.

1. Besin öğeleri (substratlar): Bunlar yemek sırasında insülinin salıverilmesini düzenleyen başlıca etkenleri oluştururlar. Aşağıda belirtilen üç besin öğesi de insülin salıverilmesini artırır; bunlar mide-barsak kanalından absorbe edildikten sonra doğal olarak etkinlik gösterdikleri gibi i.v. infüzyonla da aynı şeyi yaparlar:

a) Karbonhidratlar: Glukoz, fruktoz ve mannoz, insülin salgılanması üzerinde etkili yegane doğal şekerlerdir. Fruktoz, mide-barsak kanalından absorpsiyonu sırasında glukoza dönüşerek etkinlik kazanır. Glukozun insülin salgılanmasını ne şekilde artırdığına yukarıda değinilmiştir.

b) Amino asidler: Proteinlerin sindirilmesi sonucu oluşan amino asidlerin hepsi az veya çok **insülin salıverilmesini artırırlar.** Bazılarının salgılamayı etkileyebilmesi için ortamda glukoz bulunması gerekir. En güçlü salıverici amino asid **arjinin**dir; glukoz eşliğinde etkinlik gösterir. Bu madde amplifikatör etkinlik gösterir ve glukozun insülin salgılatıcı etkisini amplifiye eder. **Lösin** zayıf etkinlik gösterir; fakat salgılamayı glukozdan bağımsız bir şekilde direkt etkisiyle artırır. Absorbe edilen amino asidlerin insülin salgılanmasını artırmaları, onların vücutta hücreler tarafından tutulmalarını artırır.

c) Yağ asidleri: Yağlı besinlerin sindirimi sonucu oluşan veya i.v. infüzyonla verilen yağ asidleri **insülin salıverilmesini artırırlar.** Ancak bunların etkinliği glukoz veya arjinine oranla daha düşüktür. Öte yandan, aç kalmış (en az 8-10 saatten beri besin almayan) bir kimsede insülin salıverilmesini artıran ve böylece ketoasidoz gelişmesini engelleyen başlıca faktör, bu durumda yağ dokusundan mobilize edilen yağ asidleridir. Yağlı besinlerin insülin salgısını artırmalarında, onlardan oluşan yağ asidlerinin barsakta salgılanmasını artırdıkları **gastrik inhibitör polipeptid (GİP)** aracılık eder. Ancak bu asidlerin beta hücreleri üzerinde direkt etkileri de vardır ve i.v. infüzyonla yağ asidi uygulandığında insülin düzeyi yükselir.

2. Mide-barsak hormonları: Besinlerden sindirim sonucu oluşan öğelerin absorpsiyonu, mide ve barsak mukozasından "barsak hormonları"nın salıverilmesine neden olur. Bunlar **gastrik inhibitör polipeptid,** glukagon-benzeri peptid-1, gastrin, sekretin, kolesistokinin, vazoaktif intestinal peptid (VİP) ve enteroglukagondur. Sayılan maddeler direkt etkileriyle değil, glukozun stimülan etkisini amplifiye etmek suretiyle indirekt olarak insülin salgılanmasını artırırlar. Bu barsak hormonlarının salgılanması, besin alınması ve besinin mide-barsak kanalına erişmesi ile artmaya başlar. Bu nedenle ağızdan alınan glukoz, i.v. infüzyonla uygulanan aynı miktar glukozdan daha fazla insulin salgılatır. Duodenum mukozasından salgılanan GİP, sözkonusu etkiyi fizyolojik konsantrasyonda yapar ve salgılanmanın kontrolunda önemi vardır. Diğer barsak hormonları yüksek konsantrasyonda etkili olduklarından, onların insülin salgılanmasını düzenlemede fizyolojik önemlerinin bulunmadığı sanılmaktadır. **Vagus stimülasyonu,** gerek aşağıda belirtilen direkt etkisiyle, gerekse barsak hormonu salgılanmasını artırmak suretiyle beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırır.

3. Glukagon: Karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde insülinle birlikte en önemli rol oynayan pankreas hormonudur. Bu fonksiyonunu gerek karbonhidrat metabolizması üzerindeki direkt etkisiyle ve gerekse insülin salgılanmasını artırmak suretiyle yapar. İnsülin, glukagon salgılanmasını **α-hücreler üzerindeki direkt parakrin etkisi**yle inhibe ettiği halde, glukagon insülin salgılanmasını **indirekt olarak** (glisemiyi artırmak suretiyle) stimüle eder. Glukoz, insülin salgılanmasını artırırken öte yandan glukagon salıverilmesini inhibe eder. Amino asidler ise iki hormonun salıverilmesini de artırırlar; bu anlamlı bir etkidir. Şöyle ki insülin sayesinde amino asidlerin hücrelere katılmaları artar ve glukagon sayesinde de bu sırada insülinin hipoglisemi yapması önlenir.

Aşırı insülin salgılanmasına veya insülin injeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale döndürülmesine çalışan en etkin karşı düzenleyici faktör glukagondur.

4. Diğer hormonlar: Aşağıda sayılan diğer hormonlar beta hücrelerinden salgılanmayı, plazmadaki substrat düzeyini değiştirmek suretiyle indirekt olarak etkilerler. Direkt etkileri

yoktur ve bu nedenle *in vitro* incelemelerde etkisiz bulunurlar. Bu hormonlar büyüme hormonu ve somatomedinler, kortizol, estrojenler, projesteron ve somatomamotropin'dir. Örneğin kortizol protein katabolizmasını artırdığı için plazmada amino asid düzeyini artırır ve onların aracılığı ile insülin salgılanmasını hızlandırır.

5. Sinirsel düzenleme: Geçen yüzyılda Claude Bernard tarafından hipotalamusta oluşturulan lezyonların hiperglisemi yaptığının gösterilmesinden beri önemli ilerlemeler olmuştur. Sinirsel düzenleme yemekler arasında kalan süre içinde açma kalma (starvasyon) durumunda, ayrıca çevredeki değişikliklere ve stres durumlarına verilen cevaplar sırasında insülin salgılanmasının ve dolayısıyla gliseminin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Sempatik sistemin insülin salıverilmesi üzerinde dual etki yaptığı 70. Konuda ve bu bölümde belirtilmiştir. Sempatoadrenal hiperaktivitenin egemen etkisi, insülin salgılanmasının inhibisyonudur. Vagus stimülasyonu insülin salgılanmasını artırır ve bu etki atropinle bloke edilir. Yemenin "sefalik" döneminde insülin salgılanmasının artması, **hipotalamus aracılığı ile vagal tonusun artmasına** bağlıdır.

Hipotalamus, insülin salgılanması üzerinde etkili sempatik ve parasempatik sinirlerin, koşullara göre dengeli etkinlik göstermelerini sağlayan önemli bir yapıdır. Ventrolateral hipotalamusun stimülasyonu insülin salgılanmasını artırır, ventromedyal bölümün stimülasyonu ise salgılanmayı inhibe eder.

6. Diğer etkenler: Somatostatin, adacıkların **D (delta) hücrelerin**den salgılanır ve gerek insülin ve gerekse glukagon ve pankreatik polipeptidin salgılanmasını güçlü bir şekilde inhibe eder. Pankreastaki etkisinin ilk zamanlar direkt parakrin etki şeklinde olduğu ileri sürülmüşse de, esas olarak, kana salıverildikten sonra gerçek bir hormon gibi etki yaparak inhibisyona neden olduğuna inanılmaktadır. Somatostatin'in yakıt metabolizmasıyla ilgili önemli bir etkisi **barsaktan yağların absorpsiyonunu geciktirmesi**dir. Ayrıca midenin asid, pepsin, intrinsik faktör salgılamasını, pankreasın dış salgılarını, tükrük salgılanmasını ve kolon mukozasının dış salgılarını ve barsak hormonu salgılamasını inhibe eder. Mide, barsak ve safra kesesi motilitesini ve splanknik kan akımını azaltır. Mide mukozası üzerinde sitoprotektif etkisi vardır. Pankreas Langerhans adacıklarında varlığı gösterilen **dopamin ve serotonin,** insülin salgılanmasını azaltırlar. **Prostaglandinler** azaltıcı veya çoğaltıcı etkinlik gösterirler; *in vivo* koşullarda inhibitör etkinlikleri egemendir. Oral antidiyabetik ilaçlardan **sülfonilüreler** ve kinin ve kinidin gibi kınakına alkaloidleri pankreasta insülin salgılanmasını artırırlar. Diazoksid, fenitoin, vinblastin ve kolşisin ise salgılanmayı azaltır. Diazoksid, beta hücrelerinin membranındaki ATP'ye-duyarlı K^+ kanallarını açarak bu hücreleri hiperpolarize eder.

Adacık hücrelerinin salgıladığı diğer bir madde, adacık amiloid polipeptidi (IAPP)'dir. 37 aminoasid rezidülü olan bu madde beta-hücrelerince salgılanır ve glukoz metabolizması üzerinde insulin karşıtı etki yapar.

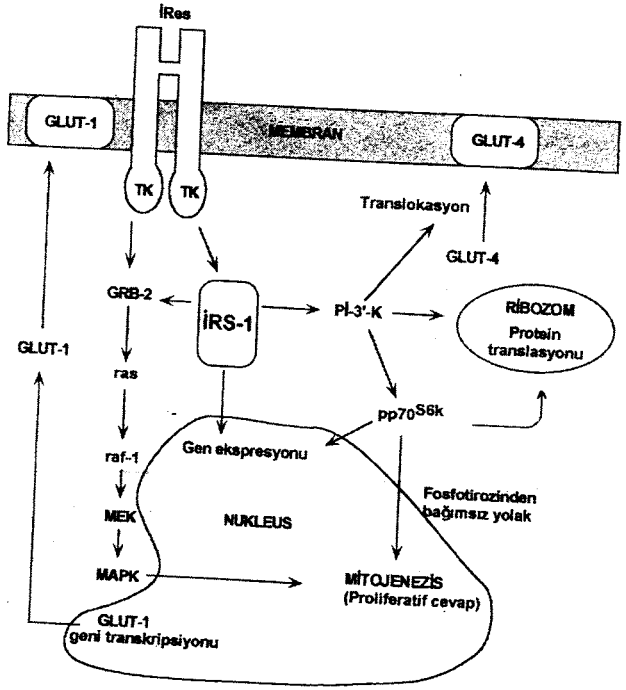
İnsülin Reseptörü, Sinyal Transdükleme Mekanizmaları ve Diğer Postreseptör Olaylar

İnsülin reseptörleri, hedef hücrelerin sitoplazma membranında yerleşmişlerdir. İnsülin moleküllerinin reseptörle kombinasyonu bir yandan hücre içinde insülin'in etkisini başlatan sinyali oluştururken, öte yandan insülin-reseptör kompleksinin membrandan sitoplazmaya geçmesine (internalizasyona) yol açar. İnternalizasyonun başlamasından sonra erken dönemde oluşan intraselüler sinyallerin de insülinin hücre içindeki etkisine aracılık ettiklerine inanılmaktadır. İnsülin-reseptör kompleksi daha sonra sitoplazma içindeki lizozomlara geçer, burada insülin yıkılır ve reseptör sitoplazma membranına dönerek orada tekrar kullanılır (recycling). **İnsülin reseptörü,** her biri 719-731 amino asidli yaklaşık 135 kDa molekül ağırlığında **iki alfa-altbirimi** ile her biri 620 amino asidli 95 kDa molekül ağırlığında **iki beta-altbiriminden** oluşan **tetramerik bir kompleks**tir; toplam molekül ağırlığı 460 kDa kadardır. Altbirimler gerek kendi içlerindeki ve gerekse kendi aralarındaki disülfür köprüleri ile kovalent bir şekilde bağlanmışlardır. Her iki altbirim türü de ortak ve tek bir prekürsör polipeptidden türerler ve glikozillenmişlerdir. Alfa altbirimleri hücrenin dışında yer alırlar ve insülin'in bağlanma yeri bu altbirimler üzerindedir. Beta-altbirimleri ise kısa bir ekstraselüler alan, membrana gömülü alan ve sitoplazma içine taşan 402 aminoasid rezidüsü içeren **intraselüler kuyruk alanı**ndan oluşur. İntraselüler alan **tirozine-spesifik kinaz** etkinliği gösterir. Reseptörün bu alanının **tirozin kinaz** etkinliği göstermesi, insülinin etkili olabilmesi için gereklidir. Bu alanda doğal veya deneysel mutasyon sonucu kinaz etkinliğinin azalması veya kaybolması insülinin hücresel etkinliğini azaltır veya kaybettirir. İnsülin'in α-altbirimine bağlanması, tirozin kinaz etkinliğini stimüle eder ve beta-altbiriminin üç bölgesinin (membrana-bitişik yani jukstamembranöz bölge, orta yani düzenleyici bölge ve C-ucu bölgesi) fosforile edilmesine (otofosforilasyon) neden olur. Düzenleyici bölgenin otofosforilasyonu tirozin kinaz etkinliğindeki artmayı potansiyalize eder. **Tirozin kinaz etkinliği göstermesi ve otofosforilasyona uğraması** nedeniyle insülin reseptörü, IGF-I, IGF-II, epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve belirli hücresel protoonkogen ekspresyon ürünü proteinlere (p60 $^{c\text{-}src}$, ve c-ras gibi) benzer.

Sözü edilen tirozin kinaz aktivasyonu ve otofosforilasyon, insülin sinyalinin **transmembranal transdükleme**sinin önemli bir basamağıdır. Bu basamağı, insülin'in birçok hücresel etkisine aracılık eden **"insülin reseptör substratı-1 (İRS-1)** adlı 131 kDa'lık bir özgül sitoplazmik proteinin tirozin, serin ve daha zayıf olarak treonin rezidülerinin **fosforile olmak suretiyle aktive edilmesi izler** (Myers ve White, 1993; White ve Kahn, 1994; Jones ve Clemmons, 1995). Bu protein ilk olarak insülinle stimüle edilen FAO hepatoma hücrelerinde bulunmuştur. 1991'de saflaştırılmış ve cDNA'sı izole edilmiş ve klonlanmıştır. Daha sonra myeloid seri hücreleri, bazı lenfo-

id hücreler ve bazı tümör hücrelerinde, yapısı ve fonksiyonel grupları bakımından İRS-1'e benzeyen **İRS-2** bulunmuştur. Bunlardan başka İRS-3 ve İRS-4 türleri vardır. İRS-1 molekülü üzerinde 21 tane potansiyel tirozin fosforilasyon noktası vardır ve bunların bir kısmı, belirli kinazlar tarafından tanınabilecek motifler şeklindedir; ayrıca 30'dan fazla serin/treonin fosforilasyon noktası içerir. İnsülin sinyalinin hücresel etkilerini oluşturması ile ilgili başlıca yolaklar Şekil 77.4'te şematik olarak gösterilmiştir. İRS-1'in insülin reseptörünün aktivasyonu sonucu fosforile edilmiş noktaları (fosfotirozin ve onu çevreleyen aminoasid ardışımları), yüksek afiniteli bir şekilde, SH2 (src homoloji-2) alanı içeren hücresel proteinlere bağlanır. İRS-1, **SH2 alanı içeren birçok fonksiyonel proteini aktive eder.** Bunlardan en fazla inceleneni **fosfatidilinozitol (PtdİIns) 3'-kinaz** ve daha ufak ölçekte, fosfatidilinozitol 3,4-kinazdır. Bu kinazların aktivasyonu sonucu oluşan fosfatidilinozitol 3'-fosfat ve fosfatidilinozitol 3,4-bifosfat, fosfoinozitidaz (fosfolipaz C) gibi bilinen fosfolipazlarla hidrolize dayanıklıdır. PtdIns 3'-kinaz iki altbirimden (85kDa'lık **p85 α- düzenleyici proteini** ve 110 kDa'lık **p110 katalitik proteini**) oluşur ve hücre büyümesi üzerinde insülin ve IGF-1'in yaptığı uyarıya aracılık eden PtdIns 3'-kinazın İRS-1 tarafından aktivasyonu p85 α'da meydana gelen tirozin fosforilasyonuna bağlıdır. İRS-1'in bir katalitik altbirime bağlı olmayan p85 β- proteini üzerinden de insülin sinyallerine katkıda bulunduğu sanılmaktadır. İRS-1'in hücredeki etkisine aracılık eden, **SH2 alanı içeren daha birçok protein** olduğu sanılmaktadır. İRS-1 molekülündeki 20 tane potansiyel tirozin fosforilasyon bölgesinin her birinin, insülin'in çeşitli hücresel etkilerini oluşturmak üzere bu proteinlerden kendine özgü olanı ile etkileşebileceği ileri sürülmüştür. Bu proteinlerden biri olan **GRB-2** (growth factor receptor-bound protein-2, **büyüme faktörü reseptörüne-bağlı protein-2**)'dir; bu protein'in İRS-1 tarafından aktivasyonu, **GTP bağlayan bir protein olan ras**'ın aktivasyonuna neden olur. ras üzerinden insülin reseptörü sinyalleme yolağı **DNA transkripsiyonunu** etkiler; bu arada **hücre proliferasyonu**nu stimüle eder. Ras üzerinden olan sinyalleme yolağı, **glikojene eşlik eden protein fosfataz-1** (glycogen-associated protein phosphatase-1, PPG-1)'in aktivasyonu suretiyle, insülin tarafından yapılan glikojen sentaz stimülasyonunu da sağlar. İRS-1'in 1172 sayılı fosfotirozin grubuna bağlanan, iki SH2 alanı içeren bir protein tirozin fosfataz enzimi olan **SH-PTP2,** insülin sinyal transdükleme yolaklarının bir diğerini teşkil eder.

İnsülin'in, glikolitik yolağı, Na^+ /K^+ ATPaz'ı, amino asid uptake'ini ve yağ asidi sentezini stimüle etmesinin



Şekil 77.3. İnsülin reseptörü (İRes) tarafından alınan insülin sinyalinin transdüklenmesi ve çeşitli etkiler ile ilgili yolaklar. Açıklamalar için metne bakınız (TK: tirozin kinaz (Myers, Jr. ve White, 1996'dan yararlanılarak hazırlanmıştır).

de İRS-1 aracılığı ile olduğuna inanılmaktadır; ancak İRS-1'in distalinde kalan reaksiyon basamakları bu olaylar bağlamında halen aydınlatılmış değildir. İnsülin'in, **glukoz girişinin insüline bağımlı olduğu hedef hücre çeşitleri**nin membranında glukoz transportunu stimüle etmesinin, İRS-1'in fosfatidilinozitol 3'-kinaz aracılığı ile fosfatildinozitol 3,4,5-trifosfat oluşumunu artırması ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. İnsülin, sitoplazmada toplanmış **glukoz transportör (GLUT) moleküllerinin** hücre membranına geçmesini (translokasyonu) sağlayıp, onları çalışır hale getirir. Ayrıca GLUT 1'nin sentezini de artırır. Şimdiye kadar çeşitli hücrelerin membranında, glukoz molekülünün hücre membranı içinden hücreye geçişini kolaylaştıran **5 tür glukoz transpörtör (GLUT) molekülü** bulunduğu saptanmıştır; bunlar GLUT 1'den GLUT 5'e kadar numaralanmıştır. Bunlardan **insüline en duyarlı olanı GLUT 4**'dür. Bu transportör, adipositler, kalp ve iskelet kası hücreleri gibi vücut kitlesinin en büyük bölümünü oluşturan yapılarda bulunması nedeniyle, insülinin glukoz ütilizasyonunu artırıcı etkisine en fazla katkıda bulunan GLUT türüdür.

İRS-1 geni silinmiş (knock-out) farelerde, glukoz homeostazının bozulduğu, glukoza toleransın değiştiği ve hiperinsulinemi geliştiği bulunmuştur. Bu durumda pek belirgin bir diyabet oluşmaması, kaybolan İRS-1'in yerinin, kısmen İRS-2 tarafından tutulması ile açıklanmıştır.

İnsülin reseptörünün, insülin ile aktivasyonu ve otofosforilasyonu sonucu tetramerik reseptörün, **endositoz** olayı ile sitoplazma içine transferi (**internalizasyonu**) artar. Bu olayın **üç önemli sonucu** vardır: i) Sitoplazma içinde insülin yıkılarak inaktive edilir; serbest kalan reseptör hücre membranına geri döner (**reseptör "recycling"i**) ve insülinle aktivasyona hazır hale gelir. ii) İnsülin'in yaptığı stimülasyon uzun sürerse, internalize edilen reseptör sitoplazmada yıkılır; böylece membranda insülin reseptörü sıklığı azalır (reseptör "downregulation"u) ve hücrenin insüline cevabı azalır. iii) İnternalize edilen insülin reseptörü, tirozin kinaz olarak katalitik etkinliğini korur; bu nedenle reseptör internalizasyonu sinyal transdükleme görevi de yapar. Bazı hücrelerde reseptör internalizasyonunun, kısmen, reseptör otofosforilasyonu olmaksızın meydana geldiği bulunmuştur.

İnsülin reseptörü-insülin kompleksinin başlattığı postreseptör olay zincirinin (kaskadının) **ilk basamaklarını** teşkil eden sinyal transdükleme mekanizmaları yukarıda belirtildiği gibi çeşitlilik gösterir ve henüz kesin biçimde aydınlatılmamıştır. Ancak **postreseptör olay zincirinin son halkalarını** teşkil eden, insülinin metabolik olayları etkilemesinin altında yatan hücre-içi enzimler üzerindeki etkileri, aşağıda belirtildiği gibi, açık bir şekilde ortaya konulmuştur. İnsülin hücre içinde **fosfatazların** aktivasyonuna neden olarak, ara-metabolizmada rol oynayan bir dizi **interkonvertibl enzimlerin** defosforilasyonuna neden olur. Bu enzimler **defosforile durumda aktif** ve fosforile durumda inaktiftirler. Glukagon bu enzimleri fosforile eder. İnsülin tarafından **defosforilasyon suretiyle aktive edilen interkonvertibl enzimler** şunlardır:

Piruvat kinaz	Gliserol fosfat asiltransferaz
Piruvat dehidrojenaz	HMG-KoA (Hidroksimetilglutaril-KoA) redüktaz
Fosfofruktokinaz	Glikojen sentaz
Asetil-KoA karboksilaz	

Öte yandan interkonvertibl enzimlerden **ikisi insülin ile defosforilasyon sonucu inaktif duruma getirilir;** bunlar **glikojen fosforilaz** ve yağ hücrelerinin **hormona duyarlı lipoprotein lipaz**ıdır. Bu iki enzim glukagon tarafından fosforile edilerek aktif duruma getirilir.

İnsülinin yukarıda yaptığı belirtilen: i) glukoz ve iyon transportunda meydana getirdiği değişmeler, ii) fosforilazların (kinazların) veya defosforilazların fosforilasyon veya defosforilasyon olayları ile kovalent modifikasyonları ve iii) aşağıda belirtilen fosfoenolpiruvat karboksikinaz geninin transkripsiyonunun inhibisyonu gibi olaylar **saniyeler ve dakikalarla ölçülen kısa bir zamanda** meydana gelir.

İnsülinin hücre içinde belirli **enzimlerin ve diğer proteinlerin sentezini** artırmasına bağlı **genomik veya ribozomal etkiler görece geç gelişir.** İnsülin bazı enzimlerin sentezini ise azaltır. Bu etkilerin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Protein sentezindeki değişiklik **hem transkripsiyon (genom)** ve **hem de çeviri (ribozom) düzeyindeki etkiler**e bağlıdır. Bu olaylarda çekirdekteki ve ribozomlardaki fonksiyonel enzimlerin insülin tarafından fosforilasyonla aktive edilmesinin rol oynadığı sanılmaktadır. Transkripsiyon hızının değiştirilmesine bağlı insülin etkileri **birkaç saatlik bir gecikme** ile meydana gelirler. Üretimi insülin ile değiştirilen enzimlerin sentezi üzerinde glukagon ters yönde etki yapar. Bu nedenle sözkonusu enzimlerin yapımının artması (indüklenmesi) veya azalması (represyonu) insülin/glukagon oranına bağlıdır. Aşağıdaki enzimler bu oran yüksekse yani **insülin egemense indüklenir,** oran düşükse bunların sentezi represe edilir.

Glukokinaz	Asetil-KoA karboksilaz
Fosfofruktokinaz	HMG-KoA redüktaz
Piruvat kinaz	Glikojen sentaz

Bu enzimlerden sol sütundaki üçü hücrede glukoz yıkımını artırır. Aşağıdaki enzimler oran düşükse yani **insülin egemen değilse indüklenirler** ve oran yüksekse represe edilirler:

Glukoz 6-fosfataz	Fosfoenolpiruvat karboksikinaz
Fruktoz 1,6-difosfataz	

Bu üç enzim **glukoneojenezde** rol oynarlar.

İNSÜLİNİN ETKİLERİ

İnsülin genelde anabolik bir hormondur. Glukozun, yağların, proteinlerin ve nukleik asidlerin sentezine ve/veya depolanmasına yönelik metabolik reaksiyonları stimüle eder. Direkt veya indirekt olarak bütün organların çalışmasını etkiler. Pekçok endojen maddenin hücre membranında taşınmasını, membrandaki insülin reseptörlerini aktive etmek suretiyle düzenler. Temel metabolik olaylar üzerindeki etkileri Tablo 77.1'de gösterilmiştir. İnsülin'in etkilediği olaylardan bazıları, zıt yönde olmak üzere glukagon tarafından da kontrol edilir **(bihormonal kontrol).** Ayrıca kortizol, tiroksin, büyüme hormonu, somatomedinler ve katekolaminler de bazı yerlerde

anti-insülinik etkinlik gösterirler. İnsülin etkisinin derecesi, bu anti-insülinik hormonların etkinlik derecesine göre değişir. Anti-insülinik etkinlik gösteren hormonların temel metabolik olaylar üzerideki etkileri bu bölümün sonunda Tablo 77.2'de gösterilmiştir.

İnsülin'in glukoz, yağ ve protein metabolizması üzerinde belirgin etkileri vardır. Karaciğer, çizgili kaslar, myokard ve yağ dokusu hücrelerinin ara metabolizmasında önemli roller oynar. Aşağıda insülin'in etkileri, insülin eksikliğinin sonuçları ile birlikte belirtilmiştir.

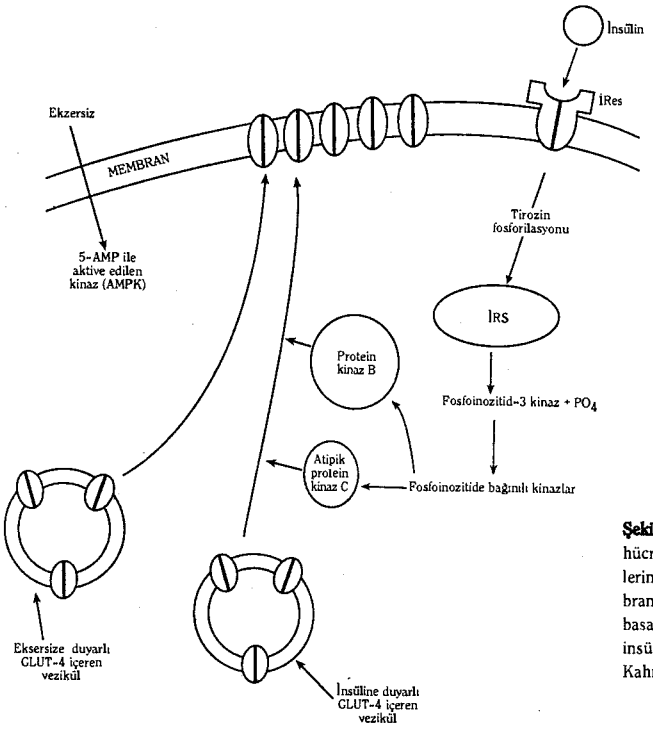
Glukoz transportunun ve metabolizmasının düzenlenmesi: İnsülin hedef hücrelerde glukoz kullanımını (ütilizasyonunu) artırır. Bu olayın temelini insülinin hedef hücre içine glukoz girişini artırması teşkil eder.

Hücrelere glukoz girişi **kolaylaştırılmış difüzyon** olayı ile olur. Bu olayın insülin tarafından hızlandırılması, i) hücre membranında **glukoz transportör** (taşıyıcı) **moleküllerinin (GLUT'ların)** sayısının artırılması ve ii) hücre içine giren glukozun fosforilasyonunun (glukokinaz veya heksokinaz reaksiyonunun) aktive edilmesi sonucu intraselüler serbest glukoz düzeyinin düşürülmesi, ve böylece hücre dışı ile içi arasındaki "yokuş aşağı" glukoz konsantrasyon gradiyentinin yükseltilmesi suretiyle yapılır.

GLUT moleküllerinin 5 türü, hücrelerin 12 transmembranal segmentli, yaklaşık 50 kDa molekül ağırlıklı integral glikoproteinleridir. Çizgili kaslar, myokard, yağ dokusu hücreleri, meme bezi hücreleri ve fibroblastların membranında **insülinle uyarılan** glukoz transportörleri olan GLUT-1 ve GLUT-4 bulunur. GLUT-1 damar endotel hücrelerinde de bulunur; beyinde kapillerden doku içine glukoz girişi GLUT-1 aracılığı ile olur. İnsülin yokluğunda, bu iki GLUT türü hedef hücrelerin sitoplazması içindeki veziküller içinde yerleşmiştir; insülin etkisi altında hücre membranına enerjiye bağımlı bir **translokasyon olayı** ile transfer edilirler. İnsülin ortamdan çekilince tekrar sitoplazma içine dönerler. İnsülin, GLUT-1 ve GLUT-4'ün translokasyonunundan başka, sentezini de stimüle eder.

Çizgili kas ve yağ dokusu hücrelerinde insülin'in GLUT-4'ün sitoplazma içindeki veziküllerden hücre membranına translokasyonunun basamakları Şekil 77.4'te gösterilmiştir.

Besinsel glukozun barsak epitelinin apikal membranından **sitoplazmaya girmesi ve böbrekte proksimal tübüllerde reabsorpsiyonu, sodyuma-bağımlı glukoz transportörü (SGLT1)**'nun yaptığı Na^+-glukoz kotransportu ile olur (hücre içinin yaklaşık -50 mV negatif olması barsak lümeninden hücreye Na^+ ve onun yanında glukoz girmesini kolaylaştırır). Sitoplazmadaki glukoz, **bazolateral membrandaki GLUT-2**'nin yaptığı kolaylaştırılmış difüzyonla **kapiller kanına transfer** edilir.



Şekil 77.4. Çizgili kas ve yağ dokusu hücrelerinde insülinin GLUT-4 moleküllerini veziküllerden sitoplazma membranına kaydırması olayının başlıca basamakları. İRes: insülin reseptörü; İRS: insülin reseptörü substratı (Stepherd ve Kahn, 1999'dan yararlanarak çizilmiştir).

Glukozun hücre içine kolaylaştırılmış difüzyonla girişini sağlayan membranal GLUT'ların yukarıda sayılan **GLUT-1 ve GLUT-4 dışında kalanlar** (barsak epitel hücrelerinin, karaciğer hücrelerinin ve pankreas beta hücrelerinin membranında yerleşmiş GLUT2 gibi), **insülinle stimüle edilmezler.** Bu nedenle karaciğer, pankreas beta hücreleri, beyin ve diğer yerlerdeki sinir hücreleri, retina hücreleri, alyuvarlar, böbrek tubulus hücreleri ve barsak mukoza hücreleri gibi hücrelerin içine glukozun girişi primer olarak **insüline bağımlı değildir.** Ancak bu hücrelerde serbest glukozu fosforile eden ve böylece glukoz konsantrasyon gradientini artırarak glukoz girişini sekonder olarak hızlandıran **heksokinaz enzim türlerinin sentezinin transkripsiyon düzeyinde artırılması insüline bağımlıdır.** Heksokinazın, çeşitli hücre türlerinde, sentezi tek bir gen tarafından düzenlenen **4 çeşidi** vardır (heksokinaz I, II, III ve IV). Glukoz metabolizmasında önemli rolü olan karaciğer hücrelerinde ve pankreas beta hücrelerinde bulunan 50 kDa molekül ağırlığındaki heksokinaz türü olan **heksokinaz IV (diğer adıyla glukokinaz), insüline bağımlıdır;** halbuki bu hücrelere kolaylaştırılmış difüzyonla glukoz girişini sağlayan GLUT2 yukarıda belirtildiği gibi insüline bağımlı değildir. İskelet kası, myokard ve yağ dokusu hücrelerinde bulunan 100 kDa molekül ağırlıklı heksokinaz II insüline bağımlıdır; bu hücrelere glukoz girişini sağlayan GLUT4 de insüline bağımlıdır.

Yukarıda sözü edilen heksokinaz enzimi hücre içinde glukozu 6 numaralı karbon atomu üzerinden fosfatlar ve bu olaya **heksokinaz (karaciğerde glukokinaz) reaksiyonu** denilir:

$$\text{Glukoz} + \text{ATP} \xrightarrow[Mg^{2+}]{\text{Glukokinaz}} \text{Glukoz - 6 - fosfat} + \text{ADP}$$

Bu olay tek yönlüdür ve oluşan glukoz-6-fosfat hücre membranından geçemediği için dışarı çıkamaz. Glukokinaz ve heksokinaz enziminin insülin tarafından indüklendiği gösterilmiştir.

Glukoz-6-fosfat karaciğer hücresinde, aşağıdaki dört olayla değişmeye uğrar:

(i) Büyük bir bölümü **glikoliz yolağına* girer** ve sitoplazma içinde anaerobik bir şekilde piruvat üzerinden laktik aside yıkılır. Glikoliz esnasında oluşan enerji, ATP oluşumuna harcanır ve ATP şeklinde depolanır. Anabolik fazda **glikoliz** (glukoz-6-fosfatın piruvata dönüşmesi) stimüle edilir; katabolik fazda ise glikoliz inhibe edilir ve tersi olay olan glukoneojenez (piruvatın glukoz-6-fosfata dönüşmesi olayı) artırılır. Ancak anabolik fazda eskiden zannedilenin aksine glukoneojenez olayı durmuş değildir. Glikoliz sonucu oluşan piruvat, intrasellüler oksijenlenme yeterli olduğunda mitokondrilere girer ve orada trikarboksilik asid siklusuna katılır. Böylece daha fazla ATP oluşmasını sağlar. Piruvat, hücrede oksidasyonla enerji oluşturmak için çok önemli oksidatif yakıttır. Ayrıca piruvat; piruvat dehidrojenazla asetil-KoA'ya dönüşmek ve **trikarboksilik asid siklusu içinde sitrata dönüşmek** suretiyle, trigliserid ve kolesterol sentezine indirekt olarak katkıda bulunur. Bu olay karaciğerde anabolik fazda glukozdan yağ yapılmasının temelini oluşturur. (ii) Glikojen yapımında (**glikojenez**'de)

TABLO 77.1

İnsülin'in bazı temel metabolik olaylar üzerindeki etkileri[1]

Metabolik olay	Etki	Metabolik olay	Etki
Glukoz metabolizması:		**Protein metabolizması:**	
Glikojenez	↑	Protein sentezi	↑
Glukoz oksidasyonu	↑	Glukoneojenez	↓
Glukoneojenez	↓	Proteoliz	↓
Glukojenoliz	↓	Üreojenez	↓
Ketojenez	↓		
Yağ metabolizması:		**Diğer maddelerin metabolizması:**	
Lipoliz	↓	ATP oluşumu	↑
Lipojenez	↑	DNA ve RNA oluşumu	↑

1. ↑: artırır; ↓: azaltır.

* Embden-Meyerhof yolağı diye de adlandırılır.

kullanılır. Ancak, karaciğer hücresinde glikojen yapımında kullanılan glukoz-6-fosfat'ın yaklaşık 1/3'ü barsaktan gelen besinsel glukozdur. Bu hücrelerde glikojen yapımında kullanılan glukozun büyük bir bölümünün (yaklaşık %70'inin) kaynağı ise, ekstrahepatik dokularda ve kısmen de karaciğer hücresinde glikoliz sırasında glukozdan oluşan **laktat**tır. Laktat karaciğerde **glukoneojenez yolağı** üzerinden glukoz-6-fosfata dönüşür. Aşağıda belirtildiği gibi **çizgili kaslarda** da glukoz doğrudan doğruya glukoz -6-fosfata dönüşerek glikojen yapımında kullanılır. Glikojen yapımının ilk basamağında glukoz-6-fosfat, önce glukoz-1-fosfata dönüştürülür ve sonra glukuronik asid yolağına girer ve uridindifosfoglukoz (UDPG)'ye çevrilir. UDPG, **glikojen sentaz** enziminin etkisiyle, oluşmakta olan glikojen molekülüne katılır. İnsülin, glikojen sentazı defosforile etmek suretiyle aktive eder. **Glikojen sentezindeki olaylar** aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

glukoz-6-fosfat → glukoz-1-fosfat → UDP-glukoz+$(glukoz)_n$ → UDP+$(glukoz)_{n+1}$

Sentez tamamlandığında ortaya çıkan **glikojen,** 270-3500 kDa molekül ağırlığı olan büyük bir glukoz polimeridir. iii) Glukoz-6-fosfat, **heksoz monofosfat şantı veya diğer adıyla pentoz-fosfat şantı (yolağı)** üzerinden **gliseraldehid-3-fosfat'a dönüşür.** Bu alternatif yolak hücrede NADPH oluşmasına önemli katkıda bulunur. iv) **Glukoz-6-fosfataz** enziminin etkisi altında **glukoza dönüşür.** Bu olaylar kısmen veya tamamen diğer hücrelerde de meydana gelir.

Sonuncu hariç yukarda sayılan olaylar **insülin tarafından hızlandırılırlar;** insülin eksikliğinde ise yavaşlamışlardır. İnsülinin, glikojen sentaz enzimi üzerindeki etkisi etraflı bir şekilde incelenmiştir. İnsülin karaciğer hücresindeki bu enzimin etkinliğini hem daha önce belirtilen şekilde aktive etmek ve hem de onun sentezini hızlandırmak yani indüksiyon suretiyle artırır. Yukarıdaki olaylardan sonuncusunu katalize eden **glukoz-6-fosfataz** enzimi insülin tarafından inhibe edilir; insülin'in bu etkisi indirekt olarak glikojen sentezini artırmasına yardımcı olur. İnsülin eksikliğinde bu enzim inhibisyondan kurtulur.

Glukoz-6-fosfattan glikojen oluşumu çizgili kas, myokard, yağ dokusu hücreleri ve diğer bazı hücrelerde de olur. İnsülin, bu yerlerdeki glikojen oluşumunu da artırır.

Glikojen yıkılması olayı (glikojenoliz) insülin tarafından inhibe edilir. Anabolik dönemde ortamda glukoz düzeyinin artması da **glikojen fosforilazı** inhibe ederek glikojenolizin inhibisyonuna katkıda bulunur. Glikojenoliz glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu tarafından aktive edilir. İnsülin, sayılan hormonların etkisini azaltır. Karaciğer glikojeni glukoza yıkıldığından kan glukoz düzeyinin düzenlenmesine katkıda bulunur; glukoza değil laktik aside yıkılan çizgili kas glikojeninin böyle bir katkısı yoktur. Çizgili kas hücresinde glikojeni glukoza yıkan glukoz -6-fosfataz bulunmaz.

İnsülin tarafından etkilenen diğer bir olay **glukoneojenez**dir. Sadece karaciğer hücresinde meydana gelen bu olay **piruvattan ve amino asidlerden glukoz yapımı** olayıdır. Laktat piruvata dönüştürülür. Plazmada laktat, piruvata göre 10 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunur; başka bir deyişle laktat-piruvat ikilisinin ana öğesi laktattır. Karaciğer hücresinde glukozun glikolizle laktata ve onun da glukoneojenezle glukoza dönmesi **Cori siklusu** diye adlandırılır. Glukoneojenezde kullanılan laktatın önemli bir kaynağı çizgili kaslarda ve myokardda glikojenin yıkımı sonucu oluşan laktattır. Piruvatı glukoza dönüştüren **glukoneojenik enzimler** olan piruvat karboksilaz, fosfoenolpiruvat karboksikinaz, fruktoz 1,6-difosfataz ve glukoz 6-fosfataz'ın sentezi insülin tarafından represe edilir (glukagon tarafından ise indüklenir). İnsülin glikolitik enzimleri aktive ederken öte yandan **glukoneojenik enzimleri represe etmek suretiyle** "glukoneojenik-glikolitik gereksiz (futile) siklusu" önler. İnsülin eksikliğinde glukoneojenez hızlanmıştır ve bu durum hipergliseminin nedenlerinden bir diğerini oluşturur. Diyabetli hastada bir günde idrarla atılan glukoz miktarı, vücuda giren miktardan bazen fazla olabilir; aradaki fazlalık, glukoneojenez sonucu oluşan glukoza bağlıdır. Çizgili kas ve myokard hücrelerinde glukoneojenik enzimler bulunmaz; bu nedenle yukarıda sayılan prekürsörlerden glukoz yapılmaz.

TABLO 77.2

İnsüline zıt yönde etki yapan (anti-insülinik) hormonların insandaki olası etkileri [1,2]

Hormon	İnsülin salıverilmesi	Kas glukoz uptake'i	Hepatik glikojenoliz	Glukoneojenez	Ketojenez	Lipoliz	Proteoliz
Glukagon	↑	-	↑	↑	↑	↑	-
Adrenalin	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↑
Büyüme hormonu	-	↓	-	↑	↑	↑	↓
Glukokortikodler	-	-	↑	↑	↑	↑	↑
Tiroid hormonları	-	-	↑	↑	↑	↑	↑

1. Ensinck ve Williams (1991)'den yararlanarak hazırlanmıştır.
2. ↑: artırır. ↓: azaltır. - : belirgin bir primer etkisi yoktur, glukoz düzeyini değiştirmek suretiyle veya diğer şekillerde sekonder etki yapabilir.

Yağ dokusu hücrelerinde glukoz, glikojenden başka yağ asidi ve trigliseridlere dönüştürülür. İnsülin bu olayı hızlandırır. İnsülin eksikliğinde glukozdan yağ yapımı azalmıştır.

İnsülin ile glukagon arasındaki dengenin durumuna göre, **glikoliz** ile onun tersi olan **piruvat kaynaklı glukoneojenez**den birinin diğerine göre **öne geçmesi,** 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfataz (FFKaz/FBFaz)'dan oluşan **bifonksiyonel enzim sistemi** üzerinden sağlanır. Glukagon egemense kinaz etkinliği artar; olayın akışı glukoneojenez yönüne çevrilir. **Glukoneojenezin**, laktat-piruvat ikilisinden sonra gelen diğer bir **substratı, gliserol**dur; bu madde trigliserid hidrolizi sonucu oluşur ve glukoneojeneze katkısı azdır. Diğer bir substrat **amino asidler**dir. Bunların kaynağı çizgili kaslar ve myokard hücreleridir. İnsülin'in azalması ve muhtemelen kortizol, glukagon ve katekolamin düzeyinin artması bu yerlerde proteolizi aktive ederek amino asid (özellikle alanin ve glutamin) salıverilmesine neden olur. Amino asidlerin glukoneojeneze katkısı, **açlığın ileri dönemin**de önem kazanır; ancak bir veya birkaç gün süren uzun açlık esnasında yakıt metabolizmasının daha önce belirtilen **"lipid rejimi"ne girmesi**yle, bu metabolizmanın glukoza, glukoneojeneze ve onun substratı olan amino asidlere gereksinimi azalır.

Diyabetli hastalarda hem **açlık hiperglisemisi** vardır ve hem de **postprandiyal (yemek-sonrası) hiperglisemi** sağlıklı bireylerdekinden daha fazladır. **Açlık sırasında** yani bazal durumda glukozun kandan hücrelere geçişinde **"insüline bağımlı olmayan uptake"** egemendir; bu durumda glukoz uptake'inin ancak %30'u insüline bağımlı tiptedir. **Postprandiyal dönemde**, glukoz uptake'inde normal olarak **"insüline bağımlı uptake"** egemen durumdadır; glukoz uptake'nin %80-90'lık bir bölümü bu şekilde olur. Yukarıda açıklanan nedenlerle diyabetli hastalarda gözlenen açlık hiperglisemisinin ve postprandiyal aşırı hipergliseminin mekanizmaları farklıdır. Birincisi esas olarak **hiperglukagonemi** nedeniyle karaciğerde aşırı glukoz üretimine (overproduction) bağlıdır; ikincisi ise insülin eksikliği veya insülin rezistansı nedeniyle, hedef hücrelerde insüline-bağımlı glukoz uptake'inin veya ütilizasyonunun azalmasına (underutilization) bağlıdır.

Hiperglisemi, tip 2 diyabet patojenezinin temelini teşkil eden insülin salgılanmasındaki fonksiyonel anormalliği ve hedef hücrelerdeki insülin **rezistansını şiddetlendirir** (**glukoz toksisitesi teorisi**); hiperglisemin düzeltilmesi bu temel olaylarda iyileşmeye yol açar.

Yağ ve kolesterol metabolizması üzerine etkileri: İnsülin adiposidlerde **trigliseridlerin serbest yağ asidlerine hidrolizi'ni** (**lipolizi**) sağlayan, **hormona duyarlı lipoprotein lipaz** enzimini baskı altında tutar. İnsülin eksikliğinde yağ dokusu hücrelerinde lipoliz olayı hızlanır ve plazmada serbest yağ asidleri düzeyi artar. Lipaz enzimi üzerinde katekolaminler, glukokortikoidler, büyüme hormonu ve tiroksin anti-insülinik etki yaparlar: onun etkinliğini artırırlar. İnsülin etkisinin ve antagonizmanın siklik AMP üzerinde oluştuğu sanılmaktadır. İnsülin yağ hücresinde siklik AMP oluşumunu inhibe eder.

Yağ hücrelerinde ve karaciğer hücrelerinde **trigliseridlerin sentezi** (**lipojenez**), insülin tarafından artırılır. Trigliseridlerin sentezi için karaciğer hücrelerinde ilkel madde olarak **asetil-KoA** kullanılır ve asetik asid molekülleri birbirine eklenmek suretiyle yağ asidleri sentez edilir (bak. 44.Konu). İnsülin trigliseridlerin sentezini aşağıda belirtilen temel etkileri ile artırır.

Glukozdan trigliserid sentezi (**lipojenez**) esas olarak karaciğer hücrelerinde ve az miktarda adipositlerde olur ve insülin tarafından artırılır. **Glukoz kaynaklı lipojenez,** aşağıdaki kademelerden geçmek suretiyle olur. Glikolizle glukoz, laktat/piruvat'a dönüştürülür. **Piruvat**, sitosoldan mitokondrilere geçer ve piruvat dehidrojenaz kompleksi tarafından **asetilkoenzim A**'ya (Asetil-Ko A, Ako A) dekarboksillenir. Ako A, oksaloasetatla kondense edilerek **sitrat sentaz** tarafından **sitrata** dönüştürülür. Sitratın bir kısmı mitokondriden sitosola geçerek orada tekrar Ako A'ya hidroliz edilir. Ako A, Ako A karboksilaz tarafından **malonil-Ko A**'ya dönüştürülür. AKo A'ya ekstramitokondriyel olarak, **yağ asidi sentaz** tarafından ardışık olarak (peşpeşe), **malonil-Ko A** eklenmesiyle **palmitik asid** ve ondan da **diğer uzun zincirli yağ asidleri** yapılır. Glukagon, AKo A'nın malonil-KoA'ya dönüşümünü inhibe ederek lipojenezi bozar. **Karaciğerde** yağ asidleri gliserolle esterleştirilerek **trigliseridlere** dönüştürülür ve onlar da **çok düşük dansiteli lipoproteinler**'e (ÇDDL'lere) katılırlar. ÇDDL'ler karaciğer hücrelerinden dolaşıma salıverilir ve kapillerden geçerken endotelin yüzeyindeki **lipoprotein lipaz** tarafından koparılan yağ asidleri **adipositlere** transfer edilerek orada tekrar trigliseridlere dönüştürülüp depolanırlar. Adipositler barsaktan gelen eksojen yağ asidlerini de aynı şekilde depolarlar.

İnsülin'in yağ metabolizması üzerinde ikincil önemdeki etkileri de vardır. Yukarıda sözü edilen endotele-bağlı lipoprotein lipaz'ın sentezini artırır. Yağ hücresi içinde "hormona duyarlı lipaz"ı inhibe ederek intraselüler lipolizi ve böylece yağ hücrelerinin boşalmasını engeller.

Trigliseridler en verimli şekilde **enerji depolanmasına** olanak verirler. Karbonhidrat veya proteinlerin 1 g'ının oksidasyonu 4 kilokalori enerji sağladığı halde, trigliseridlerin 1 g'ı 9 kilokalori sağlar. Yetmiş kg ağırlığında ve şişman olmayan normal bir erişkinde yağ dokusunda trigliserid şeklinde depolanan enerji yaklaşık 100.000 kilokaloriye eşdeğerdir.

Tip A insülin rezistansı olgularında görüldüğü gibi, plazmada serbest yağ asidi konsantrasyonu fazla artarsa hücrelere glukoz uptake'i ve hücre içinde glukoz kullanımı artar (**glukoz-serbest yağ asidi siklusu**); insüline rezistans ve hiperglisemi, sözkonusu olgularda bu mekanizma ile açıklanır. Bu durumda nikotinik asid vererek serbest yağ asidi düzeyinin düşürülmesi insülin rezistansını azaltır.

İnsülin, **hepatik kolesterojenez**de hız kısıtlayan kademeyi teşkil eden HMG-Ko A reduktazı stimüle ederek **kolesterol sentezini artırır** (bak. 44.Konu).

Protein metabolizmasına etkileri: İnsülin eksikliğinde protein sentezi azalır, protein yıkımı ise artar. İnsülin hücre membranı üzerindeki permisif etkisiyle bazı amino asidleri özellikle karaciğerden geçerken az tutulan lösin, valin ve izolösin gibi dallanmış-zincirli (branched-chain) amino asidlerin, hücrelere girişini artırır. Bu, aşağıdaki diğer faktörlerle birlikte **insülin'in protein sentezini artırması**nda (**anabolizan etkisi**nde) rol oynar. İnsülin hücrelerde: i) mRNA ve tRNA sentezini artırır. ii) Oksidatif fosforilasyonu ve dolayısıyla ATP oluşumunu artırarak amino asidlerin tRNA ile birleşmek suretiyle aktive edilmesini sağlar. iii) Ribozomlarda peptid sentezini başlatan "başlama (initiation) kompleksleri"nin oluşumunu ve daha sonra amino asidlerin büyüyen peptid zincirine katılmasını kolaylaştırır. İnsülin'in protein sentezini artırıcı yöndeki etkileri, karaciğer ve çizgili kas hücreleri dahil pek çok hücre türünde gözlemlenmiştir. İnsülin'in diğer bir önemli etkisi protein yıkımını (**proteolizi**) **inhibe etmesi**dir.

İnsülin eksikliğinde hücrelerde protein yıkımının artması sonucu oluşan ve birçok hücre türüne girmeleri ve orada peptid zincirine katılmaları engellenen amino asidler, karaciğerde deaminasyon ve oksidasyon sonucu piruvat, üre ve amonyağa dönüşür. Piruvat, glukoneojenez için öncül madde olarak kullanılır. Diyabetlilerde üre ve amonyak itrahı artar. Bu hastalarda yara iyileşmesindeki gecikmenin protein sentezindeki yavaşlamaya bağlı olduğu sanılmaktadır. Bu durum insülin tedavisi ile düzeltilebilir.

Ketojenez olayı ve insülinin antiketojenik etkisi: Diyabetli hastalarda veya aç kalmış normal bireylerde insülin eksikliği nedeniyle, glukagonun ketojenik etkisi insülin'in baskısından kurtulur. Sonuçta plazmada **keton cisimlerinin** (β-hidroksibutirik asid, asetoasetik asid ve aseton) düzeyi yükselir (**ketonemi**). Bu durum, özellikle Tip 1 diyabetlilerde nisbeten sık görülen **ketoasidoz veya diyabetik asidoz** denilen krizin oluşmasına neden olacak kadar belirginleşebilir. İnsülin injeksiyonu bozukluğu düzeltir.

Ketoneminin birbiri ile ilgili üç nedeni vardır : (i) İnsülin yetersizliğinde, yağ dokusu hücrelerinde trigliseridlerden serbest yağ asidlerinin oluşumunun artması (lipoliz) sonucu bu hücrelerden kana bol miktarda serbest yağ asidleri geçer. Bunların büyük kısmı (2/3-3/4'ü) hücreler tarafından doğrudan doğruya yakıt olarak kullanılır. Kalan kısmı ise karaciğer hücreleri tarafından alınıp keton cisimlerine çevrilir. **(ii) Anabolik dönemde** insülin salgısı yeterli ise karaciğerde çok az keton cisimleri sentez edilir; çünkü karaciğer hücresine giren serbest yağ asidleri esterleştirilerek trigliseridlere dönüştürülür ve ÇDDL şeklinde dolaşıma salıverilirler. **İnsülin yetersizliğinde** ve bu arada katabolik faz esnasında ise **karaciğer hücresi**ne giren serbest yağ asidleri mitokondrilere girerek beta-oksidasyonla asetil-Ko A (AKo A)'ya çevrilirler. Serbest yağ asidleri **diğer hücrelere** de girip aynı şekilde oksidlenirler; fakat bu hücrelerde meydana gelen AKo A, trikarboksilik asid siklusuna girip su ve CO_2'e oksidlendiği ve böylece enerji üretiminde kullanıldığı halde katabolik fazda veya insülin yetersizliğinde karaciğer hücrelerinde bu pek olmaz. Orada AKo A, **hidroksimetilglutaril-KoA siklusun**a girerek keton cisimlerine dönüşür. **(iii) Glukagon** AKo A'nın malonil KoA'ya dönüşümünü engelleyerek karaciğer hücresinde AKo A birikmesine yol açar; ayrıca yağ asidlerinin trigliseridlere dönüşümünde ara basamağı teşkil eden **yağlı (fatty) asil KoA**'yı, lipojenez yolağından oksidasyon yolağına çekmeye çalışan **karnitin palmitoiltransferaz I (CPT I)** enzimini, malonil-Ko A'nın inhibitör etkisinden kurtarır. Böylece yağ asidi oksidasyonunda hız kısıtlayan basamak **disinhibisyonla** stimüle edilmiş olur. Sonuç olarak **karaciğerde** yağ asidlerinden **aşırı miktarda keton cisimleri oluşur.** Kan dolaşımına dökülen bu maddeler glukozun düzeyi veya kullanımı azaldığında, SSS, iskelet kası, myokard ve diğer dokular tarafından enerji kaynağı olarak kullanılırlar.

Diğer etkiler: İnsülin, K^+ **iyonu**nun hücre içine girişini artırır. Bu etkisi glukozun hücre içine girişinden bağımsızdır. Hiperkalemi hallerinin tedavisinde insülinin bu etkisinden yararlanılabilir (bak. 49. Konu). Aynı şekilde Mg^{2+} 'un hücre içine girişini de artırır.

İnsülin etkisi altında **kanda fosfat düzeyi** düşer. Bu, insülin'in glukoz metabolizması üzerindeki etkisi sonucu hücre içinde fosfat kullanımının artmasına ve ekstraselüler sıvıdaki fosfatın hücreye çekilmesine bağlıdır.

İnsülin'in yukarıda belirtilen metabolik etkilerden bağımsız bir **mitojenik etkisi** de vardır. Bu, IGF'lerde de bulunan ortak etkidir. Mitojenik etki, polifosfoinozitidlerin oluşumunu katalize eden fosfatidilinozitol 3´-kinaz enziminin İRS-1 aracılığı ile aktivasyonuna ve ayrıca güçlü bir mitojen olan Ras onkoproteinin, Raf-1'i aktive ederek MAP (mitojenle-aktive edilen protein) **kinaz kaskadı**nın stimüle etmesine bağlıdır (Şekil 77.3).

Ara metabolizmanın kontrolu için insülin ve glukagon arasındaki etkileşme

Karaciğer, yağ dokusu ve çizgili kaslarda karbonhidrat, trigliserid ve protein yapımı ile ilgili enzimler insülin ve glukagon tarafından yukarıda belirtildiği gibi ters yönde etkilenirler. Biri tarafından aktive edilen bir enzim diğeri tarafından inhibe edilir; bunun tersi de geçerlidir. İnsülin'in karbonhidrat, trigliserid ve protein bilançosu bakımından anabolik etkinlik gösterip katabolizmayı inhibe etmesine karşılık glukagon katabolik etkinlik gösterir ve anabolizmayı inhibe eder. İnsülin depolanmayı teşvik ederken, glukagon yıkım ve yakımı körükler. Ara metabolizma olayları bakımından önemli olan faktör, adıgeçen iki hormonun tek başına yaptığı etkinlikten ziyade **insülin/glukagon oranı**dır. Yeterli besin alma durumunda insülin/glukagon oranı yüksektir ve insülin egemendir. Açıkma veya diğer adıyla postabsorptif durumda veya aç kalma (starvasyon) durumunda ise bu oran düşer ve glukagon egemen duruma geçer.

Adıgeçen iki hormon arasında Langerhans adacığı düzeyinde, daha önce belirtildiği gibi **parakrin** nitelikte etkileşme de vardır. Şöyle ki; insülin, A hücrelerinden glukagon salgılanmasını inhibe eder, glukagon ise insülin salgılanmasını artırır. D hücrelerinden salıverilen somatostatin ise insülin ve glukagon salgılanmasını inhibe eder. İnsülin salgılanmasını stimüle eden doğal uyaranların hemen hemen hepsi adacıklardan somatostatin salıverilmesini de artırır.

Glukozun sadece insülin ve somatostatin salgılanmasını artırması, halbuki amino asidlerin hem glukagon ve hem de insülin salgılanmasını stimüle etmesi nedeniyle, **yemeğin** Langerhans adacıklarından **salgılattığı hormon karışımının bileşimi ve miktarı, yenilen karbonhidrat ile protein arasındaki orana bağlıdır.** Yemeğin karbonhidrat içeriği ne kadar fazla ise, birlikte alınan proteinlerden oluşan amino asidler o kadar az miktarda glukagon salgılatırlar. Buna karşılık, eğer yemek proteinden zenginse absorbe edilen amino asidler nisbi olarak fazla glukagon salgılatırlar; bunun nedeni o esnada yeterli derecede hiperglisemi oluşması ve insülin'i, glukozu amplifiye etmek suretiyle salgılatan amino asidlerin bu durumda az insülin salgılatabilmesidir.

İNSÜLİN TÜRLERİ, İNSÜLİN MÜSTAHZARLARI VE UYGULANMASI

Tıpta kullanılan insülin müstahzarlarının bir kısmı, mezbahalarda kesilen **domuz ve/veya sığırlara pankreaslarından** ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilirler. Domuz insülini, sığır insülinine oranla insanlarda daha az alerjenik olduğundan sadece domuz insülini içeren müstahzarlar sığır insülini içeren veya karma olan müstahzarlara tercih edilirler.

İnsülin müstahzarlarının kaynaklarına ve saflaştırılma derecelerine göre sınıflandırılması: Eskiden kullanılan ve rekristalize insülin veya **konvansiyonel insülin** denilen müstahzarlarda, günümüzdeki müstahzarlardan farklı olarak, insülin yaklaşık %90 oranında saflaştırılmıştı. % 10'luk kontaminasyon; insülin polimerleri, proinsülin, proinsülinden insüline geçerken oluşan ara-ürünler ve parçalanma ürünleri ile pankreas kaynaklı diğer peptidler olan VİP, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptid'den ibaretti.

Günümüzde ticari insülin türlerinin çoğunda, **Sephadex kromatografisine** tabi tutulmak suretiyle insülinden daha büyük moleküller tamamen veya büyük ölçüde elimine edilmiş ve insülin %99 oranında saflaştırılmıştır. Sephadex kromatografisi ile insülin preparatı üç komponente (a, b ve c komponentleri) (bak. 8. Baskı 2. Cilt s. 1257) ayrılır. Saflaştırma işlemine **iyon-değiştokuşu (ion exchange) kromatografisi** yöntemini de eklemek suretiyle, yaklaşık olarak insülin büyüklüğünde moleküle sahip olmaları nedeniyle Sephadex kromatografisi ile uzaklaştırılamayan insülin türevlerinin de uzaklaştırılması mümkün olmuştur. Böylece **yüksek derecede saflaştırılmış (highly purified, HP) insülin preparatları** hazırlanmıştır; bunlar % 99'dan fazla insülin içerirler. HP insülin preparatları genellikle tek hayvan türünden hazırlanır. HP domuz insülini müstahzarları hayvansal kaynaklı insülin müstahzarları içinde en az lokal ve sistemik reaksiyon yapanlardır. HP insülin preparatları Türkiye'de daha önceden pazarlanmıştır (Velosulin, İnsulatard ve Mixtard adlı Nordisk firmasına ait insülin preparatları gibi). Yüksek derecede saflaştırılmış insülin preparatları yeterli derecede stabil olduklarından, buzdolabı dışında, fazla sıcağa veya soğuğa maruz kalmamak koşuluyla, haftalarca saklanabilirler. Bu nokta gezideki hastalar için önemlidir.

İnsan insülini: İnsan insülini müstahzarları 1982'de ilk olarak İngiltere'de piyasaya çıkarılmıştır. İnsan insülininin amino asidlerden başlayarak sentezi 1963 yılında yapılmıştır; fakat maliyeti çok pahalı olduğu için bu yöntemin ticari değeri yoktur. **İki yöntemle** endüstriyel ölçüde insan insülini yapılmaktadır; bunun maliyeti, mezbaha kaynaklı pankreastan üretilene göre pek yüksek sayılmaz. Birinci yöntemde; domuz insülininde, insan insülininden farklı olan bir amino asid rezidüsü değiştirilmek (transpeptidasyon) suretiyle sentez yapılır. Bu yöntemle elde edilen insan insülinine **yarı-sentetik insan insülini** veya enzim-modifiye domuz insülini (enzyme mo-

dified porcine yani emp insülin) adı verilir. İkinci yöntemde **DNA rekombinasyonu teknolojisi** (recombinant DNA technology) sayesinde insülin geni klonlanmış E. coli bakterilerinin veya maya mantarlarının kültürlerinde A ve B zincirleri sentez ettirilir, sonra bu iki zincir birbirine eklenerek **rekombinant (biyosentetik) insan insülini** yapılır. Bu yöntem A.B.D. de Lilly ve Gentech firmaları tarafından geliştirilmiştir.

İlginç olarak, ilk denemeler insan insülininin, yüksek derecede saflaştırılmış ve daha ucuz olan domuz insülini müstahzarlarına göre, diyabetli hastalarda gliseminin kontrolu yönünden bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir; hatta, insan insülini domuz insülinine göre biraz daha az etkin bulunmuştur (açlık kan şekerinin daha yüksek kalması gibi). Regüler insan insülini ciltaltına injekte edildiğinde, çözünürlüğünün fazlalığı nedeniyle hayvan kaynaklı insülinlerden biraz daha çabuk absorbe edilir. İnsan insülininin en önemli üstünlüğü **immünojenisitesinin daha düşük olması**dır. Bu nedenle diğer insülinlere alerji göstermiş olan veya böyle bir risk altında bulunan hastalarda, gebelik diyabeti veya cerrahi strese maruz kalma gibi geçici durumlarda ve ilk kez insülin tedavisi yapılacak hastalarda insan insülini tercih edilir İnsan insülininin, antikor meydana gelmesi sonucu zamanla insüline rezistans oluşması sorunu da daha seyrek ortaya çıkar. Diğer insülinlerle tedavi edilip de anti-insülin antikor oluşan hastaların insan insülini ile tedaviye transferi durumunda antikorun kaybolma olasılığı fazla değildir. Az sayıda hastada, insan insülinine geçildiğinde **hipogliseminin ikaz edici belirtilerinin daha az belirgin olduğu** saptanmıştır. Normal deneklerde eşdeğer miktarda insan ve domuz insülinini i.v. infüzyonla vererek yapılan denemelerde domuz insülininin daha fazla adrenalin ve noradrenalin deşarjı yaptığı, daha fazla sempatoadrenal semptoma neden olduğu, fakat nöroglikopenik semptomlar ve antiinsülinik hormonların salgılanmasının refleks olarak artması yönünden aralarında fark olmadığı bulunmuştur.

Yarı-sentetik ve biyosentetik insan insülininin regüler insülin, izofan insülin, lente ve ultralente insülin şeklindeki müstahzarları çıkarılmıştır. İnsan insülini müstahzarları ile, benzer nitelikteki yüksek derecede saflaştırılmış domuz insülini müstahzarları arasında fazla bir fiyat farkı yoktur.

Regüler ve modifiye edilmiş insülin müstahzarları ve uygulanmaları

İnsülin müstahzarları ya yukarıdaki şekillerde ve saflık derecelerinde hazırlanmış, **modifiye edilmemiş, kısa etkili insülin** içerirler ya da onun yapısına başka bir madde sokmak veya kristal büyüklüğünü değiştirmek suretiyle hazırlanan ve etki süresi daha uzun olan **modifiye insülinleri** içerirler (protamin çinko insülin, globin çinko insülin ve lente insülinler gibi). **Modifiye edilmemiş insülin'e, bayağı insülin (regüler insülin veya ordiner insülin)** adı verilir. İnsülin maddesinin elde edilmesi sırasında insülin genellikle çinko klorür içeren bir ortamda çöktürülür; böylece **kristal regüler insülin**, diğer adıyla kristal çinko insülin elde edilir. Kristaller, genellikle altı insülin molekülü içeren **heksamerler** şeklindedir. Çöktürme ortama çinko iyonu katılmadan yapılırsa amorf regüler insülin oluşur; günümüzde artık amorf regüler insülin kullanılmaz. Her heksamerde iki çinko iyonu bulunur ve bunlar insülin molekülü ile serbest karboksil grubu ve iki imidazol grubundan biri aracılığı ile bağlanmak suretiyle koordinasyon kompleksi yapar. Regüler insülin solüsyonları, modifiye insülin süspansiyonları gibi bulanık görünüşlü değil, berraktır. Regüler insüline **çözünür (solübl) insülin** adı da verilir.

İnsülin'in izoelektrik noktası 5.3-5.5'tur. Sudaki solüsyonunun pH'si bu değere yakınsa (pH 4.5 - 7 arası) insülin çöker. Bu pH aralığı dışında kalan asidik veya bazik ortamda insülin çözünmüş durumdadır. Bazik ortamda oldukça stabildir. İnsülin müstahzarları miyadlıdır; **miyadları** genellikle iki yıl kadardır. Müstahzar ambalajı üzerine miyadın yazılması gerekir.

İnjeksiyonluk regüler insülin solüsyonları eskiden **fosfat tamponu** ile pH = 3 olacak şekilde hazırlanırdı. 1970'lerin başından itibaren insülin'in kontaminasyon ürünlerinden temizlenmesine endüstriyel ölçüde olanak veren yöntemler geliştirilmesi sonucu, regüler insülin'in, pH'si 7 olduğu halde çökmeyen injeksiyonluk solüsyonu yapılmıştır; buna nötral insülin solüsyonu denilir. **Nötral regüler insülin** müstahzarı gerek injeksiyon yerinde ağrı ve gerekse diğer lokal reaksiyonları asidik insülin müstahzarlarına göre daha az yapar; ayrıca etkileri biraz daha çabuk başlayabilir. Asidik insülin preparatları artık kullanılmamaktadır; onların yerini nötral insülin preparatları almıştır.

Yukarıda belirtilen nitelikteki regüler insülin solüsyonu **ciltaltına** ve gerektiğinde **intravenöz** injekte edilir veya intravenöz infüzyon yapılır. Kas içine de uygulanabilir; fakat bu yol pratik değildir.

Modifiye insülinler, protamin çinko insülin ve lente insülinlerdir. Bunlar **uzun veya orta etki süreli** türlerdir. Diğer bir modifiye insülin türü olan globin çinko insülin artık kullanılmamaktadır. Çinko, kompleksin stabilitesini artırır ve etki süresini daha da uzatır. İnsülin'in protamin veya globin ile birleştirilmesi sonucu oluşan kompleksler, geniş bir pH aralığında suda çözünmezler ve süspansiyon oluştururlar. Bu preparatların pH'si (7.1-7.5) vücut sıvılarının pH'sine eşit veya ona yakındır. **Süspansiyon şeklindeki preparatlar i.v. verilmezler**, sadece cilt altına injekte edilirler. Doku içindeki injeksiyon yerinde insülin, **kompleksten yavaş olarak açığa çı-**

kar ve böylece yavaş absorbe edildiği için etki süresi uzar. İnsülinle kompleks oluşturmak için kullanılan protamin, Salmonide familyasındaki bazı balıkların sperminden elde edilen bazik bir polipeptiddir. İnsülin kompleksi süspansiyonlarında pH, regüler insülin solüsyonlarında olduğu gibi, fosfat tamponu kullanmak suretiyle ayarlanmıştır.

İnsülin, başka bir organik madde ile birleştirilmesine gerek kalmaksızın, **asetat tamponlu ortamda** aşırı miktarda çinko klorür (100 Ü insülin için 2 mg Zn^{2+}) karşısında büyük kristaller halinde çökebilir. Bu işlem, gene asetat tamponu ile, fakat daha az çinko klorür kullanılarak ve yüksek pH'de yapılırsa insülin, amorf çinko insülin partikülleri şeklinde çöker. Böylece elde edilen insülinlerden hazırlanan preparatlara **insülin çinko süspansiyonları veya lente insülinler** adı verilir. Bunların etki sürelerinin uzunluğu, protamin veya globin gibi başka bir yabancı protein katılarak sağlanmış olmadığından allerjik etkinlikleri daha azdır. Lente insülin müstahzarları, kendi aralarında veya regüler insülin ile aynı **injektörde karıştırılarak uygulanabilirler**; fakat fosfat tamponu içeren diğer modifiye insülin müstahzarları ile karıştırılamazlar. Lente insülinlerle hazırlanan müstahzarlar da süspansiyon şeklinde olduklarından **sadece ciltaltına injekte edilirler**; i.v. yoldan injekte edilmezler.

İnsülin'in injeksiyonluk solüsyonları ve süspansiyonları 10 ml solüsyon veya süspansiyon içeren, ağzı kauçukla kapatılmış viyaller içinde bulunurlar. Bunların ml'sindeki insülin miktarı, 100 Ü'dür. Eskiden beri kullanılan ml'de 40 ünite içeren müstahzarlar Türkiye'de 14.03.2000'den başlayarak piyasadan kaldırılmıştır. Yeni insülin müstahzarlarının ml'de eskilere göre 2.5 kez daha fazla insülin içerdiği unutulmamalıdır.

Bütün ticari insülin preparatları stabildirler. Her ne kadar buzdolabında saklanmaları gerekirse de oda sıcaklığında bir aya kadar tutulduklarında etkinliklerini pek kaybetmezler. İnsülin, intravenöz infüzyonla verilen sıvıların şişesi içine katıldığında, kısmen cam şişe çeperine ve kısmen de plastik boru çeperine bağlanır (sorpsiyon); böylece solüsyon içindeki insülin bazen %20'ye varan bir oranda eksilir. Ancak infüzyonu yapılan sıvı, protein içerirse, insülin proteine bağlanabileceği için yukarda belirtilen şekilde eksilme azalır.

Önceden karıştırılmış ("premixed") insülin müstahzarları: Yakın zamana kadar NPH insülin ve regüler insülin'in kombine kullanılışı, injeksiyondan önce bunların kendi viyallerinden uygun miktarda çekilerek injektör içinde karıştırılması suretiyle yapılırdı. Artık insülin viyallerinin yapımı sırasında önceden karıştırılarak hazırlanmış ve "NPH: regüler insülin oranı" 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50 vb. olan, önceden karıştırılmış insülin solüsyonları pazarlanmıştır.

İnsülin'in injeksiyonu: İnsülin polipeptid yapısında olduğundan ağız yolundan alındığında mide-barsak kanalında sindirilir. Sadece parenteral yoldan kullanılır. Mutad olarak ciltaltından injekte edilir. Burun mukozasından absorbe edilebilir; fakat halen bu yoldan uygulanmaz. Modifiye edilmemiş insülin preparatlarının etki süresi kısa olmakla beraber bunlar 200 Ü veya daha fazlası gibi yüksek dozda ciltaltına injekte edilirlerse etki süresi modifiye insülinlerinkine yaklaşır. Kısa etki süreli insülin'in dozu arttıkça, etkinin maksimuma erişme süresi ve devam süresi o oranda uzar.

Daha önce belirtildiği gibi, insülin solüsyonları acil durumlar dışında ve insülin süspansiyonları her zaman **ciltaltına injekte edilirler.** İnsülin'in ciltaltına injeksiyonu, kolda, göbek altında olmak üzere karında, uyluğun önyüzünde ve gerekirse herhangi bir yerde yapılabilir. Absorpsiyon hızı bölgeye göre biraz değişiklik gösterir. İstirahat halindeki bir kimsede en hızlı absorpsiyon, karın derisi altına injekte edildiği zaman olur. Yürüyen veya bacakların hareketini gerektiren başka türlü egzersiz yapan kimsede uyluk bölgesinde ciltaltından absorpsiyon belirgin şekilde hızlanır.

İnsülin injeksiyonu, **özel insülin injektörü** ile veya **insülin injeksiyon kalemi** (NovoPen vb. gibi) ile yapılmalıdır. İnsülin injeksiyon kalemleri, injekte edilecek insülin dozunu önceden işaretlemek için bir ayar düğmesi ve ayrıca, kalem injeksiyon için hazırlanıp iğnesi cilt altına yerleştirildikten sonra kendi kendine injeksiyon yapmak (self-injeksiyon) için bir tetik içerir. Kalem içine 100 Ü/ml insülinden 1.5 veya 3 ml içeren bir **kartuş** (Penfill gibi) yerleştirilir ve kalemin ucuna silikonla kaplı özel ince hipodermik iğne (NovoFine gibi) takılarak kalem injeksiyona hazırlanır.

İnsülin'in vücut dışında taşınan **pilli pompalar** aracılığı ile önceden programlanmış bir hızda gün boyu ciltaltına, i.v. veya intraperitoneal olarak sürekli injeksiyonu, daha doğrusu infüzyonu yapılabilir; sabit hızda otomatik olarak sürekli verilen insüline ilave olarak, hasta düğmeye basarak yemeklerden önce belirli miktarda insülin injekte eder. Pompanın insülin solüsyonu içeren kartuşunu belirli aralarla (iki hafta gibi) değiştirmek gerekir. Bu pompaların boyutları (yaklaşık teyp kaseti kadar), elbise altında dışardan farkedilmeyecek ve hastayı rahatsız etmeyecek kadar küçültülmüştür. Yapay pankreas denilen **bilgisayarlı pompalar** kan glukoz düzeyini monitor ederek injeksiyon hızını glisemideki değişmelere göre sürekli ayarlar.

İnsülin analogları

Kısa etkili analoglar. İnsan insülini molekülünde belirli amino asidlerin yerine başkalarını sokmak suretiyle yapılan yapı-etki araştırmaları sonucunda elde edilen iki insülin, insülin lispro ve insülin aspart tıbbi kullanıma

girmiştir. **İnsülin lispro** insan insülininin B zincirinde 28 ve 29 numaralı pozisyonlardaki lizin ve prolin'in birbiriyle yer değiştirmesi suretiyle elde edilir. **İnsülin aspart,** bir amino asidi aspartik asidle değiştirmek suretiyle elde edilir. Her iki insülinin de ciltaltından injeksiyonunun ardından etkileri, regüler insülininkine göre daha erken başlar ve **daha kısa** sürer. Bu nedenle bu iki analog yemekten önce injekte edildiğinde yemek-sonrası (postprandiyal) hiperglisemi regüler insülin injeksiyonuna kıyasla daha düşük olur; ancak açlık glisemisi ve daha sonraki yemekten önceki preprandiyal glisemi biraz daha yüksek olur. Glisemisini yemek bazında veya gerektiği zaman insülin vermek suretiyle kontrol etmek isteyen görece hafif olgular için elverişli olabilirler. Ayrıca, yemek sırasında ve hatta yemekten sonra da uygulanabilmeleri nedeniyle hastalar tarafından daha fazla benimsendikleri ve hasta uyuncunun regüler insüline göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Uzun etkili analoglar. İnsülinin B zincirinin karboksi terminalinin 2 arjinin rezidüsü ile elongasyonu ve A21 pozisyonundaki arjininin, glisin ile yer değiştirmesi sonucu elde edilen "insulin glargine", ABD ve Avrupa'da 2000 yılında ruhsatlandırılmıştır. Bu yapısal değişiklikle oluşturulan yeni analog, nötral doku pH'sında daha az çözünür. İnsülin molekülünün heksamer şeklinde stabilizasyonu, injeksiyon bölgesinde çözülme ve absorpsiyonu geciktirir. Böylece sağlıklı bireylerdekine benzer şekilde rölatif olarak sabit bir bazal insulin düzeyi sağlanır. İnsülin glargine, günlük tek doz enjeksiyonla, tepe düzey göstermeksizin 24 saat glukoz düşürücü etki yaratır.

İnsülinin etkisini artırmanın bir diğer yolu da insulin molekülünü albumine bağlanma özelliği olan esterifiye olmamış yağ asidleriyle birleştirmektir. İnsülinin albumine bağlanması, molekülün absorpsiyonunu geciktirerek etkisini uzatabilir. İnsülin molekülünün yağ asidleriyle birleştirilmesi (açilasyon), genellikle B29 pozisyonundaki lizinin yan zinciri üzerinden gerçekleştirilir. Halen insan çalışmaları yapılmakta olan "insulin detemir"in, NPH insüline göre etkisi daha yavaş başlayan ve uzun sure devam eden bir analog olduğu tespit edilmiştir.

İnsülin Preparatlarının Etki Sürelerine Göre Sınıflandırılması

İnsülin preparatları etki sürelerine göre **kısa etkili, uzun etkili** ve **orta etkili** olarak üç gruba ayrılırlar. Bu üç grup arasında sadece etkinin devam süresi bakımından değil, fakat doğal olarak, etkinin başlama süresi ve doruğa erişme süresi bakımından da fark vardır. Şurası vurgulanmalıdır ki **bu süreler yaklaşık değerler**dir ve hastadan hastaya büyük ölçüde farklılık gösterirler. Ayrıca belirli bir hastada dozun büyüklüğüne, injeksiyon bölgesine, ekzersiz derecesine ve bazen kanda dolaşan anti-insülin antikorların afinitesine göre ve tam olarak bilinmeyen diğer bazı faktörlere göre farklılık gösterebilirler.

Kısa etkili insülin preparatları

Etkileri ciltaltından injekte edildikten en geç 30 dak sonra başlar ve preparatın türüne göre 5-16 saat arasında değişen bir süre devam eder. Bunlardan biri nötral regüler insülin, diğeri semilente insülindir.

Nötral regüler insülin: Berrak solüsyon halindedir. Solüsyonun pH'si 7'dir. Ciltaltından injekte edilir. **İntravenöz verilebilen tek insülin türüdür.** Modifiye insülin preparatları da (orta ve uzun süreli insülinler) aynı pH'de olduğu için, onlarla istenilen her oranda karıştırılabilir. Artık pek kullanılmayan, amorf ve kristal diğer regüler insülinler asid solüsyon şeklinde hazırlandıklarından ciltaltına injeksiyonlarını takiben injeksiyon yerinde pH'leri doku pH'sine yükselir ve orada çökerler; bu nedenle onların etki süreleri uzayabilir. Nötral regüler insülin'in böyle bir sakıncası yoktur. İnjeksiyon yerinde diğer regüler insülinlere göre daha az tahriş yapar. Nötral regüler insülin'in etkisi ciltaltına injeksiyondan 15-30 dakika sonra başlar. 1-3 saatte doruk düzeye erişir ve etkisinin devam süresi 5-7 saattir. Aynı şırınga içinde %50'den daha düşük oranda olmak koşuluyla, orta etkili bir insülin preparatı ile karıştırılırsa etki süresi ile ilgili parametrelerde belirgin bir değişme olmaz.

Semilente insülin veya çabuk etkili insülin çinko süspansiyonu: Amorf lente insülin preparatıdır. Solüsyonu bulanıktır. Etki süresi, kısa etki süreli diğer insülinlerinkinden daha uzundur. Sadece diğer lente insülinlerle ve regüler insülin ile karıştırılabilir.

Uzun etkili insülin preparatları

Etkileri geç başlar ve yaklaşık 36 saat kadar devam eder.

Protamin çinko insülin: Oldukça fazla çinko içerir (40 Ü insülin için yaklaşık 0.1 mg). İçindeki protamin miktarı insülini nötralize etmek için gerekenin üstündedir. Bu nedenle serbest protamin içerir. Regüler insülinle karışımı bekletilirse, protamin'in fazlası bu insülinle birleşir ve kısa süreli regüler insülinden beklenen çabuk etki gelişmez. Bunun için protamin çinko insülinle birlikte adı geçen kısa süreli insülin preparatlarını vermek gerekirse ya ayrı yerlere injekte edilirler veya karıştırma injeksiyondan hemen önce yapılır. Protamin çinko insülinin etkisi, injeksiyondan 7 saat sonra başlar. Bu preparat, glukozüriyi 24 saat boyunca ortadan kaldıracak dozda verilirse, genellikle bu sürenin sonuna doğru belirgin hipoglisemi yapar. Bu nedenle kısa etkili bir insülin preparatı ile birlikte azaltılmış dozda verilir. Etki süresinin 24 saatin üstünde (36 saat) olması pratikte sakınca teşkil eder. Bu tür insülin preparatı fazla kullanılmaz.

Ultralente insülin: En uzun etkili kristal lente insülin süspansiyonudur. İnsülinden başka bir yabancı protein içermediği için, kombine insülin preparatlarına göre alerjenliği daha azdır. Semilente ve kısa etkili süreli diğer insülinlerle karıştırılabilir.

Orta süre etkili insülin preparatları

Etkileri injeksiyondan iki saat sonra başlar ve 18-24 saat kadar sürer. Sık kullanılan modifiye insülinler bu gruptakilerdir.

İzofan insülin (nötral protamin Hagedorn insülin, NPH insülin) : İnsülini nötralize etmeye ancak yetecek kadar protamin içeren ve mutad protamin çinko insüline göre çok daha az çinko ile hazırlanan insülin preparatıdır. Gerçekte bir protamin çinko insülin türü olmasına rağmen serbest protamin içermediği için, daha kısa etkili nötral regüler insülinle kolayca karıştırılabilir. En sık kullanılan modifiye insülin türüdür.

Karma lente insülin: Lente insülinlerin iki türünün karışımından ibarettir. % 70 oranında ultralente ve % 30 oranında amorf semilente insülin içerir. Yabancı protein içermez.

İnsülinlerin karıştırılması: İleride diyabetin insülinle tedavisine değinilen bölümde belirtildiği gibi regüler insülin ve modifiye insülin preparatları belirli oranlarda aynı injektörle karıştırılarak ciltaltına injekte edilebilirler. Kural olarak injektöre önce regüler insülin ve sonra modifiye insülin çekilir. Çekiş sırasında bir preparatın şişesine diğer preparatın kaçırılmamasına dikkat edilir. Ayrıca, injektöre çekildikten sonra çalkalanarak iki preparatın daha da fazla karıştırılması tavsiye edilmez. İnjektör içindeki karışımın bekletilmesi, regüler insülin'in uzun etkili ile daha fazla birleşerek karışımındaki payının giderek azalmasına yol açabilir; bu nedenle karışım bekletilmeden injekte edilmelidir. İnsülin preparatlarının karıştırılma bakımından geçimlilikleri yukarıda belirtilmiştir. Önceden karıştırılmış müstahzarların çıkması, bu şekildeki bir uygulamanın gereğini azaltmıştır.

TABLO 77.3
İnsülin preparatlarının etki sürelerine göre sınıflandırılması ve bazı özellikleri

Tür	Preparat	Etkinin başlama süresi	Doruğa erişme (sa)	Yaklaşık devam süresi (sa)	Karışabilme
Kısa etkili[1]	Nötral regüler insülin	15-30 dak	1-3	5-7	Hepsi ile
	Semilente insülin	30-60 dak	4-6	12-16	Sadece lente'lerle ve regüler ile
Orta etkili	İzofan insülin (NPH insülin)	2-4 sa	8-10	18-24	Regüler ile
	Karma lente insülin	2-4 sa	8-10	18-24	Regüler ile ve lente'lerle
Uzun etkili	Protamin çinko insülin	7 sa	16-18	32-36	Regüler ile
	Ultralente insülin	7 sa	8-14	25-36	Regüler ile ve lente'lerle

1. Kısa etkili olan nötral regüler insülin solüsyon şeklindedir ve i.v. verilebilir; semilente insülin süspansiyon şeklindedir ve i.v. verilemez. Orta ve uzun etkili olanların hepsi de süspansiyon şeklindedirler ve i.v. verilemezler.

İNSÜLİN TEDAVİSİNİN YAN TESİRLERİ

Hipoglisemi: İnsülin tedavisinin en sık görülen yan

TABLO 77.4
Hipogliseminin başlıca belirtileri

Otonomik (adrenerjik) sistemle ilgili	SSS ile ilgili	
Taşikardi[1]	Başağrısı	Diplopi
Palpitasyon	Acıkma	Amnezi
Terleme	Halsizlik	Motor koordinasyon bozukluğu
Titreme	Mental konfüzyon	Konvülsiyonlar
Sinirlilik	Letarji	Koma
Anksiyete	Abuk sabuk konuşma	
Bazen kan basıncı yükselmesi	Görme bulanıklığı	

1. Seyrek olarak bradikardi olabilir.

tesiridir; tip 1 diyabetlilerde, tip 2 diyabetlilere göre daha sık ortaya çıkar. Bazen oral antidiabetik (sulfonilüre grubu) ilaç alanlarda da (özellikle yaşlı hastalarda klorpropamid veya glibenklamid gibi uzun etkili ilaçlar verilirse, yada karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik ediyorsa) olur; bu nokta bilinmezse insülin almayan bu tür hastalarda hipoglisemi komasından şüphe edilmez, tedavi yapılmaz ve sonuçta ölüm oranı artar.

Birçok inceleme yeterli dozda insülin ile tedavi edilen hastalarda ortalama 2 haftada bir minör semptomatik hipoglisemi epizodlarının meydana geldiğini, bilinç kaybı gösteren hipoglisemi komasının ise 4 veya 5 hastadan birinde yılda ortalama bir kez ortaya çıktığını göstermiştir. **Asemptomatik** koma gece uyku sırasında nisbeten sık görülür. İnsüline bağımlı diyabetlilerdeki bütün ölümlerin %3-5'inin hipoglisemi komasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Yukarıda belirtildiği gibi, sülfonilürelere bağlı koma ile yatırılan yaşlı hastalarda ölüm oranı nisbeten yüksektir. Tip 1 diyabetlilerde hipoglisemi insülin dozu ile **besin ve ekzersiz arasındaki dengesizlik**ten ileri gelir. Yemeğin atlanması ve gecikmesi veya olağan dışı fazla ekzersiz, bu hastalarda hipogliseminin en sık görülen nedenidir. İnsülin absorpsiyonunun bir günden diğerine değişiklik göstermesi, fazla antijenik insülinlerin kullanılması (eskiden), alkol alışkanlığı ve karaciğer hastalığı da hipoglisemi gelişmesine katkıda bulunur. Hayvan insülininden insan insülinine geçilmesinin, ikaz edici belirtileri azaltması nedeniyle hipoglisemi insidensini artırdığı bazı incelemelerde bulunmuştur. Beta-blokör ilaç alınması da hipogliseminin ikaz edici belirtilerini ve insidensini artırır.

Belirtiler, kan glukoz düzeyinin düşme hızına göre değişir. Bunların belirgin hale gelmesi için gliseminin 50-60 mg/dl'nin altına inmesi gerekir. Glisemi 35 mg/dl'nin altına düştüğünde **konvülsiyonlar** oluşur. İleri derecede hiperglisemisi olan ve uzun süre tedavi görmemiş hastalarda hücreler yüksek glukoz düzeyine adapte oldukları için bunlarda insülin tedavisine başlandığında hipoglisemi belirtileri yukarıda anılan değerin üstündeki konsantrasyonda bile belirebilirler. Klinik belirtilerin başlıcaları **otonom sinir sistemi stimülasyonuna bağlı olanlar ve nöroglikopeniye bağlı SSS belirtileri olarak** ikiye ayrılır. **Düşme çabuk olduysa,** refleks sempatik hiperaktivite belirtileri egemen durumdadır. Sempatik sinir stimülasyonu ve adrenal medulladan adrenalin salıverilmesi sonucu taşikardi, terleme, kan basıncı yükselmesi, titreme, sinirlilik gibi belirtiler gelişir. Açlık ve halsizlik duyumsanır. Seyrek olarak parasempatik eksitasyon belirtileri (bradikardi gibi) görülebilir. **Glukoz düzeyi yavaş düşerse,** beyin hücrelerinin yakıt gereksinmesinin, yeterince karşılanamamasına ait belirtiler tabloya egemen olur. Yukarıdaki belirtilere eşlik eden SSS belirtileri şunlardır: başağrısı, mental konfüzyon, abuk sabuk konuşma, görme bulanıklığı ve diplopi, amnezi ve motor koordinasyon bozukluğu. Glisemideki düşme devam ederse, nihayet koma ve konvülsiyonlar gelişir; bu son belirtiler nadiren, ön belirtiler belirgin hale geçmeden, birden gelişebilirler.

Hipoglisemi uzun sürerse beyinde organik lezyon gelişir. Koma ve konvülsiyon oluşturacak derecede hipoglisemi olmuş ve hasta kurtulmuşsa parkinsonizm, epilepsi, hemiparezi, ataksi, mental retardasyon gibi kalıcı bozukluklar ortaya çıkabilir.

Hipoglisemi komasının tedavisine başlamadan önce, bunun **diyabet komasından (diyabetik ketoasidozdan) ayırt edilmesi** gerekir. Bu iki durumun ayırt edilmesine yarayan bazı belirtiler Tablo 77.5'te gösterilmiştir. Ayırıcı tanıda şüpheye düşülürse hastaya i.v. glukoz verilir; bu, hipoglisemi komasında çabuk başlayan bir açılmaya neden olur. Diyabet komasında ise hastanın durumunu

TABLO 77.5

Hipoglisemi ve diyabet (ketoasidoz) komasının klinik belirtilere göre ayırıcı tanısı

Parametre	Hipoglisemi	Ketoasidoz
Nefesin aseton kokması	Yok veya az	Çok belirgin
Cilt	Islak ve soluk	Kuru ve kızarmış, turgor azalmış
Solunum	Derinliği normal, düzensiz	Derin ve düzenli (Kussmaul solunumu)
Kan basıncı	Normal veya yükselmiş	Hipotansiyon
Nabız	Dolgun ve hızlı (bazen bradikardi)	Zayıf ve hızlı
Pupilla	Midriyazis	Normal veya miyozis
Tremor	Var	Yok
Babinski işareti	Pozitif (genellikle)	Negatif
Laboratuvar bulguları		
Glisemi	Düşmüş	Artmış
Glukozüri	Yok	Fazla

değiştirmez ve belirgin bir zararlı etki de yapmaz. Diyabetik ketoasidozun tedavisi için insülin kullanılır; bu, hipoglisemi komasında durumu daha da kötüleştirir.

Hipogliseminin fazla ilerlemeden, çabuk tedavi edilmesi beyin zedelenmesini önlemek yönünden önemlidir. Hipoglisemi nöbetinin tedavisinde **eskiden beri kullanılan yöntem** i.v. injeksiyonla 25-50 ml **%50'lik glukoz solüsyonu** verilmesidir; uygulama büyük bir vene kalın iğne takılarak yapılmalı ve doku tahrişini önlemek için solüsyonun dokuya kaçması önlenmelidir.Daha düşük yüzdeli solüsyonlar büyük hacimde verilmelerini gerektirmesi nedeniyle tavsiye edilmez. Bu, bilincin (eğer bilinçsizlik saatlerce sürüp de beyin zedelenmesine yol açmamışsa), hemen normale dönmesini sağlar. Bunun ardından ağızdan karbonhidrat verilir veya devamlı i.v. infüzyonla 100-200 ml/ saat hızında % 10'luk glukoz solüsyonu verilir; bu uygulama uzun etkili insülin veya uzun etkili sulfonilürelere bağlı hipoglisemide önem kazanır. Bilinci kaybolmuş hastalarda i.v. glukoz solüsyonu verme olanağı yoksa, ufak miktarda bal veya şurup, ağız mukozasına sürülerek uygulanabilir; ayrıca bunların 30 ml'si 500 ml ılık suda çözülerek rektal yoldan lavman şeklinde verilebilir. **İkinci yöntem**, i.v. veya i.m. olarak 0.51 mg (çocuklarda 0.25 mg) **glukagon** injeksiyonudur. Bazı kaynaklarda glukagon'un 1 mg dozunda verilmesi tavsiye edilirse de bu doz 2-4 saat sonra başlayan bulantı ve kusmaya neden olur. Glukagon injeksiyonu karaciğer glikojenini mobilize ederek hipoglisemiyi düzeltir ve bilinci normale döndürür; glukagonun etkisi kısa sürdüğünden düzelmeyi sürdürmek için ağızdan karbonhidrat verilmelidir. Glukagon injeksiyonu i.v. glukoz injeksiyonuna göre daha kolay bir işlemdir. Bu nedenle hastane dışındaki tedavide, epileptik nöbeti olanlarda veya damarına kolay girilemeyenlerde tercih edilir. Tip 1 diyabetli hastaların yakınlarının glukagon ampulu bulundurması ve injeksiyonunu öğrenmesi tavsiye edilir. Eskiden hipoglisemi nöbetinin tedavisinde s.k. adrenalin injeksiyonu da tavsiye edilirdi; ancak bunun bir yararı olmaz; daha önce adrenal medulladan salıverilen endojen adrenalin bu maddenin yapabileceği kadar glikojenoliz oluşturmuştur. Bu nedenle dışardan verilen adrenalinden daha fazla bir etki beklenemez. Koma başladıktan sonra 45 dakikadan uzun bir süre geçmişse karaciğerde glikojen deposu ileri derecede boşalmış olduğundan glukagon da etkisiz kalabilir.

Posthipoglisemik hiperglisemi (rebound hiperglisemi, Somogyi fenomeni): Aşırı dozda insülin verilmesi sonucu oluşan hipoglisemi; asemptomatik nitelikte olsa bile zıt düzenleyici hormonların salgılanmasını artırarak, **hipoglisemiyi izleyen hiperglisemiye** neden olabilir; bununla birlikte hiperketonemi gelişebilir. Bu durum **özellikle Tip 1 diyabet olgularında** ortaya çıkar. Hipogliseminin tetiklediği hiperglisemi diyabetli olmayanlarda veya tip 2 diyabetliler gibi insülin rezervi bulunan kimselerde; ilave endojen insülin salıvermek suretiyle önlenebilir. Pankreasta insülin rezervi olmayan tip 1 diyabetlilerde ise bu düzelme yapılamaz. Hipergliseminin, esas olarak adrenalin ve büyüme hormonu salgılanmasının artırılmasına bağlı olduğu bulunmuştur. Bu hormonların salıverilmekte olduğu sırada, son doz insülin'in sağladığı insülin plazma düzeyinin düşmekte olması, hiperglisemi üzerinde artırıcı etki yapar. Beta-adrenerjik bloke edici ilaç verilmesi veya büyüme hormonu salıverilmesinin inhibe edilmesi rebound hiperglisemiyi hafifletir. Hiperglisemi gün içinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Tip 1 diyabetlilerde asemptomatik gece hipoglisemisi pek seyrek olmadığından, bu durumda hiperglisemi sabahleyin ortaya çıkabilir; bunu şafak fenomeninden ayırt edilmesi gerekir.

Tedavi için, olayı tetikleyen hipogliseminin ortadan kaldırılması amaçlanır. Bunun için insülin dozu azaltılır veya diyetle karbonhidrat alımının gün içindeki dağılımı ayarlanır.

Alerjik reaksiyon: Çeşitli insülin müstahzarları; insülin'in kendisi veya içindeki hayvansal kaynaklı insülin kontaminasyon ürünleri ya da modifikasyon için kullanılan maddeye karşı (protamin gibi) İgE türü antikorlar oluşması nedeniyle **lokal alerjik (immünojenik) reaksiyon** oluştururlar. Daha seyrek olarak kısmen İgG türü antikorlara bağlı **sistemik alerjik reaksiyon** olabilir. Tek başına domuz insülini içeren insülin preparatları, sığır insülini içerenlere göre daha az alerjik reaksiyon oluştururlar. Bunun nedeni domuz insülininin yapıca insan insülinine daha fazla benzemesidir. Sığır ve domuz insülinini birlikte içeren karma insülin preparatlarının immünojenitesi en fazladır. Yüksek derecede saflaştırılmış preparatlar ile alerjik reaksiyon insidensi son 20 yıl içinde azaltılmıştır. Suda çözünmüş preparatlar, depo preparatlara göre ve nötral preparatlar asidik olanlara göre daha az immünojeniktir.

İnsülin alerjisi insidensi; insülin türü, saflığı ve formülasyonu yanında hastanın genetik yapısına göre de değişir. Şöyle ki bazı HLA antijenleri olanlarda insüline antikor ve alerjik reaksiyon oluşturma insidensi artar: örneğin HLA-BW44 ve HLA-DR7 antijen kombinasyonu olanlarda olasılık % 90'a çıkar.

İnsülin alerjisinde rol oynayan antikorlar; eğer yüksek titreli bir şekilde oluşmuşlarsa, insülin etkisini immünolojik olarak kısmen azaltırlar ve **kısmi bir rezistansa** yol açarlar. Bunun sonucu olarak, rezistans oluşması insülin dozunun artırılmasına yol açar; öte yandan bir insülin preparatından daha az alerjik olan başkasına (örneğin sığır insülininden domuz insülinine veya insan insülinine) geçilmesi halinde doz azaltılması gerekebilir. İgG'lerin kandaki yarılanma ömrü uzun olduğundan (21-28 gün, İgE'lerinkini ise 2 gün), İgG titresinin düşmesi yavaş olur ve doz azaltılmasını, rezistansta İgG'nin rol oynayabileceğini düşünerek yavaş yapmak gerekir.

İnsülin tedavisini kesmek ve tekrar başlamak: **anam-**

nestik olarak, bazen insülin antikoru titresinin yükselmesine neden olabilir. Bu duruma bağlı olarak alerji insidensi artar ve daha seyrek olarak immünolojik insülin rezistansı da ortaya çıkabilir. Anamnestik reaksiyon nedeniyle; **geçici olarak insülin tedavisi görmesi gerekenlerde** (gebelik diyabetinde veya insüline sadece cerrahi girişim nedeniyle gereksinimi olanlarda olduğu gibi) en az antijenik olan **insan insülini kullanılmalıdır.** Aynı nedenle, insülin kullanmakta olup da bir süre için insülinsiz yapabilecek olanlarda, bu süre içinde gerekmese de insülin'in tamamiyle kesilmesi değil, küçük dozda sürdürülmesi tavsiye edilir.

İnsüline karşı mutad alerjik reaksiyon, injeksiyon yerinde lokal şekilde olur. Bunun da en sık görülen şekli, **lokal gecikmiş reaksiyon**dur; bu, T lenfosit-aracılı tip IV reaksiyondur ve insülin tedavisine başladıktan sonra 10 gün içinde ve son injeksiyondan yaklaşık 8-12 saat sonra, kaşıntılı, batıcı, kızarık ve sert bir kabarıklık şeklinde ortaya çıkar. En seyrek görülen lokal reaksiyon, tip I (İgE-aracılı) ürtiker ve hale'nin eşlik ettiği reaksiyondur; ilkinden farklı olarak son injeksiyondan sonra 5-10 dakika içinde başlar. Bu reaksiyon daha ziyade, yukarıda belirtilen gecikmiş reaksiyonla birlikte lokal bifazik reaksiyon şeklinde olur. **Sistemik alerjik reaksiyon**un yaklaşık % 0.2 oranında ortaya çıktığı kestirilmiştir. Daha ziyade tip I jeneralize alerjik reaksiyon şeklinde ve hafif olur. Anafilaktik şok derecesinde ağır olması çok nadirdir ve insüline bağlı fatal anafilaktik şok halen bildirilmemiştir. Sistemik reaksiyon nadiren, serum hastalığını taklit eder veya sitolizis ile (hemoliz veya trombositopenik purpura gibi) birlikte olur.

Lipodistrofi: Lipoatrofi veya lipohipertrofi şeklinde olur. **Lipoatrofi**nin lokal immün reaksiyona bağlı olduğu sanılmaktadır; atrofik yerde lenfosit infiltrasyonu olur. Belirli bir yere yinelenerek sürekli insülin injeksiyonu yapıldığında ciltaltı yağ dokusunun atrofiye uğraması sonucu orada bir **çukurluk** meydana gelir. Önlenmesi için aynı yere sık olarak injeksiyon yapılmaması ve injeksiyon yerinin sırayla değiştirilmesi tavsiye edilir. Tek-doruklu veya yüksek derecede saflaştırılmış insülin preparatları ile veya insan insülini ile bu yan tesirin insidensi düşük olmaktadır.

Bazı hastalarda bir yere sık insülin injeksiyonu **lipohipertrofiye** bağlı **lipom** oluşmasına neden olur. Allerjik (immün) bir reaksiyona değil, insülin'in lokal lipojenik etkisine bağlıdır. Saflaştırılmış insülin preparatları ile de olur. Lipom oluşan yerde ağrı duyumsanmadığı için hasta injeksiyonun buraya yapılmasını tercih edebilir; bu yere injeksiyondan sakınmak gerekir. Önlenmesi için injeksiyon yerinin sırayla değiştirilmesi tavsiye edilir.

Kilo alma: İnsülin'in anabolik etkisi nedeniyle, insülin tedavisi, hastanın kilo almasına neden olabilir. Bu, günlük doz yüksekse daha belirgin olur.

Görme bozukluğu (presbiyopi): Uzun süre tedavi görmemiş ve glisemisi çok yüksek olan hastalarda insülin tedavisi ile glisemi düşürüldüğünde gözde osmotik denge bozulur. Bunun sonucu lenste bozukluk olur ve kırıcılığı değişir. Bu durum birkaç haftada kendiliğinden geçer.

Yüzde veya ayakta ödem: Yüksek düzeydeki gliseminin insülinle birden düşürülmesi sonucu plazmanın osmolalitesinin değişmesi nedeniyle oluşur.

İNSÜLİN REZİSTANSI

İnsülin rezistansı ya tip 2 diyabette ve bazı nadir görülen diabetes mellitus şekillerinde olduğu gibi **doğal olarak** gelişir veya hastaların insülin ile tedavi sırasında zamanla artan miktarda kanda dolaşan İgG türü anti-insülin antikor oluşturması sonucu **iyatrojenik olarak** ortaya çıkar.

Uzun süre insülin tedavisi yapılan hastalarda bu maddeye karşı antikor oluşması ve antikorun insülini bağlayarak onu inaktive etmesi sonucu hastada insüline immün rezistans gelişir. Hastanın **günlük insülin gereksinimi 200 Ü'nün üstüne çıkmışsa** hastada insülin'e rezistans geliştiğinden söz edilir. Bu durumda genellikle kanda belirgin derecede anti-insülin antikorlar bulunur. İnsülin rezistansını belirleyen 200 Ü'lik günlük gereksinim gerçekte itibari ve yüksek bir değerdir. Bu değer pankreasın bir günde salgıladığı miktarın çok üstündedir. Pankreası çıkarılmış bir insanda günde 30 Ü insülin, eksikliği telafi etmeye yeterlidir. Nadiren o kadar fazla antikor oluşur ki hastaya günde 5.000 ünite insülin verilmesi gerekebilir. Rezistans gelişmesi için otuz günlük bir tedavi bile yeterli olmaktadır.

Yüksek derecede saflaştırılmış domuz insülini preparatlarına ve insan insülini preparatlarına karşı antikor oluşması ve buna bağlı rezistans gelişmesi nadiren olur. Rezistans gelişen hastalarda yüksek derecede saflaştırılmış insülin veya insan insülini kullanılması, bu tür insülinlerin mevcut antikorlardan daha az etkilenmesi ve antikor düzeyini azaltması nedeniyle hastanın insüline duyarlığını artırır ve günlük insülin gereksinimini azaltır. Klinik incelemeler domuz insülininin, alanini enzimatik olarak koparılmış alaninsiz şeklinin de rezistans gelişen olgularda günlük insülin gereksinimini azalttığını göstermiştir.

İnsülin rezistansı glukokortikoid veya immunosupressif (örneğin siklofosfamid) bir ilaçla tedavi edilebilir. Bu ilaçlar immünosüpresif etkinlikleri nedeniyle antikor oluşumunu azaltırlar ve böylece insülinin antikorla bağlanma oranını düşürürler. Gerçekte glukokortikoidler insülin'in çeşitli etkilerini antagonize ederler; fakat kanında yüksek miktarda antikor bulunan bir hastada antikor düzeyinin azalması sonucu insüline karşı duyarlığın ileri derecede artması, sözü edilen antagonist etkiyi fazlasıyla telafi eder. İnsülin rezistansının tedavisi için glukokortikoid ilaçlar yüksek dozda (örneğin günde 40-60 mg prednizon veya eşdeğeri) verilmelidirler.

Tedavi edilmemiş tip 1 diyabet olgularında insülinle tedavinin başlangıcında ketoasidoz nedeniyle insülin rezistansı vardır; daha sonra, insülin tedavisi ile bu durum ortadan kalkar ve insülin dozunu azaltmak gerekir.

Hücre düzeyinde yapılan incelemeler, daha önce belirtildiği gibi doğal (iyatrojenik olmayan) insülin rezistansında insülin reseptörü ve/veya glukoz transportör sistemi ve glukozun insülin etkisi altında hücrede metabolize edilmesi basamaklarındaki bozuklukların da rol oynayabildiğini göstermiştir.

ŞAFAK FENOMENİ

İnsülin tedavisi altındaki tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde **sabah erken saatlerde ortaya çıkan geçici hiperglisemi durumu**dur. İnsüline bağlı bir yan tesir değildir (bak. 7. Baskı 3. Cilt, s. 2390).

Sabah ortaya çıkan **posthipoglisemik hiperglisemi fenomeni** ile şafak fenomeninin karıştırılmamaması gerekir. Birincide insülin dozunu azaltmak gerektiği halde, ikinci olayda artırmak gerekir. Bu iki fenomen, nisbeten sık ve öngörülemez şekilde ortaya çıkan belirgin hiperglisemi ve hipoglisemi nöbetlerinin eşlik ettiği **oynak ("brittle") diyabetin** birçok nedeninden ikisini teşkil ederler.

II. Oral Antidiyabetik İlaçlar

İnsülin'in diyabet tedavisindeki güçlü etkinliğine rağmen ağız yolundan alınamaması önemli bir sakınca oluşturur. Bu nedenle oral yoldan etkili olan antidiyabetik ilaçların bulunması için uzun süre araştırmalar yapılmıştır. İlk olarak 1920'lerde bitkisel kaynaklı bir alkaloid olan dekametilendiguaid (Synthalin A) maddesi bulunmuştur. Bu madde, kan glukoz düzeyini düşürmesi yanında, belirgin hepatotoksik etki gösterdiğinden terkedilmiştir. Daha sonra bulunan bir alkaloid olan hipoglisin A maddesi de hipoglisemi oluşturmasına rağmen, toksik etkilerinin fazlalığı nedeniyle revaç bulmamıştır. 1940'ların başında tifo tedavisi için kullanılan bir sulfonamid türevinin hastalarda hipoglisemi oluşturduğu gözlemlenmiştir; bu maddenin köpeklerde belirgin bir hipoglisemi oluşturduğu ve pankreatektomiden sonra bu etkinin ortadan kalktığı bildirilmiştir. Bu gözlemden, 1955 yılına kadar diyabet tedavisinde yararlanılmamıştır. Bu tarihte, **karbutamid** adlı **sulfonilüre türevi** ilaç tedaviye girmiş ve bunu daha az toksik olan diğer türevler izlemiştir. Daha sonra fenformin ve diğer **biguanid türevleri** tedaviye girmiştir. Bunu, 1990'larda sülfonilüre benzeri ilaçlar (repaglinid gibi) ve insüline duyarlaştırıcı ilaçlar olan **glitazonlar** izlemiştir.

1. SULFONİLÜRE TÜREVİ İLAÇLAR

Yapıca antibakteriyel sulfonamidlere benzerler; fakat antibakteriyel etki göstermezler. Bu gruptan ilk bulunan ilaç olan **karbutamid**, paraaminobenzensulfonik asidin üre ile amid yapması sonucu oluşmuştur ve bu bileşikte ürenin amid bağı yapmayan diğer azotu butil grubu ile sübstitüe edilmiştir. Daha sonra bulunan ve karbutamidin yerini alan **tolbutamid** ve **klorpropamid**, yapıca karbutamide çok benzerler. Diğer "birinci kuşak" sulfonilüre türevleri olan **tolazamid** ve **asetoheksamidde**, sulfonilüre grubuna bağlı yan zincir, daha önceki ilaçlardaki gibi alifatik değil siklik bir gruptur. Buraya kadar sayılan sülfonilüre türevleri polar nitelikte (anyonik) bileşikler oldukları halde, **ikinci kuşak sülfonilüreler** fazla lipofilik (apolar) bileşiklerdir; lipofiliklerinin fazla olması moleküllerinde, sulfonilüre çekirdeğinin sadece bir ucunda değil, her iki ucunda da siklik karbon halkası içermelerine bağlıdır. Bu son ilaçlar mide-barsak kanalından, diğerleri gibi kısmen değil, tamamiyle absorbe edildiklerinden ve intrinsik aktiviteleri yüksek olduğundan ufak miktarda kullanılırlar. Örneğin tolbutamidin günlük dozu 0.5-2 g olduğu halde, ikinci kuşak sülfonilüre olan gliburidinki 2.5-20 mg'dir. Ayrıca ikinci kuşak ilaçların **gravimetrik etki güçleri** yanında, az da olsa **etkililikleri** (efikasiteleri) de daha yüksektir ve birinci kuşak ilaçların etkili olmadığı veya onların etkinliğinin kaybolduğu durumlarda etkili olabilirler.

Sulfonilüreler, klinik farmakoloji ile ilgili kısımda belirtildiği gibi, tip 2 diyabetli hastalarda glisemiyi koşullu olarak kontrol edebilmekle beraber, tedavi sırasında primer ve sekonder başarısızlık (bak. s. 1202) oranı görece yüksektir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde büyük sayıda hasta üzerinde, oral antidiabetikler ile ve diğer terapötik yöntemler ile yapılan tedaviyi karşılaştırmaya yönelik geniş bir inceleme (UGDP incelemesi) sekiz yıl süre ile tolbutamid uygulanan hafif diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıktan ölüm oranı, tedavi görmeyen hastalardakinden daha yüksek bulunmuştur (bak. s.1210). Aynı durum fenformin ile tedavi edilen grupta da ortaya çıkmıştır. Her ne kadar bu incelemenin sonuçlarını doğrulamayan başka incelemeler varsa da, sözkonusu inceleme sonuçlarının 1970'lerin başında yayınlanmasından beri oral antidiyabetiklerin uzun süredeki yarar/zarar oranları hakkında ciddi kuşkular uyanmıştır. Sözkonusu incelemede ölüm oranında tolbutamid aleyhine olan fark, ancak dört yıllık uygulamadan sonra belirgin hale gelmiştir. Laktik asidoz insidensini artırması nedeniyle biguanid türevi ilaçlardan fenformin, tıbbi değerini yitirmiştir ve halen kullanılmamaktadır. Ancak bir diğer biguanid grubu üyesi olan metformin, A.B.D. ve Avrupa dahil olmak üzere güvenle ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilacın laktik asidoz yapmadığı halihazırda kabul edilmektedir. UGDP çalışmasından sonra Tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol sağlanmasının geç diabet

komplikasyonlarına etkisini araştıran UKPDS çalışmasında ise, sulfonilüre ve/veya diğer antidiabetik tedavilerle intenzif şartlarda tedavi gören grupta mikrovasküler komplikasyonlar %25 oranında azaltılmıştır. Makrovasküler komplikasyonlar ise %16 oranında azalmasına rağmen bu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sulfonilüre bileşiklerinin hepsinin, etki mekanizması yönünden birbirlerine benzedikleri sanılmaktadır. Fakat kitlelerine göre etki güçleri, absorpsiyon dereceleri, metabolizma hızları, itrah hızları ve bunlara bağlı olarak dozları ve etki devam süreleri bakımından farklılık gösterirler. Maksimum terapötik dozda verildikleri zaman oluşturdukları maksimum hipogliseminin derecesi yani efikasiteleri arasındaki fark fazla değildir.

Farmakokinetik Özellikleri

Sulfonilüre türevi ilaçların farmakokinetik özellikleri ilaca göre değişiklik gösterir.

Tolazamid dışında diğerleri, mide-barsak kanalından oldukça hızlı absorbe edilirler. Birinci kuşak sulfonilürelerin absorpsiyon derecesi % 60 (klorpropamid) ile % 100 (tolbutamid) arasında değişir. İkinci kuşak sülfonilüreler tam veya tama yakın derecede absorbe edilirler. Glipizid en hızlı absorbe edilen oral antidiyabetiktir; doruk düzeyine 1-2 saatte erişir; onu gliburid izler. Birinci kuşak ilaçların gastrointestinal absorpsiyonu daha yavaştır. Glipizidin absorpsiyonu besinler tarafından yavaşlatılır. Oral antidiyabetikler genellikle yemeklerden yarım saat önce verilirler; günlük dozu bir kezde verilenler ise kahvaltıdan yarım saat önce verilirler.

Bütün sulfonilüreler **plazma albüminine yüksek oranda bağlanırlar.** Tolbutamid ve benzeri anyonik ilaçlar, albümin üzerindeki polar bağlanma yerlerine bağlandıkları halde, ikinci kuşak sulfonilüreler gibi fazla lipofilik ilaçlar apolar gruplara hidrofobik bağlarla bağlanırlar. Fenilbutazon, varfarin ve uzun etkili sulfonamidler gibi anyonik ilaçlar, tolbutamid ve benzerlerini albümin molekülü üzerindeki bağlanma yerlerinden sökerler. Bu durumda, plazmada serbest antidiyabetik ilaç konsantrasyonu artarsa da, bu olay eliminasyonu hızlandıracağından etkide kalıcı bir artma (hipoglisemik reaksiyon) genellikle yapmaz. Adı geçen ilaçlar, ikinci kuşak sülfonilürelerin plazma albümin moleküllerine bağlanmalarını bozmazlar.

Klorpropamid dışında diğer sulfonilüreler **karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilirler;** bu ilacın ise, idrar pH'sine göre %6 ile %60 arasında oynayan bir kısmı böbreklerden değişmemiş şekilde itrah edilir; pH'nin yükselmesi, oranı, bu aralık içinde artırır. Asetoheksamid gerçekte ön-ilaçtır ve karaciğerde hızlı bir şekilde hidroksiheksamide dönüştürülerek etkinlik kazanır. Diğer ilaçların metabolitleri genellikle inaktif veya daha az aktiftir. Hidroksiheksamid ise asetoheksamide göre 2.5 kez daha aktiftir. Monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlar, sulfonilürelerin metabolizmasını inhibe ederek onların etkinliğini genellikle artırırlar. Birinci kuşak sulfonilürelerin değişmemiş kısmı ve metabolitleri böbreklerden itrah edilirler. Klorpropamid plazma albüminine nisbeten yüksek oranda ve sıkı bir şekilde bağlandığı için itrahı yavaşladır. Bu ilaç en uzun etki süreli sülfonilüredir. Yüksek dozda aspirin, klorpropamid'in itrahını azaltarak etkisini potansiyalize eder ve hipoglisemik reaksiyona neden olabilir. Aspirin yüksek dozda tek başına da glisemiyi düşürebilir. Fenilbutazon hidroksiheksamid'in itrahını inhibe ettiğinden ve tolbutamidin karaciğerdeki metabolizmasını engellediğinden bu ilaçların etkinliğini artırır. Alkol, anabolik steroidler, kloramfenikol, dikumarol ve propranolol da sulfonilürelerin yaptığı hipoglisemiyi artırabilirler; bu ilaçlara bağlı etkileşmelerin bir kısmı farkmakokinetik nitelikte, diğerleri ise farmakodinamik niteliktedir.

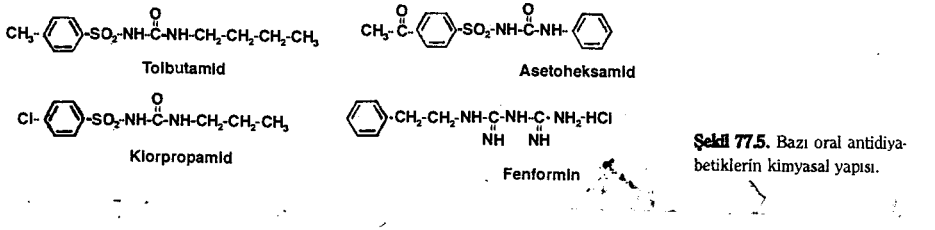
Glipizid, gliburid ve glibornurid karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilmek suretiyle elimine edilirler. Glipizidin metabolitleri inaktiftir, gliburidinkiler ve glibornuridinkiler ise ana bileşiğe göre çok az aktiftirler. İkinci kuşak ilaçlar ve özellikle glipizid, karaciğerde elimine edilmeleri nedeniyle, böbrek yetmezliği olan hastalarda genelde birinci kuşak ilaçlara tercih edilirler. Gliklazidin %20'den fazlası metabolize edilmez ve böbreklerden değişmeden çıkar; bu ilaç sözü edilen farmakokinetik özelliği bakımından klorpropamide benzer. Ağır karaciğer yetmezliği bulunan olgularda sulfonilürelerin çoğunun dozunun ayarlanması gerekir.

İkinci kuşak ilaçların intrinsik etkinliği yüksek olduğu için, terapötik plazma düzeyleri birinci kuşak ilaçlarınkine göre oldukça düşüktür.

Farmakolojik Etkileri ve Glisemiyi Düşürücü Etki Mekanizması

Sülfonilüreler pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırırlar; böylece insülininkilere benzeyen etkiler oluştururlar. Bu artma hem bazal insülin salgısında ve hem de glukoz yüklemenin veya yemeğin yaptığı insülin salgısında olur. Beta hücrelerinde insülin sentezi üzerine etkileri yoktur. Sentez edilip veziküller içinde **depolanmış insülinin salıverilmesini artırırlar.** Glukoz gibi, beta hücrelerini depolarize ederler. Ca^{2+}'un hücre içine girişini ve hücre içinden mobilizasyonunu artırırlar. Siklik AMP düzeyini yükseltirler.

Sülfonilürelerin beta hücrelerine Ca^{2+} girişini artırmaları, onları **indirekt şekilde depolarize etmelerine** bağlıdır. Şöyle ki bu hücrelerin membranında bulunan **ATP'ye-duyarlı potasyum (K_{ATP}) kanalları,** hücre içinde



Şekil 77.5. Bazı oral antidiyabetiklerin kimyasal yapısı.

doğal olarak oluşan ATP tarafından inhibe edilir (kapatılır); MgADP tarafından ise aktive edilir, açılır. Bu kanallar beta hücrelerinin doğal uyaranı olan glukoz tarafından indirekt bir şekilde kapatılır (bak. s. 1181). Kanal proteininin yanı başında onunla allosterik olarak kenetlenen ve üzerinde sülfonilüreler için yüksek afiniteli bağlanma yeri bulunan **sülfonilüre reseptör (SUR)** proteini bulunur. Gerçekte kanal, bir potasyum kanalı alt-birimi (Kir6.2) ve reseptör alt-biriminden oluşur. Reseptör farmakolojisi bakımından sülfonilüre-benzeri olan **repaglinid ve diğer glinidler** (örneğin nateglinid) de bu reseptöre bağlanır. Aralarında bağlanma kinetikleri bakımından fark vardır. Sülfonilüreler, ufak konsantrasyonlarda bile (örneğin glibenklamid ile nanomolar konsantrasyonlarda), SUR alt-birimine bağlanarak allosterik etki ile bu alt-birimin yanındaki potasyum kanalını kapatır. Sonuçta depolarizasyona ve ona bağlı olarak Ca^{2+} girişinin artmasına neden olurlar. Pankreas beta-hücresi membranında bulunan SUR, **SUR1 tipi reseptör** proteinidir. Başka bir gen tarafından sentez ettirilen SUR2A reseptörü kalp ve iskelet kasındaki ve SUR2B düz kaslar ve beyindeki K_{ATP} kanalları ile kenetlidir.

Normal kimselerde glukoz infüzyonu ile veya yemek sırasında, stimüle edilen insülin salgılanma hızının başlangıç dönemi (bak. Şekil. 77.2) erişkin tip diyabetlilerin bir kısmında kaybolmuştur. Bu dönemdeki kısa süren insülin salgılanması, beta hücrelerinin labil insülin havuzundan olur. Bu havuz, bazı hastalarda kaybolmuştur; sulfonilürelerle tedaviye başlandığında bu havuz yeniden oluşur ve insülin salgısı yukarıda belirtilen şekilde stimüle edildiğinde, **başlangıç dönemindeki hızlı salgılanma tekrar ortaya çıkar.** Sulfonilürelerin ikinci dönemindeki daha uzun süreli insülin salgılanması üzerinde artırıcı etkisi yoktur.

Deney hayvanlarında bu ilaçların akut etkileriyle pankreas dokusunda insülin düzeyini azalttıkları, pankreas veninde insülin düzeyini yükselttikleri ve histokimyasal yöntemlerle yapılan incelemelerde pankreas beta-hücrelerinde degranülasyon (insülin veziküllerinin boşalmasına bağlı) yaptıkları saptanmıştır. Sülfonilürelerin pankreatektomi yapılmış hayvanlarda glisemiyi düşürememeleri de onların akut etkilerinin pankreatik düzeyde olduğunu gösterir.

Ancak sülfonilürelerle **birkaç aylık tedaviden sonra,** bu ilaçların bazal ve stimüle edilmiş insülin salgılanmasında yaptıkları artma ortadan kalkar. Aynı zamanda, sulfonilürelerin i.v. injeksiyonunun yaptığı akut stimülan etkiye bağlı insülin salgısındaki geçici artma da kaybolmuştur. Bu gözlemler, kronik tedavi sonucu, beta hücrelerinin membranındaki sulfonilüre reseptörlerinde **downregulation oluşması** (reseptör sıklığının azalması) ile açıklanır. Bu durumda plazma insülin düzeyi tedaviden önceki düzeye indiği halde, açlık glisemisindeki veya postprandiyal glisemideki düşme devam eder. Bu bulguya dayanarak, tedavinin ileri döneminde sülfonilürelerin, beta hücreleri üzerinde değil, fakat pankreas dışında kalan (ekstrapankreatik) yerlerde etkinlik gösterdikleri ileri sürülmüştür; bu etki genelde hedef hücrelerdeki **insülin etkinliğinin artırılmasıdır.** Oral antidiabetiklerin, hedef hücrelerde insülinin etkinliğini artırdığını doğrulayan aşağıdaki deneysel bulgular elde edilmiş ve orada açıklanan yorumlar yapılmıştır. Ancak bir kısmı *in vitro* incelemelerde gözlemlenen bu deneysel bulguların tip 2 diyabetin tedavisi sırasında belirgin derecede meydana gelmesi şüphelidir. i) Sözkonusu ilaçlar yeterli süre kullanıldıklarında hedef hücrelerde insülin reseptörlerinin sıklığını ve insüline afinitesini artırabilirler; ayrıca bu reseptörlerin insülin tarafından aktivasyonunu izleyen post-reseptör olayların verimini yükseltebilirler. İnsülin hedef hücrelerinde glukoz transportörlerinin sentezini artırırlar. ii) Oral antidiyabetiklerin, damar endotel hücrelerindeki insülin reseptörlerinde, *in vitro* koşullarda insülin ile temasa gelme sonucu mutad olarak oluşan "downregulation" (bu şekilde reseptör sayısının azalması) olayını önledikleri gösterilmiştir. İnsülinin dokularda kapiler endotelini aşıp hedef hücrelere erişmesi, reseptör-aracılı transport ile olduğundan, endotelde "downregulation"un önlenmesi insülinin hedef hücrelere ulaşma hızını yeterli düzeyde tutar. iii) Karaciğer hücrelerinde "recycling" (bak. s. 1192) sırasında reseptör molekülünün sitoplazma içinde kalış süresini artırmaları da bu ilaçların hücre içinde insülin etkinliğini artırmalarına katkıda bulunabilir.

Özet olarak, sülfonilüre türevi ilaçlar tedavinin başlangıcında pankreastan insülin salgılanmasını artırmak suretiyle terapötik etki oluştururlar. **Bu etkiye toleransın oluştuğu ileri dönemde** ise hedef hücrelerin insüline duyarlığını artırmak suretiyle antidiyabetik etkinlik oluşturabilirler.

İnsanda kısa süre verildiklerinde, Langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını ve bu hormonun plazmadaki düzeyini etkilemezler. Uzun süre verildiklerinde ise glukagon salgılanmasını genellikle inhibe ederler. Deney hayvanlarında ufak dozda uygulandıklarında, glukagon salgılanmasını artırdıkları, fakat yüksek dozda inhibe ettikleri gösterilmiştir. Glukagon salgısında yaptıkları inhibisyon, fazla salgılanan insülin'e bağlı ikincil bir etki değildir; insülinden bağımsız olarak oluşur. Bu ilaçların pankreastan somatostatin salgılanmasını artırdıkları gösterilmiştir.

Oral antidiyabetik tedavisinin, eksojen insülin tedavisine göre bir **avantajı**, esas olarak portal insülin düzeyini yükseltmesi ve salgılanan insülinin yaklaşık yarısının karaciğerden ilk geçişi sırasında tutulması nedeniyle diğer dokulardaki insülin düzeyini pek yükseltmemesidir. İnsülin injeksiyonu ise hem portal hem de sistemik dolaşımdaki insülin düzeyini aynı derecede yükseltir ve nisbi bir sistemik hiperinsülinemi yapar, bu da insüline re-

zistans gelişmesini kolaylaştırır. Ancak, tip 2 diyabetli hastalarda çapraz ilaç verme yöntemi ile yapılan incelemeler, eksojen insülin ve oral ilaçların hiperglisemide benzer derecede düzelme yaptığını göstermiştir. Bu nedenle insülin rezistansı sorunu bu iki tür ilaçtan birinin diğerine üstünlüğü bakımında önemli bir nokta sayılmaz.

Sülfonilüreler, biguanid türevi ilaçlardan farklı olarak, **normal kimselerde** de diabetes mellitus'lu hastalarda olduğu gibi, hipoglisemi oluşturabilirler. **Biguanid türevi ilaçlar** hiperglisemiyi, hipoglisemi yapmaksızın azaltırlar. Sulfonilürelerin antilipolitik etkisi olduğu halde, biguanidlerin lipolitik etkileri vardır. Sulfonilüreler dokuların laktat kullanımını artırırlar, biguanidler ise azaltırlar.

Klorpropamid, böbrek üzerindeki indirekt etkisiyle **antidiüretik** tesir yapar; vücutta su tutulmasına ve dilüsyona-bağlı hiponatremi oluşmasına neden olur. Bu etkisi, kısmen **vazopresin**'in böbrek toplayıcı kanal hücrelerindeki su reabsorpsiyonunu artırıcı etkisini potansiyalize etmesine bağlıdır; bu etkileşme adıgeçen hücrelerin adenilil siklaz enzimi düzeyinde meydana gelir. Prostaglandin E'ler vazopresin'in bu hücrelerdeki etkisini inhibe ederler. Sülfonilüreler prostaglandin sentezini inhibe ettiklerinden, onların böbrekte vazopresini potansiyalize etmeleri, vazopresin etkisini baskılayan prostaglandin etkinliğini azaltmalarına da kısmen bağlı olabilir. Ayrıca, klorpropamid, vazopresinin Henle kıvrımı çıkan kolunda iyon reabsorpsiyonunu artırıcı etkisini güçlendirerek renal medullanın hiperosmolalitesini artırır. Tolbutamid ve glipizidin de, klorpropamid kadar güçlü olmamakla beraber antidiüretik etkisi vardır ve aynı mekanizma ile oluşur. Klorpropamid belirgin antidiüretik etkisi nedeniyle, diabetes inspidus tedavisinde kullanılır; fakat nefrojenik diabetes insipidus'ta etkisizdir. Vazopresinden yoksun olan bir sıçan türünde de (Brattleboro sıçanı) klorpropamid antidiüretik etki yapmaz.

Gliburid, tolazamid ve asetoheksamid gibi, yapıca tiazid türevi diüretiklere benzeyen sulfonilürelerin antidiüretik değil, **diüretik** etkileri vardır; diyabetli hastalarda su itrahını (serbest su klerensini) artırırlar. Bunun mekanizması kesinlikle belli değildir.

İlaçlar

Tolbutamid: Bugün kullanılan sulfonilüreler içinde etki süresi en kısa olan ve tıbbi kullanıma 1950'lerde ilk giren ilaçtır. Esas olarak karaciğerde, polimorfik bir enzim olan CYP2C9 ile metabolize edilmek suretiyle eliminasyona uğrar; eliminasyon hızı bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Az sayıda olduğu saptanan yavaş inaktivatörlerde yarılanma ömrünün, hızlı inaktivatör kişilerdekinden 9 keze kadar fazla olduğu bulunmuştur. Günlük mutad dozu 2 g'dır; yemeklerden önce ve gece yatarken 500 mg olarak 4 kezde verilir.

Tolazamid ve asetoheksamid: Tolbutamid için olduğu gibi aşağıda yazılı ikinci kuşak oral antidiyabetiklerin çıkmasıyla önemi azalmış olan ilaçlardır (bak. 7. Baskı 3. Cilt, s. 2396).

Klorpropamid: Etki süresi en uzun olan sulfonilüredir. Karaciğerde yavaş olarak oksidlenmek suretiyle bireyler arasında fazla değişiklik gösteren bir oranda inaktive edilir: yaklaşık % 6-60 kadarlık bir kısmı böbreklerden değişmemiş olarak atılır. **Etki süresinin uzun olmasının** nedeni, hepatik biyotransformasyonunun nisbeten düşük oranda olması ve böbreklerden yavaş itrah edilmesidir. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 33 saat kadardır (bazı kimselerde 60 saat kadar); bu değer idrar asidleştirilirse 70 saate kadar çıkar, bazikleştirilirse ortalama 13 saate inebilir. Maksimum hipoglisemik etkisi ağızdan alınışından 10 saat kadar sonra belirir; tek dozunun etkisi 60 saate kadar devam eder. Vücutta birikir; bu nedenle, seyrek de olsa, diğer sulfonilürelere göre daha sık hipoglisemi nöbeti yapar ve bu, daha uzun sürer. Çok yaşlı hastalarda, yemek zamanı düzensiz olanlarda veya karaciğer ya da böbrek yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır. Günlük dozu 100-500 mg (ortalama 250 mg)'dir; bir kezde ve kahvaltıdan yarım saat önce verilir. Klorpropamid, yukarıda açıklandığı gibi, **antidiüretik hormon ile etkileşir** ve onun toplayıcı kanallar üzerindeki etkisini potansiyalize eder. Su retansiyonuna ve hiponatremiye neden olabilir. Hiponatremi çoğu zaman asemptomatik derecededir; özellikle birlikte diüretik ilaç veriliyorsa bazen semptomatik derecede (125 mEq/L>) olur. Genetik yatkınlığı olanlarda disulfiram-benzeri reaksiyon yapar (bak. 61. Konu).

Gliburid (glibenklamid): İkinci kuşak oral antidiyabetiktir. Gravimetrik etki gücü yani intrinsik hipoglisemik etkinliği en yüksek olan uzun etkili iki sulfonilüreden biridir (diğeri glimeprid); günde 2.5 mg dozu ile bile glisemiyi kontrol altında tutar. Deneysel çalışmalarda pankreas dışındaki (damarlar gibi) ATP'ye duyarlı K^+-kanallarının ayırt edilmesi için kullanılır. Mide-barsak kanalından %80-85 oranında absorbe edilir. Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir; metabolitleri çok düşük de olsa hipoglisemik etkinlik gösterirler. Metabolize edilmemiş ana bileşiğin plazmadaki yarılanma ömrü kısa (1-2 saat) olduğu halde, ilacın glisemi üzerindeki etkisi 16-24 saat kadar sürer. Bunun nedeni, bu ilacın beta-hücreleri içinde toplanması ve metabolitlerinin de etkin olmasıdır. Başlangıçta, sabah kahvaltıdan önce 2.5 mg'lık tek doz halinde verilir; alınan yanıta göre dozu giderek 30 mg'a kadar artırılır. Etkisi uzun süreli olduğu için hipoglisemi yapma potansiyeli görece yüksektir. Hepatik glukoz çıkışını baskılaması da hipoglisemi yapıcı etkisini artırır. Bu ilacın ve aşağıdaki diğer ikinci kuşak ilaçların klerenslerinin azalması ve hipoglisemi potansiyellerinin artması nedeniyle karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara verilmeleri kontrindikedir. Gliburid, yatkınlığı olanlarda disulfiram-benzeri reaksiyon yapabilir. Su retansiyonu yapmaz, aksine serbest su klerensini hafif artırır.

Glipizid (glidiazinamid): Orta etki süreli ikinci kuşak oral antidiyabetiktir. Besinler absorpsiyonunu azalttığı için yemekten 30 dakika önce verilmelidir. Karaciğerde yaklaşık %90 oranında metabolize edilerek inaktive edilir; % 10 kadarı böbreklerden değişmeksizin itrah edilir. Hipoglisemi riski arttığı için karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrindikedir. Başlangıç dozu 5 mg'dir ve günde bir kez kahvaltıdan 30 dakika önce verilir; doz alınan cevaba göre giderek 15 mg'a çıkartılır. Daha yüksek günlük doz gerekiyorsa sabah ve akşam ikiye bölünerek verilir. Maksimum günlük dozu 40 mg'dir.

Glibornurid: Glipizid gibi orta etki sürelidir. Eliminasyon yarılanma ömrü 8 saat kadardır. Günlük dozu 12.5-75 mg'dır; 1 veya 2 kezde verilir. Glipizid'e göre daha sık hipo-glisemi yaptığı bildirilmiştir.

Gliklazid: Nisbeten uzun etki süreli bir ikinci kuşak sülfonilüredir. Mide-barsak kanalından %90'dan fazla absorbe edilir. Karaciğerde kısmen metabolize edilir; vücuda giren miktarının %20'den fazlası böbreklerden değişmeksizin itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü erkeklerde yaklaşık 8 ve kadınlarda 11 saattir. Trombositler üzerinde **antiagregant etkisi** de vardır; diabetli hastalarda azalmış olan doku plazminojen aktivatörü etkinliğini artırır. Kısıtlı sayıda hasta üzerinde yapılan kontrollu incelemelerde diyabetik mikroanjiyopatinin ve diabetik retinopatinin gelişmesini geciktirdiği bulunmuştur. Günlük dozu 80-320 mg'dır; bir veya iki kezde alınır. Diğer sülfonilürelere göre daha seyrek hipoglisemi yaptığı bildirilmiştir.

Sodyum glimidin (glikodiazin): Sulfonilüre türevi değil, sulfonilpirimidin türevidir; yapıca sulfadiazin'e benzer. Etki süresi kısadır. Diğer sülfonilürelerle sodyum glimidin arasında çapraz alerji ilişkisi yoktur; bu nedenle onlara alerjisi olan hastalarda kullanılabilir.

Glimepirid: Uzun etkili yeni kuşak bir sülfonilüredir. Günde bir kez kahvaltıdan veya diğer bir öğünden önce 1-4 mg alınır; gerekirse maksimum doz olan 8 mg'a çıkarılır. Yarılanma ömrü 5-9 saattir. Hepatik ve hematolojik yan tesirler yapabilir.

Glikuidon: Görece orta etki sürelidir. Dozu Tablo 77.6'da gösterilmiştir.

Kullanılışları

Diabetes mellitus: Tip 1 diyabette etkisizdirler. Günlük insülin gereksinmesi fazla olmayan, diyetle yeterli derecede kontrol altına alınamayan ve ketoasidoz eğilimi göstermeyen **tip 2 diyabette** kullanılabilirler. Açlık kan şekeri 150-160mg/dl'nin altında olan asemptomatik hafif diyabetli hastalarda genellikle ilaç tedavisi tavsiye edilmez. **Genellikle açlık kan şekeri 160 ve 200 mg/dl arasındaki hastalar**da hipoglisemik ilaç olarak oral antidiyabetikler tavsiye edilir. Şişman olmayan tip 2 diyabetlilerde indikasyon için öngörülen açlık kan şekeri alt sınırı düşük tutulabilir.

200 mg/dl'nin üstünde açlık glisemisi olanlarda tedaviye genellikle insülin ile başlanması tavsiye edilir. İnsülin ile tedavi edilen tip 2 diyabetli hastada **günde 20 Ü veya daha az insülin yeterli oluyorsa,** insülin hemen kesilip sulfonilürelerle tedaviye geçilebilir. Hasta günde 20-40 Ü insülin almakta ise, gene sulfonilürelerle tedaviye geçilebilir; fakat insülini hemen değil dozunu giderek azaltarak kesmek gerekir. Günde 40 Ü'den fazla insülin ile kontrol altında tutulabilen hastalarda sufonilüreler insülin'in yerini genellikle tutamazlar.

Uygun şekilde seçilmiş hastaların %50 ile %80 arasında kalan bir kısmında tedavinin ilk aylarında glisemiyi yeterli derecede kontrol altında tutabildikleri halde, zamanla (6-12 aylık tedaviden sonra) etkilerine karşı **tolerans gelişmeye başlar.** Tedavi uzadıkça, başlangıçta yeterli cevap veren hastaların yılda yaklaşık % 5-10 kadarında cevabın yetersiz düzeye indiği saptanmıştır. Bu durumda tedaviye **biguanid türevi bir ilacın ilave edilmesi** sülfonilürelerin yeniden etkinlik kazanmasını sağlayabilir. Diğer bir alternatif insülin ile tedaviye geçilmesidir.

Günlük dozları Tablo 77.6'da gösterilmiştir. Belirli bir doz sınırının ötesinde dozlarının artırılması daha belirgin bir hipoglisemik etki oluşturmaz. Eğer Tabloda gösterilen doz aralığının üst sınırına uyan günlük dozda yeterli etki elde edilmemişse dozu daha fazla artırmak gereksizdir; bu durumda tedavinin başarısız olduğu kabul edilir (primer başarısızlık).

1960'ların başında 12 üniversite kliniğinin katılmasıyla 8 yıl süre ile yapılan bir incelemede (**University Group Diabetes Project, UGDP**), çok sayıdaki erişkin tipi diyabetli hastada tolbutamid, insülin ve fenformin'in diyet veya plaseboya göre kardiyovasküler komplikasyonları ve mortaliteyi önleme yönünden daha üstün olup olmadıkları araştırılmıştır. Bu araştırmanın sonuçlarına göre tolbutamid veya fenformin kullanan hastalarda kardiyovasküler komplikasyon sıklığı ve bunlara bağlı mortalite, insülin kullanan veya sadece diyetle tedavi edilen ya da plasebo kullanan gruptakinden fazla bulunmuştur. Bu inceleme tasarım, yapılış ve bulguları değerlendirme bakımından ve incelenen popülasyonda obez hastaların fazla olmasına bağlı heterojenlik nedeniyle eleştirilere uğramış ve sonuçları kısmen şüphe ile karşılanmıştır. UGDP incelemesinin, tolbutamidin fazladan (excess) ölüme neden olduğu ve kardiyotoksik olabileceği şeklindeki sonucuna karşı yapılan önemli bir itiraz, bu ilacın açlık glisemisi 200 mg/dl'nin üstündeki hastalarda yani uygunsuz indikasyonda kullanılmış olmasıdır; bu tür hastalar tolbutamidin genellikle yetersiz kaldığı ve insülinle tedavi edilmesi gereken hastalardır. Ayrıca daha sonra, deneklerin 1/4'ünde tolbutamidin inaktivasyon

TABLO 77.6

Sülfonilüre ve biguanid türevi ilaçların günlük dozları ve tek dozlarının etki süresi

İlaç	Günlük doz (mg)	Devam süresi (saat)
1. Sülfonilüreler:		
a) Birinci kuşak ilaçlar		
Tolbutamid	1500-3000	1-12
Klorpropamid	125-500	Ortalama 36
b) İkinci kuşak ilaçlar		
Gliburid (glibenklamid)	2.5-20	16-24
Glipizid	2.5-30	3-8
Glibornurid	12.5-75	24
Gliklazid	80-240	8-11
Glikuidon	15-180	12
Glimepirid	1-4 (maks. 8)	24
2. Biguanidler:		
Metformin	1000-3000	4-8

hızının bireyler arasında büyük variyasyon gösterdiği bulunmuş ve yavaş inaktivatörlerin seçilmesinin fazladan ölüme katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışma A.B.D.'de oral antidiyabetiklere karşı hekimler arasında bir süre çekingenlik yaratmış ve bu durum daha sonra kısmen düzelmiştir. İncelemenin sonuçlarının Avrupa ülkelerinde oral antidiyabetiklerin kullanılışı üzerinde fazla bir yansıması olmamıştır. A.B.D.'de 1984'ten itibaren FDA tarafından sulfonilüre müstahzarlarının kutuları üzerine bu ilaçlarla tedaviye kardiyovasküler mortalitede artmanın eşlik ettiğini belirten bir uyarı konulması zorunluluğu getirilmiştir.

Tanı testi aracı olarak tolbutamid kullanılması: Bu testlerden biri **intravenöz tolbutamid testi**dir. İnsülin salıverilmesinde anormallik şüphe edilen hipoglisemi olgularının teşhisi için veya diyabetli hastaların sülfonilürelerle tedaviye yeterli bir cevap verip vermeyeceklerini kestirmek için uygulanır. Sabah aç karna 1g tolbutamid 30 san içinde yavaş olarak i.v. injekte edilir ve 0, 2, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 ve 180'inci dakikada kan alınarak plazma glukoz ve insülin düzeyleri ölçülür. Normal kimselerde insülin 5 dak içinde doruğa çıkar; glisemi ise 25-30 dak'da en düşük noktaya iner ve normal olarak düşme bazal düzeyin %50'sine kadar olur. **Beta hücrelerinin hiperplazisi veya hiperfonksiyonu** durumunda glisemideki düşme çok daha derin ve uzun olur; insülin salgılanması da fazla artar. Obezite, Cushing sendromu ve akromegali olgularında da abartılmış insülin salıverilmesi olur. Aşırı hipoglisemi oluşan hastaların birkaç saat izlenmesi ve i.v. glukoz ile tedavisi gerekebilir. Kan nümunelerinde insülin yerine C peptid düzeyindeki değişme izlenebilir.

Ayrıca glukoz tolerans testi ile bir hastanın prediyabetik durum olup olmadığını belirlerken bu testle kesin bir sonuç alınamadıysa, oral tolbutamid testi yapılır. Bunun için hastaya ağız yolundan 2 g tolbutamid verilir ve glisemide oluşan düşmenin yüzdesi saptanır. Normal kişilerin pek çoğunda bu dozda tolbutamid, glisemiyi ilaçtan önceki düzeyin %70'ine veya daha aşağısına düşürür. Belirtilen yüksek dozda ağızdan verilen tolbutamidin yapacağı tahrişi azaltmak için, onunla birlikte 2 g sodyum bikarbonat verilir.

Diabetes insipidus: Klorpropamidin antidiüretik etkisine yukarıda değinilmiştir. Sözü edilen hastalıkta bu ilaç günde 0.25-0.5 g dozunda ağızdan kullanılabilir. Nefrojenik diabetes insipidus'ta etkisizdir.

Sulfonilürelerle biguanidlerin kombie kullanılması: Bu iki farklı ilaçtan biri 3-6 ay tek başına denendikten sonra yeterli bir glisemi kontrolu elde edilemezse diğerine geçilir ve aynı süre kullanıldıktan sonra o da yetersizse birlikte kullanılabilirler. Farklı mekanizmalarla etki yapmaları birbirinin etkilerini artırmalarına yol açabilir. Yüksek sulfonilüre dozları ile kontrol altına alınamayan hastaların % 50'ye varabilen bir kısmında metformin eklenmesi durumu belirgin derecede düzeltebilir. Bazı yayınlara göre kombinasyon ancak açlık glisemisi 8.4 mmol/L'nin altında olanlarda ilave bir yarar sağlıyabilir.

Yan Tesirleri

Sulfonilürelerin en sık görülen yan tesirleri mide-barsak kanalında yaptıkları tahrişe bağlı bulantı, kusma, mide ekşimesi, karın ağırısı ve diyaredir. Nisbeten sık görülen diğer bir yan tesir türü ciltte oluşan alerjik döküntülerdir. Kemik iliğini deprese edebilirler; böylece lökopeni, trombositopeni ve agranülositoz yapabilirler. Kilo almaya neden olabilirler. Bu nedenle obez hastalarda tavsiye edilmezler; bu durumda onların yerine biguanidler kullanılabilir. Kilo alma kısmen, artan insülinin anabolik etkisine bağlı olabilir.

Klorpropamid gibi uzun etki süreli ilaçları kullananlarda yan tesir insidensi daha yüksektir; fakat %6'yı geçmediği bildirilmiştir. Bu ilaç nadiren kolestatik tipte sarılık oluşturabilir.

Sulfonilüreler **hipoglisemi ve buna bağlı koma** oluşturabilirler. Bu yan tesirin meydana gelme olasılığı aşağıdaki durumlarda fazladır: i) Aşırı dozda ilaç alınması. ii) Karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunması (eliminasyon hızının yavaşlaması). iii) Yaşlı hastalar. iv) Düzensiz besin alınması. v) Hipoglisemi yapma potansiyeli olan diğer ilaçlarla (propranolol ve diğer b-reseptör blokörleri ve alkollü içkiler gibi) veya sulfonilürelerin plazmadaki bağlanma oranlarını, metabolizmalarını veya itrahlarını azaltan ilaçlarla birlikte alınma (salisilatlar, uzun etkili sulfonamidler, varfarin, MAO inhibitörleri, kloramfenikol, fenilbutazon ve probenesid gibi). vi) Glisemisi normal olan diyabetsiz hastalar tarafından yanlışlıkla alınmaları.

Klorpropamid ve daha az derecede olmak üzere tolazamid ve glipizid vücutta **su tutulmasına** neden olurlar, hiponatremi ve su zehirlenmesi yapabilirler; bunun mekanizmasına s.1275'te değinilmiştir. Özellikle klorpropamid ve tolbutamid aldehid dehidrojenaz enzimini inhibe ederler, bazı kimselerde alkole karşı dayanıksızlık (**asetaldehid sendromu**) oluşturabilirler. Bu etkileşmenin en göze çarpan belirtisi yüzde vazodilatasyona bağlı kızarma (flushing)'dır. Klorpropamid ile tedavi altında iken ufak miktarda alkol alındığında bile bu reaksiyon ortaya çıkar. Genetik yatkınlığın sözkonusu olduğu ve reaksiyon gösterenlerde aldehid dehidrojenaz enziminin, alkolden oluşan asetaldehidi yavaş inaktive eden tipte olduğu saptanmıştır. İlginç olarak, bunlarda diyabetin mikroanjiyopati, makroanjiyopati ve nöropati gibi komplikasyonlarının, hızlı inaktivatörlere göre daha düşük oranda oluştuğu görülmüştür.

Klorpropamid özellikle yüksek dozlarda konfüzyon, halsizlik ve ataksi gibi nörolojik belirtilere neden olabilir.

UGDP incelemesinin sonuçları (bak. s. 1210) tartışmalı olmakla beraber, uzun süre kullanıldıklarında meydana gelmesi muhtemel (potansiyel) kardiyotoksik etkileri nedeniyle, oral antidiyabetiklerin kalp hastalarında kullanılmaması uygundur. İzole organ deneylerinde tolbutamidin yüksek konsantrasyonda kalbin kasılma gücünü artırdığı bulunmuştur; bunun insanlardaki kullanılışı bakımından önemi belli değildir. Tip 1 diyabette, belirgin böbrek veya karaciğer yetmezliğinde, laktasyon sırasında ve teratojenik etki potansiyelleri nedeniyle **gebelikte kontrindikedirler**. Tüm gebelik süresince kullanılmamaları uygun olur.

Etkileşmeler: Sulfonilüreler, plasma albüminine yüksek oranda bağlandıklarından, onları oradan kovan ilaçlarla etkileşirler. Bu nedenle aspirin ve sulfonamidler bu ilaçların hipoglisemik yan tesir olasılığını artırır. Ayrıca, alkol karaciğerde glukoneojenezi inhibe ederek karaciğerde glukozun üretimini ve kana salıverilmesini azalttığı için sulfonilürelerin hipoglisemi yapıcı etkisini potansiyalize eder.

2. SÜLFONİLÜRE BENZERLERİ (GLİNİDLER)

Pankreas beta-hücrelerinin ATP'ye-duyarlı potasyum kanallarını sülfonilüre türevlerinden farklı bir mekanizma ile kapatan ve kanala bağlanma kinetiği onlarınkinden farklı olan yeni ilaçlar geliştirilmeye başlanılmıştır. Bunlardan ilki olan **repaglinid,** 1999'da bazı ülkelerde tıbbi kullanıma girmiştir. Bu ilaçların farmakolojik etki profili, etkisinin kısa sürmesi dışında sülfonilürelerinkine benzer. Sülfonilüreler gibi, beta-hücresini SUR1 reseptörler aracılığı ile etkilerler (bak. s.1200).

Repaglinid, barsaktan çok çabuk absorbe edilir, bu nedenle etkisi çabuk başlar. Karaciğerde hızlı bir şekilde inaktif metabolitlerine yıkılır. Bu nedenle böbrek işlevi azalmış hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Eliminasyon yarılanma ömrü 1 saatten daha kısadır.

Diyet ve ekzersizle yeterince kontrol altına alınamayan hafif tip 2 diyabet hastalarında bu uygulamalara ek olarak kullanılır. Metforminle yeterince tedavi edilemeyen tip 2 diyabet hastalarında onunla birlikte de kullanılabilir. Sülfonilüreler ile aynı hedef noktayı etkiledikleri için kombinasyonundan sinerji beklenmez.

Yemekten önceki 30 dakika içinde herhangi bir zamanda ağızdan alınır. Etkisi kısa sürdüğü için akut etkisi esas olarak postprandiyal (yemek-sonrası) hiperglisemiye kısıtlı kalır. Bu ilaç, etkisinin zaman seyrine göre yemekten önce injekte edilen çabuk ve kısa etkili insülinin etkisini taklit eder. Son zamanlarda postprandiyal hiperglisemininin koroner hastalığı için risk faktörü olduğu ve tedavinin yeterliliği bakımından açlık glisemisinden daha önemli bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Dozu, ana yemeklerden 30 dakika önce verilmek üzere günde 3 kez 0.5 mg'dır. Daha önce oral antidiyabetiklerle tedavi görmüş ya da glikozillenmiş hemoglobin düzeyi yüksek (%8 <) olanlarda 1 mg'dır. Alınan yanıta göre doz, 1-2 haftalık aralarla 4 mg'a kadar artırılabilir. Maksimum günlük dozu 16 mg'dır. Ağır böbrek ve karaciğer yetmezliğinde, 75 yaşını geçenlerde, gebelikte ve emzirenlerde kontrindikedir. Başlıca yan tesirleri bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, duruma göre kabızlık ve ciltte döküntü, ürtiker ve benzeri alerjik reaksiyonlardır. Serumda karaciğer enzimlerinin düzeyini yükseltebilir.

Bir diğer glinid olan **nateglinid**, N-(trans-4-isopropylcyclo-hexy-carbonyl)-D-phenylalanine yapısındadır. Bu ilacın rumuzu A-4166 olarak bilinmektedir. Etki mekanizması repaglinid ile aynı olup postprandial glisemiyi düşürür. İlacın digoksin, warfarin, troglitazon ve metforminle etkileşmediği saptanmıştır.

Nateglinid çabuk ve tama yakın absorbe edilir. Çok hızlı ve kısa süreli olarak etki eder. Etkisi 15-30 dakikada başlar ve maksimum etki 30-60 dakikada meydana gelir. Plazma insülin düzeyi 3-4 saat sonra eski haline gelir. İlacın eliminasyon yarı ömrü 1.4-1.8 saattir. İlacın %80'i idrarla itrah edilir. Günde 3 kez ana yemeklerden 30 dakika önce alınır; gerekirse doz 3 kez 180 mg'a kadar çıkartılır. Genellikle metforminin yetersiz kaldığı durumlarda onunla birlikte kullanılır. Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği durumunda ilacın farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik görülmez.

3. BİGUANİD BİLEŞİKLERİ

Bu ilaçlar moleküllerinde birbiriyle birleşmiş iki guanidin grubu içerirler. İlk bulunan ilaç fenformin (feniletilbiguanid)'dir. Biguanid türevleri diyabetli hastalarda hiperglisemiyi azaltırlar, fakat hipoglisemi yapmazlar. Normal deneklerde glisemiyi düşürücü etkileri yüksek dozda bile pek belirgin değildir. Bu gruptaki halen kullanılan tek ilaç olan metformin, genellikle, sulfonilürelerle kombine kullanılır.

Etki mekanizmaları, sulfonilürelerinkinden farklıdır. **Beta hücrelerini etkilemezler** ve insülin salgısını artırmazlar. Etkilerinin **pankreas dışındaki yapılar üzerinde** olduğu sanılmaktadır. İnsülin düzeyini azaltırlar. Etki mekanizmaları kesinlikle bilinmemektedir. Başlıca **üç mekanizma** ileri sürülmüştür: (i) Periferik dokularda insülin'in etkinliğini reseptör sonrası düzeyde artırırlar. Anaerobik glikolizi hızlandırmak suretiyle glukoz ütilizasyonunu artırırlar. Bunun sonucu laktik asid oluşumunu hızlandırırlar. (ii) İnce barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltırlarsa da bunun pratik önemi şüphelidir. (iii) Glukoneojenezi azaltarak karaciğerden glukoz çıkışını azaltırlar; bu etkinin insülini potansiyalize etmeleri sonucu meydana gelmesi olasılığı vardır.

Metformin: Ağız yolundan alındığında çabuk absorbe edilir. Vücuttan çabuk elimine edilir, etki süresi kısadır. Plazma proteinlerine pek bağlanmaz (%5>). Eliminasyon yarılanma ömrü 1.3-4.5 saattir.

Metformin, sülfonilürelerin ve insüline duyarlaştırıcıların aksine, vücut ağırlığını çoğu olguda artırmadığından **şişman hastalarda** onlar yerine tercihen kullanılır. Diyet ve ekzersizle hiperglisemisi kontrol altına alınamayan hastalarda bu önlemler yanında tek başına yararlı olabilir. Yetersiz kalırsa akarboz eklenir; bu son ilacın glisemiyi az da olsa, genellikle istatistikçe anlamlı ölçekte biraz daha düşürdüğü bulunmuştur. Hasta akarbozun görece sık oluşturduğu flatulansı sorun yapıyorsa ve/veya kombinasyonun yaptığı düşme yetersizle metformin sülfonilüre türevi bir ilaçla veya bir glitazonla ya da gerekiyorsa insülinle kombine edilir.

Başlangıçta günde 1-2 kez 0.850 g alınır. Günlük doz giderek maksimum doz olan 3 kez 0.850 g'a çıkarılır. Yan tesirleri yönünden fenformin'e benzer. En sık görülen akut yan tesirleri alanların %20'ye kadarında ortaya çıkan diyare, dispepsi, iştahsızlık, bulantı ve ağızda metalik tattır. Barsaktan B_{12} vitamini ve folik asid absorpsiyonunu azaltır.

Metformin fenformine göre çok daha seyrek olsa bile laktik asidoz yapabilir; insidensi 1000 hasta-yıl için 0.1'den düşük bulunmuştur. Laktik asidoz oluşanların pek çoğunda böbrek yetmezliği bulunduğu ve ilacın itrahının azaldığı saptanmıştır. Bu nedenle metformin alan hastaların **böbrek yetmezliği bakımından izlenmesi** ve hafif bile olsa yetmezlik oluşanlarda ilacın kesilmesi gerekir. Pratikte uygun şekilde verilen metforminin laktik asidoz yapması pek söz konusu değildir.

Metformin, dehidratasyon, karaciğer hastalığı, ağır kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, geçmişte laktik asidoz öyküsü, uzun sürecek açlık veya çok düşük kalorili diyet, alkolizm, sepsis, şok, myokard infarktusu gibi laktik **asidoz eğilimi yaratan durumlar**da, gebelerde ve emzirenlerde **kontrendikedir.** Gebelerde ve emzirenlerde de kullanılmaz.

4. İNSÜLİNE DUYARLAŞTIRICILAR (GLİTAZONLAR)

Çeşitli **tiazolidindion türevi** ilaçların, insülin rezistansı gelişmiş durumlarda hedef hücrelerin insüline duyarlığını artırdıkları ve rezistansı kısmen kırdıkları bulunmuştur. Bunlara **insüline duyarlığı artırıcı ilaçlar** adı da verilir. Klinik kullanıma giren ilk üye olan **troglitazon** 1990'ların ortasında kullanılmaya başlanmıştır. Seyrek de olsa, ölümcül olacak veya karaciğer transplantasyonu gerektirecek kadar ağır karaciğer nekrozu yaptığı için Mart 2000'de piyasadan çekilmiştir. Daha güvenli olan **rosiglitazon** ve **pioglitazon** halen kullanılmaktadır.

Bu grup ilaçların deney hayvanlarındaki insülin rezistansı modellerinde karaciğer, çizgili kaslar ve yağ dokusu hücrelerinde glukoz transportörü sayısını artırmak suretiyle, hücrelerin, özellikle adipositlerin, glukoz ütilizasyonunu artırdıkları, insülin rezistansını azalttıkları ve ona duyarlığı artırdıkları gösterilmiştir. Sonuç olarak rezistan hastalardaki hiperinsülinemiyi, hiperglisemiyi, lipid düzeyini düşürdükleri saptanmıştır. İnsülin konsantrasyonunu düşürmelerine rağmen, hedef hücrelerde glukoz ütilizasyonunu artırırlar. Glikozillenmiş hemoglobin düzeyini de düşürürler. Biguanidler gibi, sadece antihiperglisemik etki yaparlar, **hipoglisemi yapmazlar. Normal kimselerde** insüline duyarlığı ve onun etkinliğini artıramazlar; glisemiyi değiştirmezler. İnsülin salgılanmasını artırmazlar.

Etki mekanizması tam olarak henüz aydınlatılmamıştır. Etkili olabilmeleri için ortamda insülin bulunmalı ve ona rezistans gelişmiş olmalıdır. Tiazolidindionlar, insülin hedef hücrelerinde, özellikle yağ dokusu hücreleri (adipositler)'de **"peroksizom proliferatörünü aktive eden reseptör-gama (PPARγ)"** adlı aslında bir nükleer transkripsiyon faktörü olan nükleer reseptörlere bağlanarak onu aktive ederler; başka bir deyişle bu reseptörlerin **agonisti**dirler. Yağ dokusu hücresinde bu reseptörlerin bilinen bir doğal agonisti kandan depolanmak üzere hücreye giren serbest (esterleşmemiş) uzun zincirli doymuş veya doymamış yağı asidleridir. Yağ asidleri çizgili kas hücresine de girerler, orada depo edilmeyip yakıt olarak kullanılırlar, böylece enerji oluştururlar. PPARγ çizgili kasta da bulunur. PPARγ, çekirdekte retinoid X-reseptörü ile etkileşir, onu stabilize eder ve onun genler üzerindeki etkinliğini güçlendirir. Bu etkileşme sonucu, gen transkripsiyonunu körükleyen (promoter) ko-faktörler, özgül genlerin düzenleyici bölgesinde toplanır. Bu olay lipid ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan genlerin, insülinin başlattığı sinyalleme kaskadı tarafından transkripsiyonunu hızlandırır. PPARγ, adipositlerde yoğun şekilde üretilir; ancak, iskelet kası hücresindeki miktarı azdır. Bu nedenle tiazolidindionların ana etki yerinin yağ dokusu olduğu sanılmaktadır. PPARγ etkinliğinin artması yağ depolanmasını artırır ve şişmanlamaya yol açar. Bu durumda gelişecek olan insülin rezistansının belirli bir kilo düzeyinden sonra tiazolidindionların terapötik etkisini tersine çevirmesi beklenir.

Tiazolidindionların karaciğerden glukoz salıverilmesini azalttıkları ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. GLUT-4'lerin sentezini artırarak yağ ve çizgili kas hücrelerinde glukoz girişini artırırlar. Yağ depolanmasını artırmaları nedeniyle kanda serbest yağ asidi düzeyini ve çizgili kasa sunumunu azaltırlar.

Troglitazon'un piyasadan kaldırılmasından sonra çıkan **rosiglitazon** ve **pioglitazon,** hepatotoksik etki potansiyenlerinin düşük olması nedeniyle bu ilacın yerini almıştır. Hiperinsülineminin ve insülin rezistansının eşlik etmesi nedeniyle sadece tip 2 diyabette kullanılırlar. Tip 1 diyabette yerleri yoktur. Diyet ve ekzersizle kontrol altına alınamayan hafif olgularda tek başlarına kullanılabilir. Her ikisi de metforminle birlikte kullanılabilir. Pioglitazon, sülfonilürüreler ya da metforminle yeterli yanıt alınamamışsa onlara eklenebilir. Kombine tedavi ile glisemide daha fazla bir düşme meydana gelir. Rosiglitazonun sulfonilüreler veya insülinle birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Pioglitazon ağızdan günde bir kez 15 mg verilir; alınan yanıta göre doz giderek 45 mg kadar artırılabilir. Rosiglitazon ağızdan günde 4-6 mg alınır. Her iki ilaç da vücut ağırlığını artırır. Vücutta su tutulması ve ödem yapabilirler; kalp yetmezliği olanlarda kontrindikedirler. Çok düşük dansiteli lipoprotein içindeki trigliseridlerin hidrolizini artırdıklarından ÇDDL düzeyini düşürürler. YDL düzeyini artırırlar. Rosiglitazon DDL düzeyini artırır; pioglitazon artırmaz. Ancak rosiglitazon YDL'yi artırdığı için aterojenez bakımından önemli bir gösterge olan DDL/YDL oranını değiştirmez. Hepatotoksik etki potansiyelleri düşüktür. Rosiglitazonun ALT düzeyinde belirgin bir artma yapmadığı bildirilmiştir. Ancak literatürde çok az sayıda da olsa rosiglitazon'a bağlı ciddi hepatoselüler zedelenme vakaları yakın zamanda rapor edilmiştir.Pioglitazon çok sayıda ilacın inaktivasyonunda rol oynayan **CYP3A4** enzimini indükler. Kendisi de kısmen bu enzimle yıkıldığı için, bu enzimi inhibe eden ketokonazol, itrakonazol eritromisin ve diğer ilaçlarla, ayrıca bu enzim tarafından yıkılan diğer ilaçlarla etkileşme potansiyeli vardır.

III. Diğer Antidiyabetik İlaçlar

Glukozidaz inhibitörleri: İnce barsak epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan **alfa-glikozidaz** enzimi besinler içinde alınan nişasta gibi polisakaridler ve sükroz (şeker) gibi disakaridleri glukoz, fruktoz ve diğer monosakaridlere hidroliz ederek sindirir. Bu sayede besinsel karbonhidratlar glukoz ve benzerleri şeklinde barsaktan absorbe edilebilir hale getirilmiş olur. Oligosakarid analogu olan **akarboz** ve monosakarid analoğu olan **miglitol** bu enzime, sindirilecek karbonhidrat moleküllerine göre bin kez veya daha yüksek afinite ile bağlanır ve karbonhidratların bağlanmasını kompetitif şekilde inhibe eder. Sonuçta, sindirilemeyen karbonhidratlar absorbe edilemez ve dışkı ile atılır. Bu ilaçlar besin içinde alınan glukozun ince barsak epitelinde sodyum-glukoz ko-transportu ile absorpsiyonuna dokunmazlar.

Yemeklerin başında alındıkları zaman posprandiyal kan glukozu yükselmesini yaklaşık %30 ile %50 oranında azaltırlar. Tek başlarına verildiklerinde hipoglisemiye neden olmazlar. Ancak insülin, sulfonilüreler veya repaglinid ile tedavi edilenlerde kullanılırlarsa bu ilaçların hipoglisemi yapma riskini artırırlar. Uzun süre kullanılırlarsa glikozillenmiş hemoglobin yüzdesinde 0.5-1 yüzde puanı kadar, ufak bir azalma yaparlar.

Alfa-glikozidaz inhibitörleri, diyet ve ekzersizle kontrol altına alınamayan hafif diyabette bu önlemlerle birlikte tek başına kullanılabilir. Oral antidiyabetik ilaç alanlarda onlarla birlikte kullanılabilirler; bu ilaçların hiperglisemiyi düşürücü etkinliğini, fazla olmasa da istatistikçe anlamlı derecede artırdıkları gözlemlenmiştir.

Akarboz, absorbe edilmediği için enterositlerin apikal membranı, üzerindeki enzimi lokal etkisi ile inhibe eder. Başlangıçta tek doz (bir yemekte) 50 mg dozunda

yemeğe başlamadan hemen önce alınır. Birden tam dozda alınması barsaktaki dayançsızlık belirtilerini artırır. Giderek günde iki kez, daha sonra üç kez alınmaya başlanır. Gerekirse 6-8 hafta sonra bir kezlik doz 200 mg'a yükseltilir.

Miglitol, tamamiyle absorbe edilir ve enterositlerin içinde birikir. Alfa-glukozidaz üzerindeki etki gücü, akarboza göre 6 kez daha fazladır. Başlangıç dozu günde bir kez 25 mg'dır; akarboz için tanımlanan şekilde kullanılır. Giderek günde 3 kez verilmeye başlanır ve bir kezlik doz gerekiyorsa 100 mg'a yükseltilebilir.

Bu iki ilacın en sık görülen ve ortak olan yan tesiri **flatulans** (karında gaza bağlı sişkinlik, geğirme ve yellenme)'dir. Hastaların %20-30'unda görülür ve hastanın ilacı bırakmasına yol açabilir. Bu olay, ince barsakta sindirilmiyen karbonhidratların kalın barsağa ulaştığında orada mikrofloranın mikroorganizmaları tarafından parçalanması sırasında çıkan gaza bağlıdır. Doz hızlı yükseltilirse görülme sıklığı artar. Karın ağrısı, feçeste yumuşama ve ishale neden olabilirler. Antasid kullanılması gaz üzerinde etkili değildir. Akarboz seyrek de olsa serumdaki karaciğer enzimlerinin düzeyini yükseltebilir; sarılık ve hepatit bildirilmiştir. Alerjik cilt döküntülerine neden olabilir.

Guar sakızı: Hindistanda yetişen Cyamposis türü bir bitkinin endosperminin öğütülmesi ile elde edilen galaktoz ve mannozdan zengin bir polisakkarid içeren bitkisel üründür. Olasılıkla barsaktan karbonhidrat absorpsyionunu yavaşlatarak diyabetli hastada postprandiyal glisemiyi bir miktar düşürebilir. Damping sendrom belirtilerini hafifletmek için de kullanılabilir. Yemekten hemen önce 5 g bir bardak su da karıştırılarak günde 3 kez alınır. Susuz veya az suyla alınırsa boğazda tıkanma yapabilir. Hipolipemik etkinliği de vardır.

Aldoz redüktaz inhibitörleri: Bu **enzim**in etkisiyle diyabetlilerde glukozdan aşırı miktarda sorbitol oluşması sonucu intraselüler sorbitol düzeyinin yükselmesi, poliol yolağı üzerinden hücrelere glukoz girişini artırır, membran permeabilitesini bozar, böbrek, retina ve periferik sinir hücrelerinin fonksiyonlarını bozar. Sözkonusu ilaçlar glukozun sorbitola dönüşmesini inhibe ederler; bu dönüşmenin diyabetik nöropati, retinopati ve muhtemelen nefropatideki önemi nedeniyle bu tür ilaçlar onları önlemek amacıyla geliştirmişlerdir. Halen tolrestat, sorbinil, alrestatin ve diğer bazı ilaçlar deneme dönemindedir.

İnsülin ve Oral Antidiyabetik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Diabetes Mellitus Hakkında Genel Bilgi

Diabetes mellitus hipergliseminin ve lipid ve protein metabolizmasındaki bozuklukların eşlik ettiği **göreceli** veya **mutlak insülin eksikliği sendromu**dur. Toplum içinde diyabet prevalensinin bazı ülkelerde yapılan incelemelerde %1-2 arasında olduğu kestirilmiştir. Türkiye'de 25000 bireyi içine alan bir tarama çalışmasında prevalansının %7.2 düzeyinde olduğu saptanmıştır.

Diyabetin tarihsel olarak ilk farkedilen bulgularının glukoz metabolizmasındaki bozukluklarla ilgili olması (glukozüri ve hiperglisemi gibi) ve bu bozuklukların ölçülmesinin kolaylığı, klinik ve laboratuvar incelemelerinde bu tür bulgulara ağırlık verilmesine yol açmıştır. Gerçekte diyabette sadece glukoz değil, fakat lipid ve protein metabolizması da bozulmuştur. Metabolizma bozukluğu, zamanla vasküler sistemde ve periferik somatik ve otonom sinir sistemlerinde bozukluk yapar. Vasküler bozukluklar daha ziyade kapilerler ve arteriyoller gibi küçük damarların düzeyinde olur yani genel bir adla **mikroanjiyopati** şeklinde olur. Damarları en fazla etkilenen organlar böbrekler (diyabetik nefropati veya glomerüler mikroanjiyopati) ve retina'dır (diyabetik retinopati). Ateroskleroti kalp-damar hastalıklarının oluşmasında diyabet, en önemli birkaç risk faktöründen biridir. Nöron düzeyindeki zedelenmede (**diyabetik nöropati**de) vücut sıvılarında konsantrasyonu yükselmiş olan glukozdan aldoz reduktaz enzimi aracılığı ile hücre içinde aşırı miktarda sorbitol meydana gelmesinin katkısı vardır.

TABLO 77.7
Tip I ve tip II diyabetin başlıca klinik belirtilerinin karşılaştırılması[1]

Belirti	Tip 1 diyabet	Tip 2 diyabet
Hiperosmolalite belirtileri (poliyüri, susama, noktürnal enürezis gibi)	++	+
Ketoasidoza yatkınlık	+	-
Kilo kaybı ve polifaji	++	-
Güçsüzlük ve yorgunluk	++	+
Kronik cilt infeksiyonları, yaygın kaşıntı ve vulvovajinit	+	++
Periferik somatik ve otonomik nöropati ve tekrarlayan görme bulanıklığı	+	++
Şişmanlık	-	+[2]

1. Karam ve diğ., 1986'dan yararlanarak hazırlanmıştır.
2. Olguların ancak %15-20'si şişman değildir.

Antidiyabetik ilaçlarla tedavinin etkinliğinin rutin göstergesi, kural olarak gliseminin normal veya duruma göre normale yakın düzeye döndürülmesi ve o düzeyde sürdürülmesidir. Bu nedenle gliseminin diyabet ve onunla ilgili durumlardaki önemine aşağıda kısaca değinilmiştir.

Gliseminin durumu: Gliseminin ölçülmesi ve izlenmesi, diyabet teşhisinde en önemli kriterdir. **Açlık glisemisi** yanında, 10-16 saat aç bırakılmış kişilere sabahleyin ağızdan 75 gram (gebelerde 100 gram ve çocuklarda 1.75 g/kg) glukoz verilerek yapılan **glukoz yükleme veya diğer adıyla glukoz tolerans testi** sırasında meydana gelen glisemi artmasına bakılır. Klinik yönden normal durum ile diyabetik durum arasında yer alan **"glukoza toleransın bozulması"** (impaired glucose tolerance, IGT) adı verilen bir durum ayırt edilir. Bu durumdaki kişilerin sadece %20 kadarında ileride diyabet geliştiği, %30 kadarında gliseminin normale döndüğü ve bu durumu devam edenlerde makroanjiyopatinin gelişmediği görülmüştür. Gebelerde, **gebelik diyabeti** denilen durumun teşhisine götüren glisemi sınırları biraz farklıdır. Aşağıda **açlık halinde ve yüklemeden sonra geçen belirli sürelerde** ölçülen plazma glukoz düzeyine (mg/dl) bakarak saptanan diyabet teşhisine ait kriterler gösterilmiştir (ADA, 1997):

	Açlık	1 saat	2 saat	3 saat
Normal	110>*	–	140>	-
Glukoza toleransın bozulması	110-125	–	140-200	-
Diabetes mellitus	126<	–	200<	-
Gebelik diyabeti	105<	190<	165<	145<

Aşikar klinik belirtiler gösterenlerde veya tekrarlanan ölçümlerde açlık plazma glukoz düzeyi 126 mg/dl'yi geçen ya da günün herhangi bir saatinde (random) glukoz düzeyi 200 mg/dl'yi geçenlerde yükleme yapılmadan diyabet teşhisi konulabilir. Ancak tanının, en az iki farklı zamanda yapılan ölçümlerle konfirme edilmesi gerekir. Açlık plazma glukozunun 110-125 mg/dl arasında bulunması, ancak glukoza toleransın normal olduğu bir durum da vardır ki, buna **"bozulmuş açlık glukozu"** (impaired fasting glucose, IFG) adı verilmektedir (ADA, 1997).

Tam kan ve plazma veya serumdaki glukoz düzeyleri arasında fark vardır; şöyle ki plazma veya serumdan ölçülen glisemi kandakinden %10-15 kadar yüksektir. Bunun nedeni, plazma kadar glukoz içermeyen kan hücrelerinin serum veya plazmada yokluğudur. Plazma veya serumdaki düzey, interstisyel sıvıdaki düzeye daha yakındır ve hematokritten bağımsızdır; bu nedenle laboratuvarlarda bu ölçülür. Kandaki normal açlık düzeyi 60-110 mg/dl ve diğer iki yerdeki 70-120 mg/dl'dir. Altmış yaşından yukarı olanlarda bu sınırlara yaş başına 1 mg/dl'lik bir ilave yapmak gerekir.

Glisemi ile birlikte bazı durumlarda **glikozillenmiş hemoglobin düzeyi** de ölçülür. Bu ölçüm ya glikozillenmiş Hb'nin ana komponenti olan **Hb A_{1c}** üzerinden yapılır veya totali üzerinden yapılır. Kandaki glukoz, bir ketoamin reaksiyonu ile hemoglobin'in iki beta-zincirinin N-terminal amino asidini glisemi ile orantılı bir derecede ve irreversibl bir biçimde glikozillerler. Glikozillenmiş hemoglobin'in kandan uzaklaştırılması ancak eritrositlerin yıkımı ile olur; bu yıkımın yarılanma ömrü 60 gün kadardır. **Glikozillenmiş hemoglobin'in total hemoglobine oranı** normalde %5-8 kadardır; uzun süren hiperglisemi bu oranı %15'e ve hatta daha yukarıya çıkarabilir. Glikozillenmiş hemoglobin düzeyi (yüzdesi), glisemi gibi ölçüm anındaki glisemi düzeyini değil, **son 2-3 ay içindeki gliseminin ortalama düzeyini** yansıtır.

Glukozüriye yakın zamana kadar glisemi düzeyinin göstergesi olarak klinikte fazla önem verilirdi. Ancak idrarda glukoz ölçüm yöntemlerinin gösterdiği değerler arasıdaki farklılıklar, idrardaki düzeyin idrar toplama anındakini değil, daha önceki durumu (örneğin sabah idrarının sadece sabahki glukozüriye değil gece boyunca olanı da) yansıtmasından doğan sorunlar ve böbrek glukoz eşiğinin değişkenlik göstermesi gibi faktörler bu parametrenin önemini azaltmıştır. Sayılan sakıncalardan en önemlisi olan ikincisi, **çift-işeme** (double voids) yaklaşımı ile ortadan kaldırılmışsa da pratik değildir. Bu yaklaşıma göre hasta laboratuvara geldiğinde mesanesini boşaltır, yarım saat bekledikten sonra ikinci kez işer. Mesanede rezidü idrar kalıyorsa bu yaklaşımın yararı azalır. Kronik böbrek yetmezliği ve bazı herediter böbrek fonksiyon bozukluklarında ve gebelik sırasında **nondiyabetik glukozüri** bulunur. Glukozüri üzerinden hiperglisemiyi izleme geleneğinin önemini azaltan diğer bir nokta, glisemi ölçüm tekniklerinin geliştirilmesi ve hastanın parmak ucundan alınan kapiler kanında glisemi tayinine olanak veren glukoz oksidazlı kağıt şeritlerle yapılan ve renk mukayesesine dayanan basit yöntemlerin ve rengi kantitatif olarak "okuyan" dijital elektronik aletlerin uygulamaya girmiş olmasıdır.

Diabetes mellitus'un tipleri: Diyabetin olguların büyük kısmını kapsayan iki ana tipi ve daha seyrek görülen bazı özel tipleri vardır. İki ana tipin (Tip 1 ve Tip 2) ayırtettirici temel özellikleri etyolojide ilkinde otoimmünitenin rol oynaması, diğerinde ise otoimmünitenin değil insulin rezistansı ve beta hücre sekretuvar bozukluğunun olmasıdır:

(i) Tip 1 diyabet: Juvenil diyabet, gençlikte başlayan diyabet veya ketoza yatkın diyabet diye de adlandırılır. İnsülin salgılayan beta-hücreleri harap olmuş ve insülinemi azalmıştır. Olguların çoğunda adacık hücrelerine karşı otoantikor hastalığın başlangıç dönemi hariç bulunmaz ve hastalık genellikle bir virus infeksiyonu sonucu oluşur; geri kalanlarda otoantikor titresi yüksektir ve diyabetle birlikte diğer bazı otoimmün hastalıklar da bulunur. Erişkin çağda başladığı zaman özellikle glutamik asid dekarboksilaza (GAD) karşı antikorların bulunması tanı açısından önemlidir. Glisemiyi kontrol altına almak, ketozu önlemek ve hastanın yaşamını sürdürmek için, dışardan insülin verilerek, **mutlak insülin eksikliğ**inin giderilmesi gerekir. Belirli bazı HLA antijen tipleri (DR 3 ve 4, DQβ-non-Asp 57 gibi) bu tip diyabetli hastalarda yoğunluk gösterir. Kalıtımla yakın bir ilişki göstermez.

* İngilizcede "more/less than" sözcükleri sayının önüne geldiği için bu işaret öne konur; Türkçede "den büyük/küçük", sayıdan sonra geldiği için işaret arkaya konmuştur.

(ii) Tip 2 diyabet: Bu tip diyabet olgularında beta-hücrelerde insülin yapılması ve depolanması genellikle bozulmamıştır; salgılanmada periferdeki insulin rezistansını kıramayacak boyutta göreceli bir azalma söz konusudur. **İnsülinemi** biraz azalmış, normal veya artmış bulunabilir. Önemli bir temel bozukluk hedef hücrelerde insülin reseptör sıklığının azalması (reseptör downregulation'u) veya hücre içide postreseptör düzeyde insülin etkinliğinin azalması ve direnç gelişmesidir. Downregulation kısmen hiperinsülineminin bir sonucudur. Tip 2 diyabet kalıtımla yakın bir ilişki gösterir; bu nedenle **ailesel predispozisyon** sözkonusudur. Bu tür diyabetlilerde, insülin reseptör geninde, glikojen sentaz geninde ve pankreas beta-hücresinin düzenleyici enzimi olan glukokinaz geninde polimorfizme yol açan mutasyonların varlığı saptanmıştır. Ancak kalıtımın geçiş şekli aydınlatılmamıştır. Ancak poligenik bir kalıtım olduğu muhakkaktır.

Tip 2 diyabetin **obez (şişman) ve non-obez (şişman olmayan) alt-tipleri** vardır. **Obez grup,** olguların yaklaşık % 80-85'ini oluşturur. **Obez grupta** aşırı beslenme ve besin maddelerinin kandan hücrelere geçip depolanmasının azalması, beta-hücresi stimülasyonuna ve bunun sonucu **hiperinsülinizme** neden olur; o da hedef hücrelerde reseptör sıklığını azaltır ve ayrıca postreseptör nitelikteki insülin direncine de yol açar. Diyetin düzenlenerek besin alımının azaltılması, vücut ağırlığını düşürerek belirtilen durumu ortadan kaldırır ve insüline duyarlığı artırır. Şişmanlık jinoid tipte değil, **android tiptedir.** Bu durumda kalça ve alt ekstremitelerden ziyade gövde, göğüs ve baş-boyunda (sentripedal) yağ toplanması vardır. **Obez-olmayan hastaların** çoğunda diyabetin patojenezinde beta-hücresi disfonksiyonunun rol oynadığı sanılmaktadır. Şöyle ki; glukoz düzeyi yükseldiği zaman, insülin salgılanmasında meydana gelen ve beta-hücrelerinin glukoreseptörlerinin uyarılmasına bağlı olan başlangıçtaki artma ortadan kalkmıştır veya gecikme gösterir. Ancak amino asid infüzyonu, sulfonilüre bileşiklerinin verilmesi veya glukagon injeksiyonu gibi diğer uyaranlarla meydana getirilen insülin salgılanmasında bozukluk yoktur. **Obez-olmayan alt-tip, oral antidiyabetiklere daha iyi cevap verir.** Bunlarda insülin tedavisi gerektirenlerin oranı genellikle daha azdır. Bu alt-tipin genetik bozukluğa bağlı seyrek görülen bazı özel şekilleri vardır. Bunlar otozomal dominant obez-olmayan tip 2 diyabet (Mason tipi diyabet) ve mutant insülin salıverilmesinin (pro-insülin molekülündeki veya insülin molekülündeki mutasyona bağlı anormallikler gibi) eşlik ettiği diyabet türleridir.

(iii) Diğer spesifik diyabet tipleri: Pankreas hastalıkları (alkolizme bağlı ve diğer tür pankreatitler gibi), diyabetojenik hormonların aşırı salgılanması halleri (Cushing sendromu veya hastalığı, feokromositoma, glukagonoma ve pankreatik somatostatinoma gibi) ve diyabetojenik etkili ilaçlarla (glukokortikoidler, oral kontraseptifler ve insülin salıverilmesini azaltan tiazid diüretikler, beta-blokörler, kalsiyum antagonistleri ve feniton gibi) tedavi, insülin geni, insülin reseptör geni ve glukokinaz geni mutasyonlarına bağlı kalıtsal diyabet gibi nadir görülen özel diyabet tipleri ile genetik bazı hastalıklara eşlik eden (örneğin Down sendromu gibi) diyabet türlerini de kapsar.

(iv) Gebelik diyabeti (jestasyonel diyabet): Gebelikte başlayan veya ilk kez gebelik sırasında farkedilen ve insüline duyarlığın azalmasından ileri gelen geçici diyabet durumudur. Glukoza toleransın bozulması ve diğer belirtiler gebelikten sonra da devam ederse kalıcı bir diyabet durumu sözkonusudur.

Diyabetin klinik belirtileri: Diyabetin en sık görülen iki şeklinden biri olan tip 2 diyabet genellikle yavaş gelişir ve uzun yıllar asemptomatik seyredebilir; temel belirtileri genellikle hafif veya orta derecede olur. Diğer şekil olan tip 1 diyabet ağır bir diyabet şeklidir, sıklıkla çocuklarda ve gençlerde olur. Başlamasından kısa bir süre sonra (birkaç hafta veya birkaç ay gibi) belirtiler şiddetli bir şekilde ortaya çıkar. Hiperglisemi ve onun yol açtığı hiperosmolaliteye bağlı osmotik dürez, poliyüri ve susama gayet belirgindir. Kilo kaybı ve ketoasidoz gelişmesi olağandır.Bu iki diyabet tipinin belirtileri karşılaştırmalı olarak Tablo 77.7'de gösterilmiştir.

DİYABETTE TEDAVİ İLKELERİ VE UYGULAMA ESASLARI

Diyabette tedavi ile **erişilmesi genellikle öngörülen uç nokta** ("end-point") **hipergliseminin elverdiğince normal sınırlara düşürülmesi veya bu sınıra yakın tutulmasıdır.** Glükozüri ve ketonemi daima önlenmelidir. Kavramsal olarak gliseminin düzeltilmesinin, karbonhidratlar dışındaki metabolizma bozukluklarını da düzelteceği kabul edilir; fakat bu varsayım tamamiyle doğru değildir. Hiperglisemi tek başına sağlık için zararlı bir bozukluktur; ancak hafif hiperglisemisi ve glukoz dayançsızlığı olan, hafif erişkin tipi diyabetli bir kimsede hiperglisemiyi tedavi etmenin mortaliteyi düşürmesi açısından yeterli veri yoktur. Öte yandan ileri derecede ve uzun süren hiperglisemisi olan bir hastada yapılan aynı tedavi, nöropati ve mikroanjiyopati gibi iki temel komplikasyonu geciktirir. Mikroanjiyopatinin, hiperglisemiye bağlı bir olay olmadığı ve diyabetle birliktelik (ko-ekzistans) gösteren ayrı bir genetik bozukluğa bağlı olduğu ileri sürülmüşse de, son deneysel kanıtlar bu görüşü doğrulamamaktadır.

Diyabet tedavisinin ana öğeleri diyetin düzenlenmesi ve bu arada şişman tip 2 diyabetlilerin ideal ağırlığa döndürülmesi, ekzersiz, insülin uygulanması ve sadece tip 2 diyabetlilerde gerektiğinde oral antidiyabetik ilaç verilmesidir.

İnsülin, tip 1 diyabette hipoglisemik ilaç olarak kullanılabilecek tek ilaçtır. Tip 2 diyabette ise insülin ve oral antidiyabetik ilaçlar arasında duruma göre tercih yapmak gerekir. Diyet ve ekzersizle hiperglisemisi kontrol altına alınamayan asemptomatik veya hafif semptomları bulunan hastalarda başlangıçta genellikle **oral antidiyabetik bir ilaç** insüline tercih edilir. İnsülin gibi injeksiyon gerektirmemeleri, ağızdan alınmaları ve doz hatası sonucu hipoglisemi yapma olasılıklarının daha az olması, sözkonusu tercihin temel nedenleridir. Oral antidiyabetikler ile başlangıçtan itibaren glisemide yeterli bir düşme sağlanamamışsa (**primer başarısızlık**) veya bir süre yeterli derece etkili bulunduktan sonra ilaç yetersiz olmaya başlamışsa (**sekonder başarısızlık**), **insüline geçmek** gerekir.

Asemptomatik veya hafif semptomları olan **tip 2 diyabetli** hastalarda ilaç-dışı önlemlerin yetersiz kalması halinde seyrek olmakla beraber **doğrudan doğruya insülin** ile antidiyabetik ilaç tedavisine başlayan hekimler vardır. Bazı kliniklerde belirli durumlarda da ilk ilaç olarak insülin, oral antidiyabetiklere tericih edilir; bu durumlar hastanın 40 yaşından aşağı olması, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması ve hastanın zayıf olmasıdır. Tip 2 diyabetli hastanın açlık glisemisinin çok yüksek olması da (250 mg/dl'nin üstü gibi) ilk ilaç olarak insülin ile tedaviye başlamayı gerektirir. C peptid düzeyinin düşüklüğü (insülin sentez ve salıverilmesinin azalması) da insülinle başlamayı gerektiren bir faktördür. İnsülin ile başlayıp yeterli derecede stabilize edilen hastalarda, yukarıda belirtildiği gibi, duruma göre insülin kesilip oral antidiyabetik ilaç tedavisine geçilir. Bu iki tür ilacın **birlikte kullanılması bazen gerekli olabilir.**

İnsülin tedavisinin yararı ile ilgili önemli kavramlardan biri, dışardan ilaç olarak insülin injekte etmekle vücutta fizyolojik olarak oldukça karmaşık bir düzen içinde salıverilen **doğal insülin'in etkilerinin yakından taklit edilmesinin mümkün olmaması** ve yararın sınırlı olmasıdır. Diğer bir önemli nokta, insülin dozunun mümkün olduğu kadar düşük tutulmasıdır; bunun aksi yapılırsa hem hipoglisemi nöbeti olasılığı artar ve hem de hiperinsulinemi sonucu, tip 2 diyabetlilerde hedef hücrelerde insülin reseptör sıklığındaki azalma daha da artırılır. Hipergliseminin insülin tedavisi ile 24 saat boyunca dakik bir şekilde normale döndürülmesi ideal olarak erişilmesi gereken bir hedeftir. Ancak bunun tam olarak gerçekleştirilmesi genellikle zordur ve hem de hipoglisemi tehlikesini artırır.

Uyuncu ve motivasyonu yeterli olmayan, 65 yaşını geçmiş hastalarda, asemptomatik olanlarda, vücut ağırlığını düşüremeyen ya da düşürmek istemeyen şişman kimselerde, ilaca iyi cevap vermeyenlerde veya ağır hipoglisemi nöbeti eğilimi gösteren tip 2 diyabetlilerde insülin veya oral antidiyabetiklerle yapılan **glisemi düşürülmesi gevşek tutulabilir.** Son zamanlarda özellikle tip 1 diyabetlilerde kullanılmak üzere, sürekli ve ayarlı insülin injeksiyonu yapan ve fizyolojik insülin salgılanmasını mümkün olduğu kadar yakından taklid etmeye ve glisemiyi kesintisiz ve sıkı bir şekilde kontrol altında tutmaya olanak veren ufak **insülin pompaları** yapılmıştır. Tip 1 diyabetlilerde pankreas transplantasyonu yapılmışsa da memnuniyet verici bir sonuç alınamamıştır. Adacık transplantasyonu ile ilgili çalışmalar ise devam etmektedir. Ancak ön sonuçlara göre adacıkların fonksiyonel kapasitelerinin bazı vakalarda teknik nedenlere bağlı olarak bir sure sonra azalıp kaybolması, halen aşılması gereken önemli bir sorundur.

Diyet uygulaması: Hangi tip olursa olsun diyabetli hastanın günlük diyetinin toplam kalori ve besin öğeleri bakımından düzenlenmesi esastır; ancak hastaların öngörülen diyete uyuncu çoğu zaman yeterli düzeyde olmaz. Bazı asemptomatik ve hiperglisemisi hafif olan tip 2 diyabetlilerde sadece diyet ve ekzersiz ile, ilaca gerek kalmadan glisemi normal düzeyde tutulabilir. İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç verilmesi gerekenlerde diyet uygulaması gevşetilmez; çünkü bu tür hastalarda, **diyet ilacın yerini tutan bir alternatif değildir, onun tamamlayıcısıdır.**

Tip 1 diyabette toplam kalori, hastanın ideal ağırlığını idame ettirmeye yetecek düzeyde saptanır. Bunlarda **yemeklerin** günlük insülin injeksiyon saatlerine **uygun şekilde zamanlanmış olması** gerekir; yemeğin gecikmesi, gecikme kısa süre de olsa hipoglisemiye yol açabilir. **Tip 2 diyabetlilerin** çoğu şişman oldukları için başlangıçta kilo kaybettirme diyeti uygulanır. Bunun için, başlangıçta hastaya günlük kalori gereksinimden 500-1000 kilokalori kadar eksik bir diyet uygulanır; bu şekilde haftada 0.5-1.0 kg kaybederek öngörülen ağırlığa düşmesi hızlandırılır. Tip 2 diyabetlilerde yemeğin gün içindeki zamanlanması veya kısa süre gecikmesi hipoglisemi yönünden fazla bir sorun yaratmaz. Amerikan Diyabet Derneğinin tavsiyelerine göre **günlük total enerji alımının** %12-20 kadarı protein, %50-60'ı karbonhidrat (özellikte nişasta türü polisakkaridler ve hububat türleri gibi) ve %30-35'e varan diğer kısmı yağ olmalıdır; yağ içinde doymuş yağ oranı %10'u geçmemelidir. Aterosklerotik komplikasyonların önlenmesi için **günlük kolesterol alımı da kısıtlanmalıdır.**

Diyetin ana komponentini teşkil eden **karbonhidratların türü ve lif içeriği** önemlidir. Çeşitli besinlerin eşit miktarda karbonhidrat içeren porsiyonlarının glisemiyi yükseltme bakımından etkinliklerinin veya özel bir deyimle **glukoz eşdeğeri olarak biyoyararlanımlarının** farklı olduğu bulunmuştur. Bunun bir ölçüsü olarak **karbonhidrat içeren besinlerin glisemik indeksi** kullanılır. Beyaz ekmeğin indeksi 100 olduğu halde şekerinki (sukroz) 86, makarnanınki 66, kuru fasulyeninki 54, dondurmanınki 52 ve mercimeğinki 43'tür. Pirincin indeksi de düşüktür; buna karşılık patatesinki 135 kadardır. Besinin glisemik indeksi ne kadar düşükse, neden olduğu postprandiyal hiperplisemi, içindeki karbonhidrata göre o kadar düşük olacak ve insülin gereksinimini nisbeten az artıracaktır. Besinin **liflerden zengin olması,** içindeki karbonhidratın glisemik indeksini düşürür. Mono- ve disakkaridlerin glisemiyi yükseltme hızı değişiklik gösterir; glisemiyi maltoz hızlı, laktoz ve fruktoz yavaş yükseltir ve sukroz ortada yer alır.

Diyabetli hastalarda **yapay tatlandırıcı** olarak kalori değeri olmayan ve çok ufak miktarda bile tatlılık veren yani şeker tadı verme gücü yüksek olan **sakarin sodyum**

(veya kalsiyum), sodyum siklamat ve aspartam kullanılır. İlk ikisinin, deney hayvanlarında insanda kullanılan miktarlarına göre çok yüksek miktarda kronik uygulamaları halinde tümör oluşturdukları bulunmuştur. Ancak insanda kullanılan miktarda karsinojenik oldukları epidemiyolojik incelemelerle kanıtlanamamıştır. Sodyum siklamat A.B.D'de yasaklanmıştır; fakat sakarine müsaade edilmiştir. Avrupa ülkelerinde her iki madde de tatlandırıcı ilaç olarak kullanılır. Ancak siklamatın hazır besinler ve içecekler içinde tatlandırıcı madde olarak kullanılmasına birçok Avrupa ülkesinde müsaade edilmez. Dilüe solüsyon halinde sakarin şekerden 300 kez, siklamat ise 30 kez daha güçlü tadlandırıcıdır yani belirtilen oran kadar az miktarları ile şekerinkine eşit tatlılık oluştururlar. Sudaki konsantrasyonları artarsa hafif acılık yaparlar. Aspartam, aspartik asid ve fenilalaninden oluşan bir dipeptiddir; karsinojenik etki potansiyeli yoktur. Şekerden tadlandırıcı olarak 200 kez güçlüdür; yani 5 mg'ı bir gram şeker kadar tadlandırır. Aspartamın bir gramı 4 kaloriye eşdeğerdir. Aspartamın çok yüksek ısılarda inaktive olması sorun teşkil edebilir.

Tatlandırıcı gücü daha düşük olan **sorbitol ve fruktoz** da aynı amaçla kullanılabilirler. Sorbitol ağızdan fazla alındığında osmotik diyare yapabilir. Fruktoz doğal bir monosakariddir ve glisemi indeksi düşüktür; hücreler tarafından kullanılması için insülin'in aracılığına gerek yoktur.

Diyabetliye **alkollü içki alması** genellikle tavsiye edilmez. Alkol alan diyabetlide duruma göre hipoglisemi de, hiperglisemi de oluşabilir. Hipoglisemi eğilimi daha sık oluşur; bu, alkolun ve ilaç alanlarda insülin'in veya oral antidiyabetiğin hipoglisemik etkilerinin birbirine eklenmesine bağlıdır. Az miktarda (25 ml gibi) alkolle bile hipoglisemi oluşabilir; açkalınması alkolün bu etkisini kolaylaştırır. Öte yandan, şekerli yiyeceklerle birlikte fazla alınan alkol,onların hiperglisemi yapıcı etkinliğini artırabilir. Diyabetiklere alkollü içecek olarak en fazla günde 1 kadehten daha az miktarda kırmızı şarap almalarına müsade etmek gerekir.

İnsülinle Tedavinin Esasları

Diyabetin insülinle tedavisi tip 1 ve tip 2 diyabetlide kısmen değişiklik gösterir.

Tip 1 diyabetin insülinle tedavisi: Bu durumda insülinle replasman tedavisi sözkonusudur ve uygulama yerleşmiş belirli ilkelere göre yapılır. İnsülin dozu; hastanın diyeti ve yapması gereken günlük aktivitenin (ekzersizin) derecesi dikkate alınarak hastaya göre **bireyselleştirilir.**

Teşhisten sonra yeterli dozda insülinle yapılan tedavi, beta hücrelerinde gelişen yıkımı yavaşlatabilir ve bir süre sonra hastanın insülin gereksinimini azaltabilir; böylece, daha düşük dozda insülinle tedavi sürdürülebilir. Ancak "**balayı**" dönemi diye adlandırılan ve bir kaç haftadan iki yıla kadar sürebilen bu dönemden sonra, doğal insülin üretimi sıfırlanır ve günlük insülin gereksinimi artar.

Günlük insülin dozunun saptanması ve ayarlanması ideal olarak kan glukozuna bakarak yapılmalıdır:

a) Glisemi ölçülerek insülin dozunun saptanması ve ayarlanması: Bu yöntem **günde 4 kez kan alınmasını** gerektirmesi nedeniyle hastalar için diğer yönteme göre daha zahmetlidir; ancak parmak ucundan alınan kapiller kanında glisemi ölçümüne olanak veren ve eğitimli bir hasta tarafından bile kullanılabilen ölçüm cihazlarının geliştirilmesi ile nisbeten kolay uygulanabilir duruma gelmiştir.

Bu yöntemin mutad şeklinde 70 kg ağırlığında ve günde 6 öğüne bölünmüş olarak 2200 kilokalorilik diyet alan standart bir hastaya sabahleyin **kahvaltıdan önce** 10'ar Ü regüler ve NPH insülin karışımı injekte edilir; **akşam yemekten önce** 8'er ünitelik karışım uygulanır. Sabahleyin, öğleyin, saat 17'de ve saat 21'de kan alınarak glisemi ölçülür. Günlük insülin dozuna günde 0.6-0.7 Ü/kg hesabiyle de başlanabilir ve bu doz ikiye bölünerek sabah (toplam dozun 2/3'ü) ve akşam (toplam dozun 1/3'ü) verilebilir. Sabah kanı önceki akşam verilen NPH insülin'in ve saat 17'deki kan sabah verilen NPH insülinin ve akşam yemeğinden 2 saat sonraki kan da akşam verilen regüler insülin'in dozunun yeterli olup olmadığını gösterir.

Bütün bu yöntemlerde ayarlama yavaş olarak yapılır; acil durum sözkonusu değilse dozlam en az 2 günlük aralarla değiştirilir.

Mutad şeklinde yapılan uygulama ile gliseminin günlük seyrini bütün örneklerde normal düzeye getirmek çoğu zaman mümkün olmaz; bütün kan örneklerinin normale döndürülmesine çalışılırsa **gece hipoglisemisi (noktürnal hipoglisemi)** ortaya çıkar. Bu nedenle tüm örneklerde glukoz düzeyinin normale inmesi istenilen **"yoğun (intensif) insülin tedavisi"nde** günlük injeksiyon sayısı üçe, hatta dörde yükseltilir. Bu durumda, toplam dozun yaklaşık %25'i gece yatmadan once NPH insulin olarak verilir.

Belirsiz ve beklenmedik **bir şekilde hipoglisemi oluşan hastalarda,** bunun nedeni ciltaltındaki karışımdan absorpsiyon hızının değişkenliği olabilir ve bu durumda günde 4 kez regüler insülin verilir ve gece yatarken verilene uzun etkili insülin eklenir.

Tip 1 diyabetlilerde insülin dozunun ayarlanmasında sorun yaratan bir durum, sabahın erken saatlerinde veya kahvaltı öncesinde ortaya çıkan **hiperglisemi**dir. Bu olay üç nedene bağlı olabilir: (i) **Akşam verilen NPH dozunun yetersizliği:** Bu durumda NPH'nin akşam dozu artırılır. (ii) **Somogyi fenomeni:** Gece hipoglisemisinin insüline zıt yönde etki yapan (kontra-regülatör) hormonların salgılanmasını aktive etmesine bağlı hiperglisemidir. Bu durumda NPH'nin akşam dozu azaltılır veya bir kısmı gece yatarken verilir ya da gece yatarken daha fazla besin alınır. (iii) **Şafak ("dawn") fenomeni:** İnsüline karşı dokuların duyarlığının sabah 5 ile 8 arasında azalması olayıdır ve uykunun başlangıç döneminde normal olarak salgılanan büyüme hormonu salgısının daha sonra diurnal artmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Diğer iki olayla birlikte hafif bir hiperglisemi şeklinde olur. NPH'nin akşam dozunun bir kısmını yatarken vermek suretiyle düzeltilebilir.

b) İdrarda glukoz ölçümü yapılarak insülin dozlanması: Eskiden insülin dozunun saptanması ve ayarlanması için rutin olarak bu yöntem kullanılırdı. Önceki yöntem için belirtilen zamanlarda kan yerine, çift-işeme (bak. s. 1206) ile idrar nümunesi alınır. Doz, idrarda glukozun çıkmamasını sağlayacak şekilde ayarlanır; arada sırada açlık kan şekerinin ölçülmesi ile idrardaki glukozüri negatifliğinin pekiştirilmesi gerekirdi. Mesane fonksiyonu anormal olanlarda veya böbrek glukoz eşiği mutaddan sapma gösterenlerde yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. Dolayısıyla, modern diyabetolojide idrar glukozu ile glisemi ayarının yeri yoktur.

Tip 1 diyabetin immünosüpresif ilaçlarla tedavisi: İmmunosüpresif ilaçlar tip 1 diyabetin başlangıç döneminde verildiklerinde rezidüel beta hücrelerinin yaşam süresini uzatabilirler. Bu amaçla prednizon ile birlikte azatioprin verilir. Prednizon'un hiperglisemik etkisini suprese etmek için birlikte nisbeten yüksek dozda insülin verilir. İnsülin, beta hücrelerini istirahate sokarak onların yaşam süresini uzatır. İnterlökin-1'in sitotoksik etkisinin beta hücrelerinin etkinliği devam ettiği takdirde arttığı saptanmıştır. Siklosporin ile yapılan immünosüpresyon da beta hücrelerinin yıkımını bir süre için önleyebilir. Ancak yapılan çalışmalarda yukarıda sözü edilen immunosupressif tedavilerin hiç birinde uzun dönem remisyon sağlanamadığı ve üstelik, hastanın bu ilaçların yan tesirlerine maruz kaldıkları görülmüştür. Bu nedenle günümüzde pratik manada bu ilaçların kullanımı pek

TABLO 77.8

Ağır diyabetik ketoasidozun (DAK'nin) semptomları, işaretleri ve laboratuvar bozuklukları ile bunların temel nedenleri[1]

Bulgular	Temel nedeni
Semptomlar	
Susama	Osmotik diürez [2]
Poliyüri	Osmotik diürez [2]
Yorgunluk	Protein kaybı, katabolizma, dehidratasyon[3]
Bulantı, kusma	Hiperketonemi (?), mide stazı
Karın ağrısı	K+ defisiti, mide stazı, ileus (?)
Kas krampları	K+ eksikliği (?)
İşaretler	
Dehidratasyon	Osmotik diürez[2], kusma
Taşikardi	Dehidratasyon[3]
Hipotansiyon	Dehidratasyon[3], asidemi
Ciltte sıcaklık	Asidemi [4]
Hipotermi	Asidemi[4]
Hiperventilasyon	Hiperketonemi, asidemi
Koma, uyuşukluk[5]	Hiperosmolalite
Laboratuvar bulguları	
Hiperglisemi[6] ve hiperketonemi [7]	İnsülin eksikliği
pH, P_{CO2} ve bikarbonatta azalma	Ketojenezin artması
Plazma K+'unda değişkenlik[8]	İnsülin eksikliği, asidemi, idrarla kaybın artması
Lökosit sayısında artma[9]	Hiperketonemi
Hematokritte artma	Dehidratasyon[3]

1. Alberti, 1989'dan alınmıştır. 2: **Osmotik diürez,** aşırı hiperglisemi nedeniyle böbreklere fazla glukoz yüklenmesine bağlıdır. 3. Dehidratasyona bağlı belirtilerde **plazma hacmi azalması (hacim deplesyonu)** ve ona bağlı dolaşan kan hacmi azalması rol oynar. 4. Asidemiye bağlı bu belirtilerde **asidemi**nin periferik damarlarda **vazodilatasyon yapması** ve ısı kaybını artırması rol oynar. 5. Hastaların çoğunda **başlangıçta uyuşukluk** durumu vardır, %10 kadarında ise bilinç kaybı (koma) bulunur. **Bilinç durumu,** hiperglisemi ve asidemiden ziyade hiperosmolaliteye paralel olarak seyreder. 6. Seyrek olarak **normoglisemik ketoasidoz** gelişir. 7. Hiperketonemiye en fazla katkıda bulunan keton cisimi β-**hidroksibutirattır**; asetoasetat ve asetonun katkısı daha azdır. Bazı biyokimyasal yöntemler hidroksibutiratı değil, diğer iki maddeyi ölçer. Bazen hidroksibutirat diğerlerine göre çok fazla arttığından, ölçüm yanıltıcı olabilir. 8. Akut olarak gelişen DKA'da, artan H+'nin hücreden akut K+ mobilizasyonu yapması nedeniyle **hiperkalemi** olur. Daha yavaş gelişen olgularda ise hücreden kana geçen potasyumu; idrarla kaybın artması, total vücut K+'unun eksikliğine karşın, dengeler ve normokalemi görülür. Çok yavaş gelişen DKA'da, özellikle hasta diüretik alıyorsa, **hipokalemi** görülür; bu, total vücut K+ defisitinin çok fazla olduğunu gösterir. 9. DKA'ya bağlı lökositoz ve hipertermi bazen **en önemli hazırlayıcı etken olan infeksiyon**un atlanmasına neden olabilir.

söz konusu değildir. Halihazırda kullanılan metod, intenzif insulin tedavisidir.

Tip 2 diyabetin insülinle veya oral antidiyabetiklerle tedavisi: Bu tür diyabetlilerde: (i) Beta hücrelerinin salgısındaki yetmezliğin veya (ii) İnsülin normal ve normalden fazla salgılandığı halde **dokularda insüline duyarsızlık gelişmesi**nin patojenezde rol oynaması nedeniyle, **insülin tedavisinin gereği hastadan hastaya değişir**. İnsülinemin genellikle normal veya normalden yüksek olduğu **obez (şişman) hastalarda** kalori bakımından kısıtlı diyetle ve ekzersizle kilo kaybı, insüline duyarlığı artırır ve glisemiyi normale döndürebilir. Hipoglisemik ilaç kullanmak gereken orta şiddetteki semptomatik obez hastalarda oral antidiyabetikler insüline tercih edilirler; onlarla hiperglisemi yeterli derecede düzeltilemezse insüline geçilir. Bu hastalarda **insülin tedavisinin başlıca sakıncaları,** plazma insülin düzeyini yükselterek hedef hücrelerde reseptör downregulation'u yapması ve böylece dokuların duyarsızlığını daha da artırabilmesidir; ayrıca, insülin, kalori kısıtlanmasına bağlı olarak hızlanan katabolik mekanizmaları inhibe ederek hastada kilo kaybını önler ve zayıflamadan beklenen duyarsızlık azalmasını engeller. Yapılan bazı çalışmalarda insulin-metformin kombinasyonunun daha az kilo alımına yol açtığı saptanmıştır.

Şişman olmayan tip 2 diyabetli hastalarda genellikle beta hücrelerinin glukozla uyarılması azalmıştır ve **insülinopeni** vardır; dokularda insüline karşı belirgin bir duyarlık azalması yoktur. Bu gruptaki hastalarda oral antidiyabetiklerin verilmesi ve onlarla hiperglisemi düzeltilemezse **insülin tedavisi yapılması (diyete ilave olarak) obez gruptakilere göre daha fazla olguda gerekebilir.**

Tip 2 diyabetlilerde, insülin tedavisi, **orta etki süreli bir insülin preparatı**nın (NPH insülin gibi) **günde sadece bir kez ve görece ufak dozda** verilmesi suretiyle yapılabilir; halbuki tip 1 olgularda insülin'in bölünmüş dozlar halinde günde en az iki kez verilmesi gerekir ve günlük doz genellikle daha fazladır. Ağır insülinopenisi olan az sayıdaki obez-olmayan tip 2 diyabetli hastalarda günde 2 kez insülin verilmesi gerekebilir.

Çoklu insulin tedavisi ile yapılacak yoğun insulin tedavisinde günlük toplam insülin dozunun saptanmasında vücud ağırlığı 0.6-0.7 ile çarpılır. Bu toplam dozun %25'i gece yatmadan NPH olarak verilir. Ayrıca her yemekten önce **günde 3 kez ciltaltından,** toplam dozun %30'u sabah, %22.5'u öğlen, %22.5'u akşam olacak şekilde regüler insulin veya kısa etkili insulin analoğu başlanır. Sonraki takiplerde bireysel olarak karar vermek suretiyle yemeklerin öncesi, sonrası, gece yatmadan ve gerekirse gece 03.00-05.00 kan şekerleri bakılarak eldeki hazır skalalara göre dozlar değiştirilir. İntenzif tedavi yapabilmek için günde bu şekilde 7 kez (minimum 4-5 kez, yemek önceleri ve yatma zamanı) kan şekeri takibini sürekli yapmak şarttır.

Günlük orta etkili insülin dozu **2 kezde verilecekse** bunun 2/3'ü sabahleyin kahvaltıdan önce ve 1/3'ü akşam yemeğinden önce injekte edilir. Böylece gece hiperglisemisi de önlenir. Gece hiperglisemisini önlemenin diğer bir yolu, orta etki süreli insülin yerine **uzun etkili insülin** kullanılmasıdır. Bu, günde bir kez sabah verilir. Doz, hedef plazma glukozları tutturulana kadar iki günde bir artırılır. Artırma minimum 4 ünite olmalıdır.

Diyabet tedavisinde kullanılacak modifiye insülin dozunun saptanmasında **diğer bir yaklaşım, doğrudan doğruya modifiye insülin** verilmesini öngörür. Hastaya sabah kahvaltıdan önce 10-20 Ü tek doz halinde orta süre etkili modifiye insülin verilir. Doz, hedef glisemi değerleri saptanana kadar iki günde bir artırılır. Artırma minimum 4 ünite olmalıdır.

İnsülin tedavisi sırasında dikkat edilecek noktalar: İnsülin tedavisi altındaki hastalarda diyet ve ekzersiz standardize edilir. Bunların miktarındaki değişme, günlük insülin dozunun yetersiz kalmasına veya aşırı gelmesine neden olabilir. Ekzersiz insülin gereksinimini azaltır; bunun nedeni dokuların glukoz ütilizasyonunu artırması ve muhtemelen çizgili kasların kasılması sırasında kas hücrelerinden insülin benzeri etkisi olan bir faktörün salıverilmesidir. İnsülin dozunun ayarlanması hasta hastanede yatarken yapılmışsa, saptanan günlük insülin dozu, **hastaneden çıkan ve günlük işlerini yapmaya başlayan bir hastada** fazla gelebilir. Bu nedenle ya hastanın günlük diyeti 250-300 kilokalori artırılır veya insülin dozu 1/3 oranında azaltılır; sonra bu durumda dozun tekrar ince ayarlanmasına başlanır.

İnsülin gereksinimini değiştiren faktörler: Diğer bazı durumlar da hastanın günlük insülin gereksinimini değiştirirler. Aşağıdaki durumlarda **insülin gereksinimi artar :** (i) İnfeksiyon, travma (cerrahi girişim dahil), heyecan ve anksiyete gibi **stres** yaratan etkenler: Bunların ACTH salgılanmasını artırmak suretiyle insüline karşı **akut rezistans** geliştirdiği sanılmaktadır. Fakat ön hipofizin günlük maksimum salgı kapasitesine uyan dozda ACTH injekte edildiğinde gelişen insülin rezistansının derecesi yukarıda sayılan durumlardakinden azdır. (ii) Ketosidoz. (iii) Gebelik: Gebeliğin üçüncü ayından sonra insüline karşı giderek artan bir rezistans gelişir. (iv) Laktasyon. (v) Menstrüasyon: Bazı hastalarda insülin gereksinimini artırabilir. (vi) Glukokortikoid ilaçlar, adrenalin ve diğer beta-mimetik etkili sempatomimetik ilaçlar, tiroksin ve oral kontraseptiflerin uygulanması.

Adrenerjik nöron blokörleri, β-adrenerjik reseptör blokörleri ve MAO inhibitörleri gibi ilaçlar **insülin gereksinimini azaltırlar.** Bu ilaçları almaya başlayan hastalarda insülin dozu ayarlanmazsa hipoglisemi gelişebilir.

Diyabetin Kronik Komplikasyonları ve Glisemi Kontrolunun Onları Önleme Bakımından Değeri

Diyabetin **kronik komplikasyonlarının başlıcaları şunlardır**: (i) **Mikrovasküler hastalığa bağlı** diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, kardiyak mikrovasküler hastalığa bağlı kardiyomegali ve yetmezlik. (ii) **Makrovasküler hastalığa** yani büyük damarlarda aterosklerozun hızlanmasına bağlı koroner kalp hastalığı, inme ve periferik gangrenler (bunlarda damar bozukluğu yanında, trombositlerdeki ve pıhtılaşma faktörlerindeki bozukluklar da rol oynar). (iii) **Nöronal bozukluğa bağlı** somatik ve otonomik nöropatiler (diyabetik nöropati). (iv) Diyabetik dermopati, ayak ve bacak ülserleri ve diğer **cilt bozuklukları**. (v) **Subkapsüler katarakt** ve senil (nükleer) kataraktın hızlanması. (vi) **Kemiklerde demineralizasyon,** eklem ve periartiküler yapıların bozuklukları. (vii) **Belirli infeksiyonlara** (bakteriüri, kandidiyazis ve pyelonefrit gibi) **eğilimin artması** veya diyabet için oldukça **spesifik bazı infeksiyonların oluşması** (nekrotizan myozit ve fasiit, maliny otitis eksterna vb. gibi).

Bu komplikasyonların büyük bir bölümü gerçekte diyabetin gelişmesinin bir parçası sayılırlar ve her iki tip diyabette de ortaya çıkarlar. Ancak bazı olaylar **bir tipte diğerine göre daha sık görülür. Aşağıdaki komplikasyonlar tip 1 diyabetlilerde daha sık** görülür: diyabetik nefropati, proliferatif retinopati, ağır otonomik nöropati ve subkapsüler katarakt. **Tip 2 diyabetlilerde daha sık görülen komplikasyonlar** şunlardır: makrovasküler anjiyopati ve ona bağlı komplikasyonlar, gözde maküler ödem, senil kataraktın hızlanması.

Tip 1 diyabetlilerde glisemiyi sıkı şekilde kontrol altında tutmanın diyabetik retinopati ve nefropati oluşmasını önleyip önlemediğini (primer profilaksi) veya gelişmesini geciktirip geciktirmediğini (sekonder profilaksi) incelemeye yönelik **"Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)"** adlı geniş çaplı bir epidemiyolojik inceleme yapılmıştır. Bulgular sıkı insülin tedavisi ile yapılan **primer profilaksi**nin, retinopati meydana gelmesi riskini mutad insülin tedavisine kıyasla %74 ve nefropati riskini %35 azalttığını göstermiştir. **Sekonder profilaksi** uygulananlarda retinopatinin ilerleme riski %53 ve nefropatinin ilerleme riski %37 azaltılmıştır. Klinik nöropati meydana gelme riski %69 ve oluşmuş nöropatinin ilerleme riski, %57 azaltılmıştır. Japonya'da tip 2 diyabetlilerde yapılan benzer amaçlı **Kumamoto çalışmasında** (Ohkube ve diğ., 1995) sıkı insülin tedavisi ile yapılan primer profilaksi retinopati ve nefropati meydana gelme riskini, mutad insülin tedavisine kıyasla sırasıyla %76 ve %73 azaltmıştır. Sekonder profilaksi ile bu komplikasyonların ilerleme riski sırasıyla %56 ve %64 azaltılmıştır. Ancak bu çalışmalarda sıkı tedavinin, hipoglisemi riskini artırdığı ve hastanın uyuncunu azalttığı da bulunmuştur. 1998 yılında sonuçları yayınlanan **"United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)"** çalışmasında, diyetle tedavi olan ve daha gevşek glisemik kontrolu olan (HbA_{1c} %7.9) hastalarla, oral hipoglisemik ajan (tekbaşına veya kombine) veya insülinle sıkı kontrol edilen (HbA_{1c} < %7.0) hastalar 10 yıldan fazla izlenmişlerdir. Sıkı (intensif) tedavi edilen grupta, mikrovasküler komplikasyonlar anlamlı olarak azalmış (%25), makrovasküler komplikasyonlarda da %16 oranında azalma gözlenmiştir. Ancak, makrovasküler komplikasyonlardaki azalma, istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır (p=0.052). Bu sonuçlara dayanarak komplikasyon riskini azaltmak için mümkün olduğu kadar fazla tip 1 veya 2 hastada, mümkün olduğu kadar erken olarak, **gliseminin sıkı insülin tedavisi ile normal düzeye düşürülmesi tavsiye edilmektedir.**

Tanı Testi Aracı Olarak İnsülin Kullanılması

Akromegali, Cushing sendromu ve diabetes mellitus'ta i.v. yoldan 0.1 Ü/kg insülin injekte edildikten sonra 60 dakika içinde birkaç kez kan nümunesi alınarak glisemi ölçülür. Böylece belirtilen glisemi profilinden hastanın **insüline karşı toleransı** hakkında bir fikir edinilir. Yukarıda sayılan hastalıklarda insüline karşı tolerans artmıştır. Endojen hiperinsülinizm durumlarında i.v. insülin injekte edip **plazma C peptid** düzeyini ölçmek suretiyle **insülin süpresyon testi** yapılır. C peptid endojen insülin salgılanmasının bir göstergesidir. Hiperinsülinizm, insülinomaya bağlı ise süpresyon olmaz.

Diğer kullanılış yerleri: Nöroleptik ilaçlar çıkmadan önce şizofreni ve benzeri psikozların tedavisi için insülin injekte edilerek koma tedavisi yapılırdı; bugün bu uygulama önemini yitirmiştir. Yemek zamanından 1-2 saat önce ufak dozda insülin verilerek anoreksia nervosa gibi şiddetli ve ciddi iştahsızlık halleri tedavi edilebilir.

DİYABETLE İLİŞKİLİ BAŞLICA ACİL DURUMLARIN TEDAVİSİ

Diyabetle ilişkili **başlıca acil durumlar : (i) Diyabetik komalar, (ii) Diyabetlide yapılması gereken acil cerrahi girişimler** ve **(iii) Akut myokard infarktusu**dur. Bunların, diyabetli hastada mortaliteyi artıran ana etkenleri teşkil etmeleri nedeniyle, mümkün olan durumlarda önlenmesi ve meydana geldiğinde titiz bir şekilde tedavi ve bakımı önemlidir. Bu nedenle aşağıda bu durumlara ve tedavisine nisbeten ayrıntılı bir şekilde değinilmiştir. **Diyabetik komalar denilince: (i) hipoglisemi koması, (ii) diyabetik ketoasidoz, (iii) hiperosmolar hiperglisemik non-ketotik koma ve (iv) laktik asidoz** anlaşılır; üçüncüsü az ve dördüncüsü çok az görülür. Şurası vurgulanmalıdır ki diyabetik komalar deyimi yanıltıcı bir deyimdir; çünkü yukarıda sayılan durumlar hekime genellikle koma halinde değil, çoğu zaman bilinç bulanıklığı ve sersemlik (uyuşukluk) halinde gelirler. Hipoglisemi koması, diyabetlilerde oluşan acil durumların en sık görüleni ve tedavi ile en kısa zamanda düzeltilebilenidir.

1. Hipoglisemi koması

Bu acil durumun özelliklerine ve tedavisine daha önce değinilmiştir.

2. Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA) diyabetle ilişkili acil durumlar içinde hipoglisemiden sonra ikinci sıradaki ölüm nedenidir. Özellikle tip 1 diyabetli genç hastalarda ve 65 yaşını geçen yaşlı hastalarda DKA'ya bağlı mortalite artar; yaşlı grupta %50'ye çıkabilir. DKA sadece tip 1 diyabetlilerde değil, fakat ağır stres durumlarında tip 2 diyabetlilerde de oluşur. Toplam ölüm oranı, uzmanlaşmış kliniklerde %3-5 olduğu halde, genel hastanelerde %20'

ye kadar çıkar. Bu nedenle **önlenilmesi önemlidir;** bunun için **gerek hastanın ve gerekse hekimlerin** bu konuda eğitilmesi tavsiye edilir. Hekimin tedavi ile ilgili **ayrıntılara dikkat etmemesi** ölüm oranını artırır.

DKA'nın işaret ve semptomları, laboratuvar bozuklukları, insülin ile katabolik hormonlar (glukagon, kortizol, adrenalin, noradrenalin ve bir dereceye kadar büyüme hormonu) arasındaki nazik dengenin **bozulmasına bağlıdır.** Bu nedenle DKA esas olarak mutlak insülin eksikliğine ve/veya nisbi insülin eksikliğine bağlı olarak gelişir. Bazen gelişmesi **yavaş** ve **sinsi**dir, ayları alır. Buna karşılık tip 1 diyabetli genç hastalarda insüline ara verdikten 12-18 saat sonra ortaya çıkabilir. **Mutlak insülin yetmezliğine bağlı** DKA, tip 1 diyabetin yeni başladığı olgularda veya bu tür diyabetlilerin insülin tedavisini kesmesi durumunda ortaya çıkar. **Nisbi insülin yetmezliği,** insülin gereksinimini artıran aşağıdaki iki durumda hastanın insülin **dozu artırılmadığı takdirde ortaya çıkar:** i) Akut hastalıklar: infeksiyon (ADK'ye en sık yani olguların %50'den fazlasında, neden olan durumdur), myokard infarktusu, inme, travma, bazen ağır emosyonel bozukluklar. ii) Endokrin bozukluklar ve endokrin ilaçlarla tedavi: glukokortikoid tedavisi, adrenerjik agonistler, feokromositoma ve hipertiroidizm gibi.

DKA'nın işaret ve semptomları, laboratuvar bozuklukları ve **tedaviye esas teşkil etmesi nedeniyle bunların altında yatan temel bozukluklar** Tablo 77.8'de gösterilmiştir.

Diyabetik ketoasidozun tedavisi: Tedaviye hemen başlanılması gerekir. Hem bozulmuş olan metabolik homeostazın ve hem de biyokimyasal parametrelerin **çok çabuk düzeltilmesinin tehlikeli olabileceğ**inin hatırda tutulması esastır. Kaybolan sıvının yerine konulması **(sıvı replasmanı)** en başta gelen ve en acil işlemdir. Bununla birlikte **sodyum replasmanı, insülin tedavisi, potasyum eksikliğinin ve asid-baz dengesinin düzeltilmesi** yapılır ve genel klinik önlemler alınır. Sıvı replasmanı hem idrar akımını artırdığı (böylece idrarla glukoz kaybını artırdığı) ve karaciğer ile kasların perfüzyonunu artırdığı için ve hem de insülin'in hedef organlara ulaşmasını artırdığı için hiperglisemide önemli azalma sağlar. DKA'da düzeltilmesi gereken **sıvı ve elektrolit açığının (defisitinin) tipik boyutları** aşağıdaki gibidir:

Su	5-8 litre	Kalsiyum	100 mmol
Sodyum	400-700 mmol	Magnezyum	50 mmol
Klorür	300-500 mmol	Fosfat	50 mmol
Potasyum	300-1000 mmol	Bikarbonat	350-400 mmol

Sıvı ve sodyum replasmanı için **başlangıçta %0.9'luk** (izotonik) sodyum klorür solüsyonu, i.v. infüzyonla hızlı verilir; şöyle ki ilk 30 dakikada 1 litre, sonra 3 saat boyunca saatte 1 litre infüze edilir; daha sonra hastanın klinik durumuna göre hız ayarlanır. **Natremi 150-155 mmol/L'nin üstüne çıkmışsa,** hipotonik (% 0.45'lik) sodyum klorür solüsyonu ile ve daha düşük hızda infüzyona devam edilir. Yaşlı hastalarda ve kalp hastalarında **santral ven basıncı izlenmesi** için kateter yerleştirilmelidir.

DKA tedavisi için insülin, **kristal regüler insülin** şeklinde kullanılır. DKA'da, hidratasyonun insülin etkisinin meydana gelebilmesi bakımından yukarıda değinilen önemi pek bilinmediğinden, eskiden insülin oldukça yüksek dozda kullanılırdı. Her ne kadar asidemi nedeniyle insülin rezistansı varsa da, **rutin olarak yüksek dozda kullanılmasına gerek yoktur.** Regüler insülin bu durumda ya sodyum klorür solüsyonu içine katılarak devamlı i.v. infüzyon şeklinde veya saatte bir i.m. injeksiyonla verilir. Ancak doku perfüzyonu özellikle hipotansif hastalarda azalmış olduğundan i.m. tedavi yaklaşımı pek fazla önerilmemektedir. İ.v. uygulamada doz ayarlaması ve gliseminin önceden kestirilmesi daha olasıdır. Dozları Tablo 77.9'da gösterilmiştir.

TABLO 77.9
Ağır diyabetik ketoasidoz tedavisinde kristal regüler insülin uygulanması[1]

A. İntramüsküler injeksiyon[2]	**B. İntravenöz injeksiyon/infüzyon[4]**
Erişkinlere:	**Erişkinlere:**
Başlangıçta: 0.4 U/kg (yarısı i.v., yarısı i.m.)	Başlangıçta: 0.15 U/kg i.v. bolus
Sonra: 0.1 U/kg/saat i.m.	Sonra: 0.1 U/kg/ saat infüzyon
Çocuklara:	**Çocuklara:**
Başlangıçta: 0.1 Ü/kg	0.1 Ü/kg infüzyon
Sonra: 0.1 U/kg/saat	

1. American Diabetes Association (ADA) 2001 Position Statement'dan alınmıştır. Glisemide 2 saat sonra yeterli düşme olmamışsa (3 mmol/L'den azsa) insülin infüzyon hızı iki katına çıkarılır. Daha sonra her hastanın cevabına göre doz bireysel olarak ayarlanır.

Potasyum replasmanı ile hipokaleminin düzeltilmesi, önemli bir ölüm nedenini ortadan kaldırır. DKA sırasında yukarıda belirtildiği gibi nadiren hiperkalemi de olabilir ve bu, total vücut K^+'unda defisit olmadığı anlamına gelmez. Hatırda tutulması gereken bir nokta sıvı ve insülin tedavisinin, hücreye K^+ girişini artırması, hemodilüsyon yapması ve idrar akımını artırması nedeniyle eğer birlikte potasyum verilmesine başlanmamışsa **kalemiyi daha da düşürmesi**dir. Bu nedenle, K+ uygulamasına bu uygulamalarla birlikte **hemen başlamak gerekir.** Potasyum, genellikle sodyum klorür solüsyonu ile birlikte, 20 mmol/saat hızında i.v. infüzyonla verilmeye başlanır; plazma düzeyine göre daha sonra ayarlama yapılır. Bu sırada **EKG ile izleme** yapılır. Total K^+ defisiti fazla olduğu için akut uygulamadan sonra depoları doldurmak amacıyla **ağız yolundan 5-7 gün daha K^+** verilir.

Asidemi; periferik vazodilatasyon ve negatif inotropik etki yapması nedeniyle hipotansiyona ve ayrıca insülin rezistansına yol açar. Ancak asideminin sodyum bikarbonat solüsyonu vererek **hızlı bir şekilde düzeltilmesinin** de **sakıncaları** vardır (hipokalemi yapması, dokuların oksijenlenmesini bozması, anaerobik glikolizi artırması, BOS pH'sinde paradoksik azalma yapması, sodyum yüklemesi ve rezidüel alkaloz yapması gibi). İnsülin tedavisi ile **asidemiye yol açan metabolik bozuklukların düzeltilmesi,** asidemi eğer hafifse onu da düzeltir. Bu nedenle alkali tedavisi genellikle, kan pH'sinin 7'nin altına indiği **ağır asidemi olgularına saklanır;** bu durumda 100 mmol sodyum bikarbonat 45 dakika içinde i.v. infüzyonla verilir. Birlikte K^+ verilmekte olması hipokalemi gelişmesini önler. Bu durum dışında, saatlerce hiperventilasyondan yorulmuş hastalara 5 mmol bikarbonat, 10 mmol KCI ile birlikte i.v. infüzyonla verilerek **hiperventilasyonun düzeltilmesi** yararlı olur.

Diğer tıbbi önlemler arasında, infeksiyon varsa onun tedavisi ve aşırı hiperosmolar durumun neden olabileceği tromboembolik komplikasyonların **düşük doz heparinle** (6-8 saatte bir s.k. 5000 Ü) veya fraksiparin gibi düşük molekül ağırlıklı heparin ile önlenmesi bulunur (bak. 45. Konu).

Yukarıda sayılan enerjik sıvı ve elektrolit tedavisi aşırı su ve tuz yüklenmesi nedeniyle akciğer ödemine, beyin ödemine akut respiratuvar distres sendromu (ARDS)'na, hiperkalemiye veya hipokalemiye (alkali verilmişse veya yeterli miktar K^+ verilmemişse) neden olabilir.

3. Hiperosmolar hiperglisemik non-ketotik koma (HONK)

DKA'dan en önemli farkı, belirgin derecede ketozis, asidemi ve onlara bağlı belirtilerin olmamasıdır. Kan keton cisimlerinin düzeyi 3 mmol/L'nin altındadır. Hastalar koma içinde veya belirgin sersemlik hali içinde olabilirler. Bu durumda, insülin ve anti-insülinik hormonlar arasındaki dengenin ketojenezi ve lipolizi bozmayacak, fakat glukoneojenezi ve glukoz utilizasyonunu bozacak derecede değişmiş olduğu kabul edilir. **Hiperglisemi,** DKA'dakinden daha belirgindir. DKA'ya oranla **çok daha seyrek görülür;** genellikle yaşlı hastalarda ortaya çıkar ve DKA'dan çok daha yüksek mortaliteye neden olur. Hiperglisemik komaların %5-10 kadarını teşkil eder.

Tedavisi esas itibariyle DKA'nınkine benzer. Sıvı ve elektrolit replasmanı yapılır. DKA tedavisinden en önemli farkı, önceliğin sıvı replasmanına verilmesi gerekliliğidir. Bazı vakalarda da insulin verilmeden sadece iyi bir hidrasyonla hastanın şuurunun açılması söz konusu olabilmektedir. Ancak ikinci planda da olsa, i.v. insulin tedavisi yukarıda belirtildiği şekilde yapılmamalıdır. Yeterli sıvı replasmanı yapmadan direkt insulin verilmesi, paradoks olarak hiperosmolaliteyi daha da artırıp hastanın şuurunu daha da bozabilir. Bikarbonat (alkali) tedavisi gerekmez. Belirgin hipotansiyon veya şok nisbeten sık görülür, bunlara karşı plazma hacmini genişletici solüsyonların ve sempatomimetiklerin verilmesi gerekebilir.

4. Laktik asidoz

Diyabetlilerde kanda laktik asid birikmesine yol açan hastalık halleri (şokun eşlik ettiği myokard infarktusu, sepsis ve fazla kanama veya ağır anemi, ağır akciğer hastalığı ve ağır karaciğer yetmezliği gibi) veya zehirlenmeler (karbon monoksid, alkol veya salisilat gibi) sırasında oluşur. Hipoksi nedeniyle dokularda aşırı miktarda laktik asid meydana gelmesine veya onun karaciğer ya da böbrek hücrelerinde tutularak pirüvat üzerinden glukoza dönüştürülmesindeki azalmaya bağlıdır. Primer hastalığın belirtileri yanında hiperventilasyon ve mental konfüzyon gelişir; stupor ve komaya götürebilir. Kan glukoz düzeyi düşük veya normal olabilir; genellikle orta derecede yükselmiştir. **Ketonemi yoktur.** Plazma bikarbonat düzeyi ve pH'si oldukça düşüktür. **Anyon açıklığı** (gap) **vardır.** Alındıktan sonra hemen soğutulan kandan hemen ayrılan plazmada laktat düzeyi 6 mmol/L'nin üstündedir. Tedavisi, laktik asid birikmesine yol açan primer hastalığa yönelik olarak yapılır ve ayrıca i.v. bikarbonat solüsyonu uygulanarak kan pH'si düzeltilir.

5. Acil cerrahi girişimlerde insülin tedavisi

Acil cerrahi girişimi gerektiren durumun ve girişimin kendisinin stres yaratmaları metabolik dengenin bozulmasına yol açar ve bunun düzeltilmesi gerekir. Girişimden önceki gece hastaya mutad insulin dozu verilir. Girişimin yapılacağı günün sabahı erkenden **normal glukoz-potasyum-insülin (GKİ) solüsyonu** (örneğin litrede 32 Ü insülin ve 40 mmol potasyum klorür içeren %10'luk glukoz solüsyonu) ile saatte 100 ml (3.2 Ü) hızında sürekli i.v. infüzyona başlanır; eğer hiperglisemi çok fazla ise insülin **miktarı artırılabilir** (litrede 40 Ü); glisemi fazla yüksek değilse insülin miktarı litrede 5 Ü'ye kadar düşürülebilir. Bu durumda potasyum klorür litrede 10 mmol'a kadar düşürülebilir. Başka bir yaklaşıma göre, bu hızda verilen solüsyon içinde insülin miktarı (Ü), glukozun (g) 1/5 i kadar tutulur. GKİ ile acil durumun ve girişimin anti-insülinik hormonların salgılanmasında yaptığı ve yapacağı artma dengelenmiş olur. Eğer **hasta DKA ile gelmişse** cerrahi girişim mümkünse birkaç saat tehir edilir ve bu arada önce standart DKA tedavisine başlanarak dehidratasyon ve hacim deplesyonu düzeltilir, sonra yukarıda belirtilen şekilde GKİ infüzyonuna geçilir. Hastanın bu tedavi alında perioperatif dönemde mümkünse 2 saatte bir olacak şekilde çok yakından kan şekeri takibinin yapılması gerekir.

6. Myokard infarktusunda insülin tedavisi

Diyabet koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğundan akut myokard infarktusu, diyabetlilerde diyabetik olmayanlara göre **2.5 kez daha sık görülür** ve **daha fazla ölümcül**dür. Bu durumun yarattığı stres nedeniyle antiinsülinik hormon salgılanması (glukagon, katekolaminler ve kortizol) artar ve metabolik homeostazın daha da bozulmasına yol açar. Bu nedenle insülin tedavisi gerekir. Diyetle kontrol altında tutulabilen hafif diyabetlilerde glisemi 10 mmol/L'nin (180 mg/dl) altındaysa, **tutucu yaklaşım** esas alınabilir, glisemi izlenir ve eğer hasta oral antidiyabetik ilaç alıyorsa kesilir. Glisemi **belirtilen sınırın üstündeyse** insülin tedavisi uygulanır. Hasta beslenebiliyorsa, kardiyojenik şokta değilse, ve glisemi 20 mmol/L'yi (360 mg/dl) geçmemişse **günde 3 veya 4 kez s.k. regüler insülin** injekte edilir; dozu, hiperglisemiyi azaltacak, fakat hipoglisemi yaratmayacak şekilde ayarlanır.

Sayılan üç koşuldan biri veya daha fazlası geçerli değilse, önce 1 Ü/saat hızında infüzyon pompası ile regüler insülin verilir. Böylece glisemi 10 mmol/L'nin (180 mg/dl'nin) altına indirildikten sonra uygun bir GKİ solüsyonu (1 litre %10'luk glukoz solüsyonu içinde 48 Ü regüler insülin + 40 mmol potasyum klorür) bundan önceki paragrafta belirtilen şekilde sürekli i.v. infüzyonla verilir. Glisemi 2 saatte bir ölçülerek insülin infüzyon hızı, glisemi 6 ve 10 mmol/L arasında tutulacak şekilde ayarlanır. İnsülin'in tek başına infüzyonu düşünülebilir; fakat GKİ'ye göre daha az antikatabolik olması, hipoglisemi ve muhtemelen hipokalemi yapabilme olasılığının daha fazla olması nedeniyle biraz daha fazla tehlikeli olabilir. Akut myokard infarktusunda mevcut aritmojenik zemini daha da kötüleştirebileceği için **hipokalemiden sakınılmalıdır.**

DİYABETLE İLİŞKİLİ BAŞLICA KRONİK KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ

Diyabetik nöropati: Ağrılı nöropatinin tedavisinde insulin uygulanmasına ilave olarak ağrıyı kesmek için aspirin ve parasetamol gibi narkotik-olmayan analjezikler, trisiklik antidepresanlar olan, fakat bu tür ağrıda analjezik etki yapan imipramin, amitriptilin veya nortriptilin (bir fenotiazin türevi nöroleptikle birlikte veya onsuz), aslında bir antiepileptik olan karbamazepin ve aslında

anti-aritmik ilaç olan meksiletin ağızdan ve kapsaisin kremi (bak. 56. Konu) lokal ağrı kesici olarak kullanılır. Esas etki mekanizması bilinmemekle birlikte, **gabapentin** adlı antikonvulsan ilacın da ağrılı nöropati tedavisinde yaralı olduğu yakın zamanda gösterilmiştir.

Otonomik nöropatiye bağlı diyabetik diyare antibakteriyel ilaç olan tetrasiklinle (günde 2-3 kez 0.5 g ağızdan), cevap alınamamışsa ağızdan kodein veya diğer opioid antidiyareik ilaçlar (bak. 97. Konu) ile tedavi edilir. Aynı tür nöropatiye bağlı **gastroparezin**in neden olduğu bulantı ve kusmanın tedavisinde domperidon, eritromisin veya metoklopramid gibi prokinetik ilaçlar verilir (bak. 98. Konu). Gene bu tür nöropatiye bağlı olan **nöropatik postüral hipotansiyona** karşı plazma hacmini genişletmek için yemekte tuz alımı artırılır ve ağızdan bir mineralokortikoid olan fludrokortizon (ağızdan günde 100-400 µg) verilir; buna flurbiprofen gibi bir NSAİİ (bak. 66. Konu) eklenebilir. Ayrıca vazokonstriktör bir ilaç olan efedrin de ağızdan verilebilir. Yemeğe başlarken ortaya çıkan (gustatuvar) terlemeye karşı propantelin veya diğer parasempatolitik ilaçlar (bak. 72. Konu) yemeğe başlamadan 1/2-1 saat önce ağızdan verilir.

Diyabetik nefropatiye bağlı ya da tip 1 diyabetlilerde belirgin bir nefropati olmaksızın gelişen **mikroalbüminüri** hastada hipertansiyon olmasa bile ADE inhibitörleri ve/veya anjiotensin II reseptör antagonistleriyle tedavi edilir (bak. 38. Konu). Bunlarda hipertansiyon varsa, böbrekteki bozukluğun ilerlemesini önlemek için antihipertansif tedavi de yapılır. ADE inhibitörünün etkinliği yeterli olmamışsa kan basıncı düşürücü diğer ilaçlar verilir; ancak diüretikler ve beta-blokörler ilk tercih olmamalıdır.

IV. Glukagon

Tek zincir halinde dizilmiş 29 amino asidden oluşan nisbeten ufak moleküllü bir polipeptiddir. Molekül ağırlığı 3500 daltondur. Pankreas Langerhans adacıklarının alfa hücreleri tarafından sentez edilerek salgılanır. İnsan, sığır ve domuz glukagonunun yapısının aynı olduğu sanılmaktadır. Vücutta diğer bir kaynaktan daha, glukagon-benzeri hormon salgılanır; bu, ince ve kalın barsak mukozasından salgılandığından **enteroglukagon** veya **glisentin** adını alır. Plazmadaki pankreatik glukagon konsantrasyonu 100-250 pg/ml olarak bulunmuştur. Pankreasta, yaş ağırlığının gramı başına 5-10 µg glukagon bulunur.

Salgılanması: Açlık ve hipoglisemi halinde glukagon salgılanması artar; plazmadaki glukoz düzeyinin yükselmesi halinde ise glukagon salgılanması inhibe edilir. Plazmadaki glukozun glukagon salgılanması üzerindeki inhibitör etkisi, onun alfa hücrelerini direkt olarak etkilemesine bağlıdır ve insülin salgılanmasını artıran konsantrasyonuna göre daha düşük konsantrasyondaki glukozla oluşturulur. Glukagon salgılanmasını etkileyen çeşitli faktörler kitabın 7. Baskı 3. Cildinde gösterilmiştir. Langerhangs adacıklarının alfa hücreleri, tıpkı beta hücreleri gibi sempatik innervasyona sahiptirler. Sempatik sinir stimülasyonu glukagon salgılanmasını artırır. Vagus stimülasyonu da aynı yönde etki yapar.

Enteroglukagon salgılanması, besin içindeki glukoz tarafından artırılır. Mide ve barsaklardan salgılanan bu hormonun, yemek sırasında pankreastan insülin salgılanmasını artırdığı ileri sürülmüşse de yeni bulguların ışığı altında bu nokta ve enteroglukagon'un fizloyojik önemi tartışmalıdır.

Sempatik sinir stimülasyonunun glukagon salgılanmasını artırması, alfa hücrelerinde β-adrenerjik reseptörler aracılığı ile adenilil siklaz enziminin etkinliğini ve böylece siklik AMP oluşumunu artırmasına bağlıdır. Teofilinin salgıyı artırması da siklik AMP düzeyini artırmasına bağlıdır.

Glukagon karaciğer, böbrekler, plazma ve hedef hücrelerdeki proteolitik enzimler tarafından hızlı inaktive edilir; plazmada yarılanma ömrü 3-6 dakika kadardır.

Fizyolojik Fonksiyonu ve Farmakolojik Etkileri

Glukagon ve ona göre zıt yönde etki yapan insülin, glukoz homeostazını sağlayan "düzenleyici çift"i oluştururlar; başka bir görüşe göre glukoz ve diğer bazı maddelerin metabolizmasının **"bihormonal" kontrolu**nu sağlarlar. Her birinin salıverilmesi aynı faktörler tarafından düzenlenir ve her ikisi de karaciğerde glukoz yanında amino asid ve yağ asidi metabolizmasını da düzenler. Sayılan maddelerin metabolizması yönünden karaciğerin herhangi bir zamandaki etkinliği, büyük ölçüde, bu iki hormonun pankreastan karaciğere gelen kandaki molar oranlarına veya göreceli konsantrasyonlarına bağlıdır (bak.s.1198).

Aç kalma halinde gliseminin normal düzeyde günlerce, hatta haftalarca tutulabilmesi, glukagon salgılanmasının artmasına ve insülin salgısının inhibe edilmiş olmasına bağlıdır. Normal yemek düzeni içinde sabah aç karna ölçüldüğüde **insülin/glukagon molar oranı** 3'ün üzerindedir; üç gün aç kalındığında ise oran 1'in altına düşer ve **glukoneojenez** maksimum hızına erişir. Buna karşılık karbonhidrattan zengin yemek yenildiğinde oran yaklaşık 70'e çıkar ve **karaciğerin glukozu depolaması** maksimum hızına erişir. Karaciğer üzerinde her bir hormonun zıt yöndeki etkilerinin eşit olup birbirini yok ettiği ve dolayısıyla, glukoz dengesinin 0 olduğu anda, molar oranın 3 ile 70 arasında bir değerde olması gerekir. Buna göre gravimetrik etkinlik bakımından glukagon insülinden daha güçlü bir hormondur.

Glukagon, hedef hücrelerin membranında kendine özgü reseptörleri aktive ederek G_s aracılığı ile adenilil siklaz-sAMP sistemi üzerinden hücreleri etkiler. Karaciğer hücrelerinden başka yağ ve çizgili kas hücreleri dahil diğer birçok hücrede sAMP konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ancak bu etkinin oluşması için gerekli konsantrasyon düzeyi gözönüne alınırsa, glukagonun karaciğer dışındaki hücrelerde fizyolojik bir rolünün olması şüphelidir.

Glukagonun **başlıca fizyolojik ve farmakolojik etkileri** aşağıda belirtilmiştir.

(i) Düşük konsantrasyonlarda bile beta hücreleri üzerindeki direkt etkisiyle **insülin salgılanmasını artırır.**

(ii) Karaciğer hücresinde glikojenolizi artırarak **hiperglisemi** oluşturur. Kalp hücresinde de glikojenoliz yapar; fakat **iskelet kası hücresinde** glikojenoliz yapmaz.

(iii) Karaciğerde amino asidlerden ve laktik asidden glukoz yapımını yani **glukoneojenezi artırır.** Glisemiyi yükseltmesinde bu etkinin de katkısı vardır. Uzun süren açlıkta glisemiyi normalde tutması büyük ölçüde bu etkisine bağlıdır.

(iv) Glukagonun **karaciğer hücrelerinde** lipid metabolizmasında önemli rol oynar. Bu hücrelerde **lipolize** neden olur; böylece oksidasyon için serbest yağ asidi kaynağı yaratır. Ayrıca karaciğer hücrelerinde **serbest yağ asidlerinden keton cisimlerinin üretimi**ni düzenler. Şöyle ki glukagon, **asetil-KoA karboksilazı inhibe eder;** bu enzim asetil-KoA'nın trigliserid sentezini başlatmak üzere **malonil-KoA**'ye dönüşümü için gereklidir. Malonil-KoA'nın diğer bir işlevi **karnitin asetil transferaz I** (karnitin palmitoyltransferaz I,CPT I) enzimini inhibe etmesidir; bu enzim yağ asidlerinin oksidlenmek üzere mitokondrilere geçişini artıran enzimdir. Glukagonun başlattığı olaylar zinciri sonunda malonil-KoA düzeyinin azalması adı geçen enzimin etkinliğini artırır; bunun sonucu **mitokondrilerde yağ asidlerinin** oksidasyonu ve keton cisimlerine dönüşmeleri artar.

O halde karaciğer hücrelerinde glukagon yağ asidlerinin yağ sentezi yerine, **keton cisimleri üretimine kaymasına** neden olur. En önemli **ketojenik hormondur**. İnsülin glukagonun bu etkisini frenler; eğer hastada insülin eksikliği varsa glukagon tarafından artırılan ketojenez ağır metabolik asidoza (diyabetik ketoasidoz gibi) yol açabilir. Glukagon ayrıca **yağ dokusunda hormona duyarlı lipazı aktive eder,** lipolizi artırır ve kanda serbest yağ asidleri düzeyini yükseltir.

(v) Myokardın kontraktilitesini artırır yani **pozitif inotrop etki** yapar. Ayrıca **pozitif kronotrop etkisi** de vardır. Bu etkilerin vücut sıvılarındaki mutad konsantrasyonlarda oluşturması şüphelidir. Glukagonun akut kalp yetmezliği tedavisinde yararlı olmadığı görülmüştür.

(vi) Glukagon yüksek dozlarda mide, barsak ve safra kanallarının **tonus ve motilitesini inhibe eder** ve mide ve pankreasın **dış salgısını azaltır.** Bu nedenle Gİ kanal ve safra kanalının radyolojik ve manyetik rezonans incelemelerinde ve akut pankreatit tedavisinde kullanılabilir.

(vii) Diğer bazı endokrin bezleri etkileyerek onların hormon salgısını (adrenalin, noradrenalin, kalsitonin, büyüme hormonu, ACTH gibi) artırır. Bu etkisinin fizyolojik önemi belli değildir. İnsanda glukagonun **natriüretik etki**sinin olduğu ve bunu aldosteronu antagonize etmek suretiyle oluşturduğu bildirilmiştir. Glukagonun bu etkisinin açlık natriürezine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.

Kullanılışı

Glukagon diğer polipeptid hormonlar gibi sadece parenteral yoldan uygulanır.

Hipoglisemi koması: Glukoz solüsyonu yoksa, bu durumun tedavisi için, i.v., i.m. veya s.k. 0.5-1 mg dozunda glukagon injekte edilir. Karaciğerdeki glikojen deposu tükenmişse glukagon etkisiz kalır. İnjeksiyondan sonra 15 dakika içinde komada açılma olmazsa, intravenöz glukoz solüsyonu verilmelidir (bak. s. 1195). Verilişinin kolaylığı nedeniyle ilk ilaç olarak glukagon genelde i.v. glukoza tercih edilir. Koma başladıktan sonra 45 dakikadan fazla bir zaman geçmişse karaciğer glikojen deposunun tükenmesi ve glukagonun etkisiz kalması olasılığı fazladır. Glukagonun hipoglisemi tedavisinde kullanılışına s.1263'de değinilmiştir.

Beta-blokör ilaç zehirlenmeleri ve kalp hastalıkları: Beta-blokörler ile olan akut zehirlenmelerde gelişen kardiyojenik şokun tedavisinde ilk önlem olan i.v. 3 mg (çocuklarda 40 µg/kg) atropine yeterli cevap alınmamış ise bu ilaçların kalpteki inhibitör etkilerini antagonize etmek için glukagon kullanılabilir. Bu indikasyonda glukagon yüksek dozda (50-150 µg/kg i.v. gibi) kullanılır; glukagon müstahzarının çözücüsü, fenol içerdiğinden orijinal çözücü kullanıldığında fenolun i.v. müsaade edilen 50 mg'lık sınırının aşılması olasılığı vardır. Onun için glukagonun 10 ml %10'luk dekstroz veya fizyolojik salinde çözülmesi tavsiye edilir.

Beta hücre rezervinin ölçülmesi için glukagon testi: Özellikle yeni tanı alan juvenil tip 1 diyabetik hastalarda, yada erişkinde yavaş ilerleyen tip 1 diyabetiklerde, bazen de tip 2 diyabetiklerde rezidü beta hücre sekretuar kapasitesini değerlendirmek amacıyla **C-peptid uyarı testi** yapılır. Bu testten once hastanın glisemik kontrolunun sağlanmış olması gerekir, aksi halde yalancı düşük sonuçlar verebilir. Test için hastaya 1 mg i.v. glucagons yavaş injekte edilmeden once bazal C-peptid için kan alınır. İnjeksiyondan sonra sırasıyla 2, 4, 6, ve 10. dakikalarda yine C-peptid için kan örnekleri alınır. Bazal düzeye göre C-peptid düzeyinin en az %50 artması, ve test sırasında maksimum C-peptid cevabının 0.6 nmol/l'yi geçmesi durumunda, beta hücre kapasitesinin yeterli olduğu düşünülebilir.

İnsülin aşırı salgılanmasının incelenmesi için glukagon testi: Böyle bir durum şüphe edilen olgularda sabah aç karna 1 mg glukagon 30 saniye içinde yavaş olarak i.v. injekte edilir. 0, 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 ve 120 nci dakikalarda kan nümunesi alınarak plazma glukoz ve insülin düzeyi ölçülür. İlk beş dakika içinde aşırı insülin salgılanması olmuşsa beta hücrelerinin hiperfonksiyonundan şüphe edilir. Eğer insülin salgılanması normal, fakat glisemideki yükselmede düşüklük varsa diğer endokrin organların ve karaciğer disfonksiyonunun hipoglisemiye neden olması muhtemeldir.

Radyolojide ve diğer yerlerde kullanılışı: Glukagon, gevşetici etkisi nedeniyle yukarı ve aşağı gastrointestnal kanalın ve safra kanalının radyolojik görüntüleme ve MR görüntüleme incelemelerinde görülen daralmaların spazma veya organik lezyona bağlı olduğunu ayırt etmek için **diyagnostik ilaç olarak** kullanılır. Safra kanalı, Oddi sfinkteri ve akut divertikülitle ilişkili spazmları çözmek için **tedavi amacıyla** da kullanılabilir.

DİĞER ANTİHİPOGLİSEMİK İLAÇLAR

Diazoksid: Tiazid türevi bir ilaçtır. Çok çeşitli etkileri vardır. Karaciğerde glikojen yıkımını artırarak hiperglisemi yapar; bu tesir hem direkt etkisine ve hem de insülin salgılanmasını inhibe etmesine bağlıdır. İnsülin salgılanmasını inhibe etmesi beta hücrelerinin membranında **ATP-ye duyarlı K^+ kanallarını** açarak hiperpolarizasyon yapmasına bağlıdır. Yağ hücrelerinde lipolizi artırır. İntravenöz yoldan verildiğinde güçlü vazodilatör etki yapar. Uzun süre kullanılırsa su ve tuz tutulmasına neden olur. Tiazid türevi ilaçların diüretik etkisini antagonize eder. Adrenal medulladan katekolaminlerin salgılanmasını artırır. Ağız yolundan günde 4 kez 200 mg dozunda verilerek insülinoma tedavisinde kullanılır. Ayrıca i.v. injeksiyon suretiyle hipertansif kriz tedavisinde kullanılır (bak. 38. Konu).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. İNSÜLİN MÜSTAHZARLARI

Türkiye'de insülin'in genellikle **kristal regüler insülin ve NPH insülin türleri ve bu ikisinin karışımı** bulunur; dışardan ithal edilmişlerdir. Protamin çinko insülin ve lente insülinler de ruhsatlandırılmışlardır; fakat pek bulunmazlar. İthal edilen insülin müstahzarları genellikle aşağıdaki firmalara aittirler: Boots (İngiltere ve Hindistan), Hormon-Chemie. (Almanya), Lilly (A.B.D.), Nordisk (Danimarka), Novo (Danimarka) ve Organon (Hollanda).

10 ml solüsyon veya süspansiyon içeren viyaller şeklindedirler ve bunların yitiliği 100 Ü/ml'dir. Reçetede yitiklik mutlaka belirtilmelidir.

Türkiye'ye ithal edilen **Nordisk firmasına ait rekombinant insan (HM-human) insülin müstahzarlarının** adları örnek olarak aşağıda belirtilmiştir:

1. Actrapid HM Penfill 100 İU/ml: 3 ml'lik kartuş (İnsan monokomponent regüler insülini). 5 Kartuş/kutu (insülin kalemi ile kullanılır).
2. Actrapid HM Flacon. 100 İU/ml: 10 ml'lik regüler insülin viyali. 1 viyal/kutu.
3. Insulatard HM Penfill 100 İU/ml: 3 ml'lik kartuş (İnsan monokomponent izofan insülini).5 Kartuş/kutu (insülin kalemi ile kullanılır).
4. Insulatard HM Flacon 100 İU/ml: 10 ml'lik NPH insülin viyali. 1 Viyal/kutu.
5. Mixtard 10 HM Penfill 100 İU/ml: 3 ml'lik kartuş (İnsan monokompent izofan insülin ve 1 kısım nötral regüler insülin karışımı). 5 Kartuş/kutu (insülin kalemi ile kullanılır.)
6. Mixtard 20 HM Penfill 100 İU/ml: 3 ml'lik kartuş (insan monokomponent insülini, 8 kısım izofan insülin ve 2 kısım nötral regüler insülin karışımı). 5 Kartuş/kutu (insülin kalemi ile kullanılır.)
7. Mixtard 30 HM Penfill 100 İU/ml: 3 ml'lik kartuş (İnsan monokomponent insülini, 7 kısım izofan insülin ve 3 kısım nötral regüler insülin karışımı). 5 Kartuş /kutu (insülin kalemi ile kullanılır.)
8. Mixtard 30 HM Flacon 40 İU/ml: 7 kısım NPH insülin ve 3 kısım regüler insülin karışımı içeren 10 ml'lik viyal. 1 Viyal/kutu.

9,10. Mixtard 40 HM ve 50 HM Penfill 100 İU/ml: 3 ml'lik kartuş (İnsan monokomponent insülini, sırasıyla 6 ve 5 kısım izofan insülin ve sırasıyla 4 ve 5 kısım nötral regüler insülin karışımı). 5 Kartuş/kutu (insülin kalemi ile kullanılır.)

11. NovoRapid Penfill 100 IU/ml: 3 ml'lik kartuş (insulin aspart). 5 Kartuş/kutu (insülin kalemi ile kullanılır.)

Lilly firmasına ait rekombinant insan insülinleri şunlardır: Humulin R (regüler insülin), Humulin N (NPH insülin), Humulin M 70/30, Humulin M 80/20 3 ml'lik kartuş Prefill (sırasıyla %70,80 NPH ve kalan kısmı regüler insülin olan insülin karışımları kartuşu). Humulin M 70/30 100 İU/ml %70 NPH, %30 regüler kristalize insülin içeren 10 ml'lik viyal (flakon). Humalog 100 IU 3ml kartuş veya 10 ml flakon (insulin lispro), Humalog Mix25 10 ml. flakon (%75 nötral protamin lispro, NPL, ve %25 insülin lispro karışımı). Ayrıca, **Organon firmasına** ait Orgasulin R, Orgasulin NPH müstahzarları da vardır.

II. ORAL ANTİDİYABETİK MÜSTAHZARLARI

1. SÜLFONİLÜRELER

1. Klorpropamid müstahzarları:
- Diabinese (Pfizer) : 250 ml'lık tablet. 100 Tablet/kutu.

2. Tolbutamid müstahzarları.
- Rastinon (Hoechst) : 500 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu ve 120 Tablet kutu (üretilmiyor).

3. Glibenklamid (Gliburid) müstahzarları:
- Biomide (Adeka): 3.5 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu ve 100 Tablet/kutu.
- Gliben (Nobel). 5 mg'lık tablet. 100 Tablet/kutu.

4. Glibornurid müstahzarları:
- Glutril (Roche): 25 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu ve 100 tablet/kutu.

5. Glipizid müstahzarları:
- Minidiab (Pharmacia): 5 mg'lık tablet. 100 Tablet/kutu.

- Glucotrol XL GİTS 5 mg ve 10 mg (Pfizer): Sabit hızda yavaş salıveren 5 mg'lık ve 10 mg'lık gastrointestinal terapötik sistemler. 20 GİTS/kutu (ikisi de).

6. Gliklazid müstahzarları:
- Diamicron (Servier):80 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu ve 60 Tablet/kutu. Diamicron-MR (modified release) 30 mg'lık tablet (günde tek doz).
- Betanorm (Ali Raif): 80 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu ve 60 Tablet/kutu.
- Glumikron (Santa Farma): 80 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu ve 60 Tablet/kutu.

7. Glikuidon müstahzarları:
- Glurenorm (Eczacıbaşı): 30 mg'lık tablet. 30 ve 60 tablet/kutu.

8. Glimepirid müstahzarları:
- Amaryl Tablet 1 mg, 2 mg ve 3 mg (Aventis):1 mg'lık, 2 mg'lık ve 3 mg'lık çentikli tabletler. 30 Tablet/kutu (üçü de).
- Glimax Tablet 1 mg, 2 mg ve 3 mg (Ali Raif) 30 ve 60 Tablet/kutu (üçü de)

2. BİGUANİDLER

1. Metformin müstahzarları:
- Glucophage (Merck). 850 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu ve 100 Tablet/kutu.
- Glukofen Retard (Koz İlaçları): 850 mg'lık tablet. Yukarıdaki gibi.

3. SULFONİLÜRE BENZERLERİ (GLİNİDLER)

1. Nateglinid müstahzarları:
- Starlix (Novartis). 120 mg'lık tablet. 84 Tablet/kutu

2. Repaglinid müstahzarları:
- Novonorm (Novo Nordisk). 0.5, 1 ve 2 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu ve 90 Tablet/kutu (üçü de)

4. İNSÜLİNE DUYARLAŞTIRICILAR (GLİTAZONLAR)

1. Rosiglitazon müstahzarları:
- Avandia (GlaxoSmithKline). 4 mg'lık tablet. 28 Tablet/kutu

III. DİĞER ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

1. Akarboz müstahzarları
- Glucobay 50 veya 100 (Bayer): 50 mg'lık veya 100 mg'lık tablet. 30 veya 60 Tablet/kutu.

IV. GLUKAGON VE DİĞER ANTİHİPOGLİSEMİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI

1. Glukagon müstahzarları.
- Glucagen Novo (Novo Nordisk): 1 mg'lık liyofilize ampul (+ çözücü). 1 Ampul/kutu.

2. Diazoksid müstahzarları:
- Proglicem (Byk-Essex, Almanya). 25 mg'lik kapsül ve 100 mg'lik kapsül. 100 Kapsül/kutu (ikisi de).

78. Konu
KORTİKOSTEROİDLER, KORTİKOSTEROİD ANTAGONİSTLERİ VE ACTH

Giriş • Adrenal Korteksten Salgılanan Steroid Türleri • Steroidlerin Kimyasına İlişkin Temel Bilgi • Glukokortikoidlerin Biyosentez, Dağılım ve Eliminasyonu • Glukokortikoid ve Mineralokortikoid Reseptörleri • I. Glukokortikoidler • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Glukortikoid İlaç Türleri • Hidrokortizon ve Kortizon • Sentetik Glukokortikoidler • İlaç Kesilmesi Sorunu • Glukokortikoidlerin Klinik Farmakolojisi • Gün aşırı uygulama • 1. Adrenal Fonksiyon Bozukluklarında Kullanılışları (Replasman Tedavisi) • 2. Endokrin Nitelikte Olmayan Durumlarda Kullanılışları • Pulse Tedavisi • Glukokortikoidlerin Lokal Kullanılması İle İlgili Esaslar • 3. Endoktrin Hastalıklarda Teşhis Aracı olarak kullanılışları • Yan Tesirleri • Önemli Etkileşmeler • Kontrindikasyonları • II. Mineralokortikoidler • Aldosteron salgılanmasının düzenlenmesi • Aldosteronun etkileri • Fludrokortizon asetat • Dezoksikortikosteron • III. Aldosteron Antagonistleri • IV. Adrenal Kortekste Steroid Sentezini veya Kortikosteroidlerin Etkinliğini Azaltan İlaçları • V. Kortikotropin (ACTH) • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Kullanılışı • Müstahzar Örnekleri •

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. ACTH (adrenokortikotropik hormon veya kortikotropin), ön hipofiz tarafından salgılanan ve adrenal kortekste kortikosteroid hormonların sentez ve salgılanmasını kontrol eden hormondur.

Kortikosteroidlerin adrenal bezden ilk izole edildikleri yıllarda bunların ayırıcı etkilerinin ölçüsü olarak **adrenalektomili sıçanların sağkalım sürelerini artırmaları ve karaciğerde glikojen toplanmasını artırmaları,** esas alınmıştır. Birinci etkinlik mineralokortikoid etkinin bir göstergesidir; ikinci etkinlik ise glukokortikoid etkinin göstergesidir. Daha sonra **antiinflamatuvar etkileri**nin karaciğerde glikojen toplanmasını artırmaları ile orantılı bir şekilde oluştuğu ve aynı tür etkinliğin ayrılmaz bir parçası olduğu anlaşılmıştır. **Glukokortikoid ve mineralokortikoid ayrımı**nın tarihçesi ve bu adların konulması yukarıda belirtilen olaylara dayanır.

Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antialerjik ve immünosüpresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardandır. Tedaviye 1940'ların sonuna doğru girmişler ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan tesirli birçok türevleri yapılmıştır.

Adrenal Korteksten Salgılanan Steroid Türleri

Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren **üç türlü steroid hormon** sentez edilir; bunlar ve onların prekürsörleri kan dolaşımına salgılanır. Bunlardan **biri** glukokortikoid olan **kortizol**'dur ve yaşamsal öneme sahiptir (insanlardan farklı olarak sıçan ve diğer bazı rodentlerde kortizol yerine kortikosteron salgılanır). **İkincisi,** mineralokortikoid hormon olan **aldosteron**dur. Gerek kortizol ve gerekse aldosteron **21 karbonlu steroidler**dir. Kortizol ve aldosteron sentez yolağında doğal olarak oluşan kortikosteron daha çok, aldosteron-benzeri etkinlik ve daha az kortizol-benzeri etkinlik gösterir; onun prekürsörü olan **11-dezoksikortikosteron** sadece aldosteron-benzeri (mineralokortikoid) etkinlik gösterir. **Üçüncü** adrenal korteks hormon türü, **19 karbonlu steroidler olan androjenler**dir.

Kortizol salgılanması esas olarak, hipofiz ön lobundan salgılanan ACTH tarafından kontrol edilir. Aldosteron salgılanmasının kontrolunda ACTH'nin katkısı ikinci planda kalır, onun yanında anjiotensin, potasyum düzeyi ve vazopresin gibi fizyolojik stimülan etkenler ve atriyal natriüretik peptid, dopamin ve somatostatin gibi inhibitör etkenler rol oynarlar veya oynayabilirler.

Başlıca **adrenokortikal androjenler; dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA sülfat (DHEAS) ve androstenedion (ASD)**'dur ve gerçekte hormon prekürsörüdürler. Ayrıca korteksten çok az miktarda testosteron da salgılanır. DHEA ve DHES; ASD üzerinden periferik dokularda testosteron ve dihidrotestosteron'a ve ayrıca estrojenlere dönüştürülürler. Korteksten salgılanan bu üç prekürsör steroidin günlük miktarı, testosteronunkine göre çok yüksek ise de bu prekürsörlerin gravimetrik etki güçleri düşük olduğu için, androjenik etkinliğe katkıları düşüktür. Şöyle ki testosteronun androjenik etki gücü 1 sayılırsa, DHEA, DHEAS ve ASD'ninki sırasıyla 0.05, 0.05 ve 0.1'dir. Erişkin bir erkekte adrenokortikal androjenlerden oluşan testosteron etkinliği, vücuttaki total testosteron üretiminin %5'inden düşüktür ve fizyolojik önemi azdır. **Kadınlarda ise androjen üretiminin ana kaynağı,** adrenal kortekstir ve daha az olmak üzere overlerde de androjenik prekürsörler ve testosteron üretilir. Kadınlarda günlük testosteron üretimi, yaklaşık yarısı periferde androjenik prekürsörlerden oluşmak üzere 0.2-0.25 mg'dır. DHEAS, hedef hücrelerde steroid sulfataz enzimi tarafından DHEA'ya dönüştürülerek etkinlik kazanır. Bu maddenin immunostimülan etkinliği de vardır.

Adrenal korteks hormonlarının insanda optimal koşullarda günlük salgılanma hızları (mg/gün) aşağıdaki gibidir*:

Steroid	Salgılanma hızı (mg/gün)	Steroid	Salgılanma hızı (mg/gün)
Kortizol	20	DHEAS	7-14
Aldosteron	0,125	ASD	1-1.5
DHEA	3-4	Testosteron	0.05

* Kortizol ve aldosteron dışındakilere ait değerler erkeklerdeki ve kadınlarda foliküler dönemdeki değerleri yansıtır. Kadınlarda luteal dönemde azalma olur.

Kortizolün mineralokortikoid etki gücü, aldosteronunkinin 1/600-1/300'ü kadardır; fakat buna karşın kortizol, vücutta mineralokortikoid etkinliğin sürdürülmesine aldosteronun yaptığına yakın derecede katkıda bulunur. Çünkü günde aldosteronun ortalama 160-200 katı kadar kortizol salgılanır ve kortizolun plazma düzeyi (40-180 ng/ml), aldosteronunkine göre çok yüksektir.

Korteksten **dolaysız bir şekilde estrojen** salgılanmaz. Buradan salgılanan ve androjenik etkili bir prekürsör olan **androstenedion,** aynı zamanda estrojen prekürsörüdür. Bu madde kadınlarda adrenal dışındaki dokularda kısmen estrona ve daha sonra estradiola dönüştürülür. Dönüşümü yapan enzimler karaciğer, yağ dokusu, çizgili kaslar ve bazı meme tümörlerinde bulunmuştur. Bilateral overektomi yapılmış veya postmenopozal dönemdeki kadınlarda vücuttaki estrojenlerin primer kaynağı adrenal korteksidir.

Steroidlerin Kimyasına İlişkin Temel Bilgi: Bu konuya Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir 5bak. s. 2430).

Bütün kortikosteroidler 21 karbon atomlu **pregnan iskeleti** içerirler. Genellikle C-17 karbonunda iskelete bağlanmış iki karbonlu bir radikal vardır. İskelete ve yan zincire en az üç oksijen atomu (hidroksil ve keto şeklinde) bağlanmıştır. Hepsinde 3 ve 4 numaralı karbonlar arasında bir çift-bağ bulunur.

Glukokortikoidlerin Biyosentez, Dağılım ve Eliminasyonu

Kortizol ve diğer doğal glukokortikoidler ile adrenal andojenleri adrenal korteksin **zona fasciculata/reticularis** tabakasında, aldosteron, dezoksikortikosteron ve kortikosteron gibi mineralokortikoidler ise bu tabakaların dışındaki **zona glomerulosa** tabakasında kolesterol'den sentez edilirler. Sentez, **P-450 sitokrom türü çeşitli karma fonksiyonlu oksidazlar** tarafından katalize edilen **dört basamakta** yapılır: **1) Serbest kolesterol oluşumu:** Adrenal korteks hücresi kortikosteroid sentezinde esas olarak ekzojen kolesterolu kullanır yani kolesterol kaynağı olarak düşük dansiteli lipoproteini (DDL'yi), reseptör-aracılı endositozla dışardan alır; kolesterolun ancak %20-40'ı asettattan hücre içinde yapılır. Kolesterol hücrede kolesterol esteri şeklindedir. **Önce kolesterol esteraz** aracılığı ile onun serbest kolesterol haline getirilmesi gerekir. Serbest kolesterol, **kolesterol yan zincirini koparan ("side chain cleavage") enzim** ($P450_{scc}$) tarafından pregnonolon'a dönüştürülmek üzere mitokondrilerin dış membranından iç matriksine transfer edilir (bak. 76. Konu). Yakın zamana kadar ACTH'nin kortikosteroid sentezini sadece $P\ 450_{scc}$'yi indükleyerek stimüle ettiğine inanılırdı. Artık ACTH'nin hücre içinde bu etkisi yanında, **esas olarak, serbest kolesterol oluşumunu artırmak suretiyle** sentezi artırdığı saptanmıştır. Şöyle ki: (i) ACTH, DDL reseptörü dansitesini artırarak hücreye DDL uptake'ini artırır, (ii) kolesterol esterazı aktive eder ve (iii) kolesterolun sitoplazmadan mitokondri iç matriksine translokasyonunu, bu işi yapan taşıyıcı moleküllerin sentezini indükleyerek hızlandırır. Ayrıca ACTH'nin $P450_{scc}$ yanında kortikosteroid sentezinde rol oynayan diğer P450 sitokrom enzimlerini indüklediği bulunmuştur. **2) Pregnonolon oluşumu:** Mitokondri iç matriksinde yerleşmiş olan $P450_{scc}$ enzimi tarafından kolesterolun yan zinciri koparılarak pregnonolon oluşur, **3) İzomerizasyon ve dehidrojenasyon:** İzomerizasyon, pregnonolonda C-5 ve C-6 arasındaki çift bağın C-5 ve C-4 arasına kaydırılması suretiyle olur. Ayrıca, 3β- hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin yaptığı dehidrojenasyonla C-3 pozisyonundaki hidroksil, keto grubuna dönüştürülür. Böylece ara ürün olarak **projesteron** oluşur. **4) Hidroksillenme:** Sırasıyla C-17, C-21 ve C-11 karbonları (aldosteron sentezinde C-17 yerine C-18 karbonu) hidroksillenir. Bu olayları 17α-hidroksilaz, steroid 21-hidroksilaz, steroid 11β- hidroksilaz ve steroid 18-hidroksilaz (aldosteron sentezi) enzimleri yaparlar; bunlar da birer sitokrom P450 enzimidir ve ortamda NADPH (indirgenmiş nikotinamid adenindinukleotid fosfat) ve oksijen bulunmasına gerek vardır. Aldosteron sentezinde, kortikosterondan 18-hidroksikortikosteron oluşur ve o da C-18'deki dehidrojenasyonla aldosterona dönüştürülür; bu dönüşümleri **aldosteron sentaz** katalize eder.

ACTH, adrenal kortekste esas olarak zona fasciculata / reticularis'i stimüle ederek **glukokortikoidlerin ve androjenlerin sentez ve salgılanmasını** artırır. ACTH yokluğunda bu iki tabaka atrofiye uğrar. ACTH, dıştaki zona glomerulosa'da mineralokortikoid hormon üretimini akut olarak artırır; ancak bu tabakadaki sentez esas olarak anjiotensin ve ekstraselüler K^+ ile düzenlenir. ACTH düzeyi uzun süreli olarak yükseldiğinde mineralokortikoid hormon sentezi başlangıçta artar, sonra ACTH etkisine desensitizasyon oluşması sonucu normale döner. Bu olaya **ACTH'den kurtulma** ("ACTH escape") olayı de-

nilir. **Aldosteron salgılanması**nda ACTH'nin rolü ikinci plandadır. ACTH yokluğunda zona glomerulosa'da atrofi oluşmaz.

ACTH'nin adrenal kortekstеki etkisinin oluşmasında **adenilil siklaz-sAMP sistemi** aracılık eder ve bu olayda prostaglandinlerin modülatör rolü oynadıkları gösterilmiştir. Hipotalamus - hipofiz eksenindeki lokal prostaglandinler, hipotalamusta CRH salgılanmasını ve ön hipofizde ACTH salgılanmasını artırarak da hipotalamus-hipofiz-adrenal sistemini etkilerler. CRH ve ona bağlı olarak **ACTH salgılanmasının sinirsel kontrolu** ekstrahipotalamik niteliktedir. Şöyle ki; kontrolla ilgili iki tür sinirsel stimulustan bir türü amigdala ve diğer bazı ön beyin yapılarından gelir ve bazal salgılanmanın gün-içi ritmini sağlar. diğer tür sinirsel stimuluslar stres yaratan durumlar tarafından oluşturulurlar; bunlar kısmen ön beyin yapıları üzerinden ve kısmen de beyin sapının retiküler formasyonu üzerinden etki yaparak CRH salgılanmasını artırırlar. Stresin derecesine göre daha güçlü uyarı yaparlar ve kortizol salgısını **on misline kadar** çıkartabilirler.

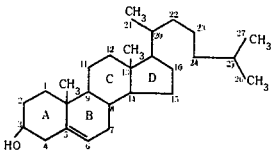
Zona fasciculata/reticularis'ten **DHEA salgılanması** da ACTH tarafından düzenlenir; düzenlemeye prolaktin'in katılma olasılığı da vardır.

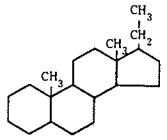
ACTH'nin kortekste kortikosteroid sentezi (steroidojenez) üzerindeki etkisi hemen (birkaç dakika içinde) başlar ve tek bir dozun yaptığı artma bir saat içinde tamamlanır. Kortikosteroidler kortekste pek **depolanmadıklarından** biyosentezlerinin artması salgılarının hemen artmasına yol açar. Günlük ortalama kortizol salgılanma hızı 31.7 μmol/m^2/gün'dür (SH = 6.9); mutlak değer olarak, daha önce belirtildiği gibi günde 8 ile 25 mg arasında değişen bir miktarda **(ortalama 10 mg) kortizol** salgılanır.

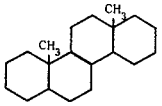
ACTH, daha önce belirtildiği gibi, adrenal korteksin androjen sentezini ve salgısını da stimüle eder. Ön hipofizden salgılanan ve ne olduğu henüz bilinmeyen bir madde adrenal kortekste sadece androjen salgısını stimüle eder, fakat glukokortikoid ve mineralokartikoid salgılanmasına dokunmaz. Gonadal seks hormonu salgısını stimüle eden hipofizer gonadotropinlerin adrenal androjen salgılanmasını değiştirmediği sanılmaktadır.

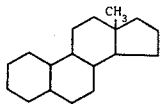
Kandaki kortizol düzeyi arttığında hipotalamus ve ön hipofizden sırasıyla CRH ve ACTH salgılanması inhibe edilir. Böylece adrenal korteks ile hipotalamohipofizeal sistem arasında bir negatif feedback inhibisyon mekanizması vardır. Glukokortikoid hormon ve ilaçlar, CRH ve ACTH salgılanması üzerinde **iki türlü feedback inhibisyon** yaparlar. Bunlardan **çabuk başlayan inhibisyon,** glukokortikoid düzeyi artınca birkaç dakikada başlar ve 10 dakika kadar sürer ve glukokortikoidin miktarına değil, **konsantrasyonunun değişme hızı**na bağlıdır. Vücuttaki doğal glukokortikoid hormon etkinliğinin fizyolojik sınırlar içinde yaptığı ayarlamadan sorumludur. İkinci tür inhibisyon **geç (birinciden saatlerce sonra) başlayan inhibisyon**dur ve salgı hücrelerinde klasik glukokortikoid reseptörleri aracılığı ile ACTH ve CRH sentezinin azaltılması şeklinde olur. Geç inhibisyon, kortikosteroid ilaç verilmesi gibi plazmada glukokortikoid etkinliğinin görece fazla arttığı durumlarda devreye girer ve verilen ilacın dozu ile orantılı bir şekilde gelişir.

Aldosteron salgılanması da bir feedback kontrol mekanizmasına sahiptir. Şöyle ki, bu hormonun etkisi altında Na^+ tutulması ve sonuçta plazmada ve böbrekteki ültrafiltratta Na^+ konsantrasyonunun artması ve hipervolemi gelişmesi; jukstaglomerüler aparattan **renin salgılanmasını azaltır;** böylece anjiotensin ve dolayısıyla aldosteron oluşumu azaltılmış olur. Potasyum düzeyinin düşmesi de aldosteron salgısının azalmasına katkıda bulunur.









Şekil 78.1. Kolesterol ile endokrin farmakoloji yönünden önemli olan ana steroid yapıların substitüe edilmemiş, doymuş hidrokarbon şekilleri (estran'ın metilsiz şekline gonan adı verilir, formülü burada gösterilmemiştir.

Kortikosteroidlerin biyosentezinde rol oynayan steroid 21-hidroksilazın ve, çok daha seyrek olarak, diğer **hidroksilazların konjenital yetersizliğ**inde, kortizol sentezi, yetersizliğin derecesine göre azaldığı veya durduğu için, hipotalamik-pitüviter eksen kortizolun baskısından kurtulur yani negatif feedback inhibisyon bozulur. Bu durum, **konjenital adrenal hiperplazi sendromları**na neden olur (bak. s. 1237).

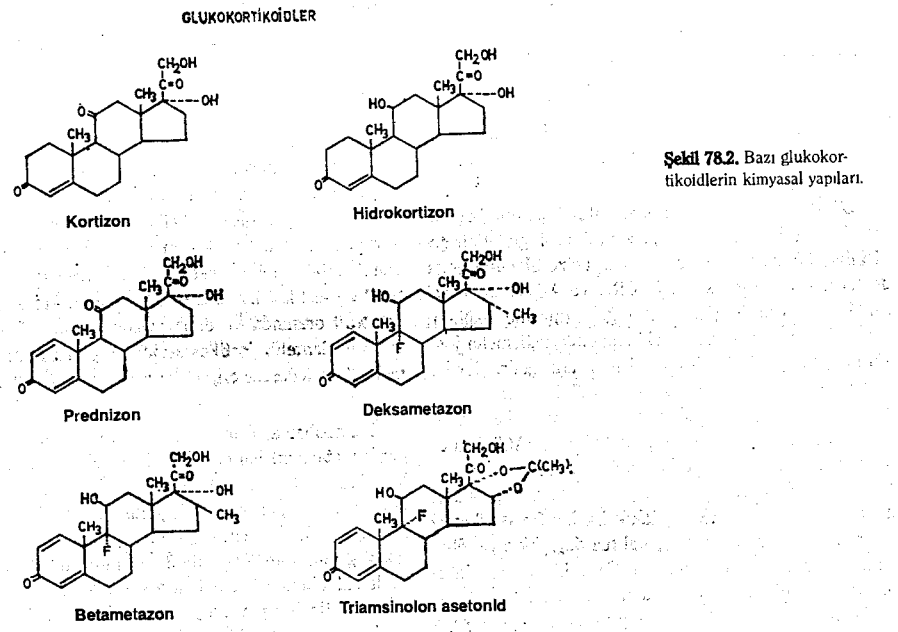
Güniçi ritm: Kortizolün biyosentez hızı, ona bağımlı olan bazal salgılama hızı ve plazma düzeyi, genel bir **güniçi değişim** kalıbının üzerine binen **epizodik değişmeler** gösterir. Bu durum, sırasıyla CRH ve ACTH'nin bazal salgılanma hızının güniçi ritm göstermesine bağlıdır. Hızdaki ve plazma düzeyindeki epizodik değişmeler kısa sürelidir ve günde 7-15 epizod meydana gelir. Her bir epizoddan sonra kortizol düzeyi, ACTH salgılanmasını suprese edecek düzeye çıkar, sonra düşmeye başlar, belirli bir noktadan sonra supresyon kalkar ve ACTH salgılanması tekrar stimüle edilir; böylece daha sonraki epizoda geçilmiş olur. Kortizol düzeyindeki artma, ACTH düzeyindeki artmayı **15-30 dakikalık bir faz gecikmesi** ile izler. Güniçi ritme uyan **genel hız değişmesi profili**nde ise, normal uyku düzenini sürdüren kimselerde sabahın erken saatlerinde uyanmadan önce (saat 4 ve 8 arası) kortizol salgılanma hızı ve plazma düzeyi doruğa (yaklaşık 180 ng/ml'ye) çıkar; günlük salgılanmanın %70'i gece yarısı ile sabahın 9'u arasında yapılır. Salgılama öğleye kadar hızlı, daha sonra yavaş bir şekilde düşer ve gece yarısından sonra minimum düzeye (40 ng/ml) iner. Uyku sırasında sabaha karşı hızlı yükselme gösterir. Plazmadaki ACTH düzeyi, kortizolunkine paralel bir seyir gösterir. Endojen ve ekzojen glukokortikoidlerin ACTH salgısı üzerindeki **negatif feedback inhibitör etkilerinin derecesi** de güniçi ritm gösterir; şöyle ki bu ilaçlar, ACTH sentezinin en hızlı olduğu **sabahın erken saatlerinde verilirse,** sentezi en az derecede inhibe ederler. **Stres yaratan durumlar** (travma, cerrahi girişim, şok, ağır infeksiyonlar, anksiyete ve hipoglisemi gibi) beyindeki belirli sinirsel yolaklar aracılığı ile ACTH salgılanmasını artırırlar ve kortizol salgılanmasını **10 katına kadar** yükseltebilirler. Cushing sendromunda kortizol salgılanması ileri derecede artar, güniçi ritm kaybolur veya küntleşir; sendrom kronik ACTH salgılanmasına bağlı ise kortizol biyosentezi bazal düzeye göre en fazla 10-20 kat artabilir ve günde 200-250 mg kortizol salgılanabilir.

Plazmadaki **aldosteron düzeyi belirgin bir güniçi ritm göstermez** ve normal bir kimsede yaklaşık 10 ng/dl'dir. Adrenal androjen sentez ve salgılanması da ACTH tarafından düzenlendiğinden, kortizolunkine uyan bir güniçi ritm gösterir. Glukokortikoid ilaç verilmesi, ACTH salgılanmasını inhibe ettiğinden, **adrenal androjen üretimini azaltır.**

Dağılım: Plazmada **kortizol yaklaşık %95 oranında, kortikosteroid bağlayan globülin (KBG) veya transkortin** adı verilen özel bir alfa-2 globülin'e bağlı durumdadır. Transkortin'in plazmada normal düzeyi 3-4 mg dl'dir ve bu düzeydeki transkortin yaklaşık 28 μg/dl konsantrasyonundaki kortizol ile, doymuş hale getirilir. Kortizol düzeyi bu sınırın üstüne çıkarsa serbest fraksiyonun oranı giderek artar. Bu, kortizol metabolizmasının hızlanmasına neden olur. Gebelik ve estrojen tedavisi gibi durumlar, kanda transkortin düzeyini ve buna paralel olarak total (bağlı+serbest) kortizol düzeyini yükseltir; fakat serbest kortizol düzeyi pek artmaz. **Aldosteron ancak %50 oranında** ve daha ziyade plazma albuminine bağlıdır. **Sentetik kortikosteroidlerin plazma proteinlerine bağlanma dereceleri,** ilaçlar arasında değişiklik gösterir.

Metabolizma: Kortikosteroidler, esas olarak **karaciğerde metabolize edilmek** suretiyle inaktive edilirler. Az, bir miktarda diğer dokularda da metabolize edilirler. Metabolizma ile ilgili başlıca **üç yolak** vardır: (i) Esas olarak hidrojenazlarla çift bağın indirgenmesi ve sonra hidroksil gruplarının (özellikle 3-OH'nin) glüküronik asid ya da sülfatla konjüge edilmesi suretiyle metabolize edilirler. **Kortizolun plazma yarılanma ömrü 90 dakika** kadardır; **aldosteronunki** ise **30 dakika**dır. İnsan vücudunda steroid halka sistemini parçalayan bir enzimin bulunmadığı kabul edilmektedir. Steroidlerin konjüge metabolitleri suda çözünen maddelerdir ve böbreklerden itrah edilirler. Kortizolun esas metaboliti tetrahidrokortizol glüküronat ve aldosteronunki tetrahidroaldosteron glüküronattır. (ii) Kortizol vücutta bir dehidrojenaz enzimi nin yardımı ile kısmen **kortizon'a oksidlenir.** Kortizon, tetrahidrokortizon glüküronat şeklinde itrah edilir. (iii) Kortizol'un az bir kısmı **6 α-pozisyonunda hidroksillenmek** suretiyle inaktive edilir. Bunu yapan karaciğer enzimi olan 6 α-hidroksilaz, fenobarbital ve diğer bazı ilaçlar tarafından indüklenmeye elverişlidir. (iv) Kortizolun yaklaşık %5'i **17-ketosteroid** şeklinde idrarda itrah edilir. Bu türev, C-17'de hidroksil grubu içeren steroidlerden aynı karbona bağlı olan ve üzerinde keto (20-keto) grubu içeren yan zincirin koparılması sonucu oluşur. İdrarda bulunan **17-ketosteroidlerin** (17-KS'nin) başlıca kaynağı kortizol değil, **DHEA**'dır. Bu son hormonun, virilizm yapan korteks hastalıklarında olduğu gibi, salgısının artması idrarda 17-ketosteroid düzeyini yükseltir.

Günümüzde kortizol üretiminin ve salgılanmasının değerlendirilmesi için, **kortizolun plazma ve idrar düzeylerinin radyoimmünoeseyle ölçümü** tercih edilir. 24 saat içinde idrarla itrah edilen **serbest (metabolize edilmemiş) kortizol miktarı** söz konusu amaç için çeşitli yönlerden en dakik göstergedir. Normal bir kimsede idrarla günde 100 mg'ın altında serbest kortizol atılır.



Şekil 78.2. Bazı glukokortikoidlerin kimyasal yapıları.

Eskiden, kortizol üretiminin ve böylece adrenal korteks fonksiyonunun genel durumunun değerlendirilmesi için idrarda **17-hidroksikortikosteroid (17-OHKS) fraksiyonunun** veya **17-ketojenik steroidler**in ölçümü yapılırdı (bak. 5. Baskı 3. Cilt, s. 2494-95).

Karaciğer ve böbrekte bulunan **11 β-hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi,** kortizol ve diğer 11-OH'li aktif kortikosteroidleri (aldosteron gibi) inaktif 11-keto türevlerine reversibl olarak dönüştürür. Meyan balında bulunan ve aktif madde olarak glisiretinik asid içeren **glisirizin** adlı alkaloid bu enzimi ve ayrıca, kortikosteroidlerin A halkasını indirgeyen ve bu nedenle hem glukokortikoidleri ve hem de mineralokortikoidleri inaktive eden Δ^4-5β-steroid redüktaz enzimini inhibe ederek vücutta endojen kortikosteroid etkinliğini artırır. Bu bitkisel ürünün uzun süre alınması sodyum retansiyonu, hipertansiyon ve hipokalemi yapar.

Sentetik glukokortikoidler **genellikle ağızdan kullanılırlar** ve mide-barsak mukozasından **kolayca absorbe edilirler.** Karaciğerdeki metabolizmaları nitelik bakımından doğal kortikosteroidlerinkine benzer; fakat nicelik (metabolize edilen kısmın yüzdesi ve metabolizma hızı) bakımından arada farklar vardır. Plazmada proteine bağlanma yönünden de farklar bulunur.

Parenteral olarak kullanılan glukokortikoidler, hidroksilli (alkol şeklindeki) steroidlerdir. Bunlar suda çözünmezler; fakat fosfat veya süksinat esterlerinin sodyum tuzları suda çözünür. Sudaki solüsyonları intravenöz ve diğer yollardan injekte edilebilir ve vücutta kolayca hidroliz edilerek aktif steroide dönüşürler. Asetat, diasetat, heksaasetonid ve pivalat esterleri ise suda pek çözünmezler; bunların süspansiyonu veya yağlı solüsyonu doku içine (intramüsküler veya ciltaltı) injekte edilir. Dokuda hidrolizle steroidin serbest hale geçmesi ve absorpsiyonu yavaş olduğundan bir injeksiyondan sonra etkileri günlerce, hatta haftalarca sürebilir. Bu esterlerin türüne göre, parenteral uygulandıklarında etkilerinin yaklaşık devam süreleri aşağıda gösterilmiştir.

Ester	Parenteral ilacın yaklaşık etki süresi
Süksinat	Bir veya birkaç saat
Fosfat	Bir veya birkaç saat
Asetat ve diasetat	Bir veya birkaç günden bir veya birkaç haftaya kadar
Heksaasetonid	Bir veya birkaç hafta
Pivalat (trimetilasetat)	Bir veya birkaç hafta

17 veya 21 numaralı pozisyonlarda yağ asidleri ile esterleştirilmiş veya 16 ya da 17 numaralı pozisyonlara siklik asetonid (asetonlu asetal) grubu getirilmiş glukokortikoidlerin **lokal uygulandıklarında** cilde ve mukozalara sokulma yeteneği ve lokal etkinliği yüksektir.

Glukokortikoid ve Mineralokortikoid Reseptörleri

Kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar, hedef hücrelerde hücre membranını aşıp sitoplazma ve çekirdek içinde kendilerine özgü reseptör proteini ile birleşirler. Hedef hücrelerde birbirinden ayrı **mineralokortikoid reseptörü (MR) ve glukokortikoid reseptörü (GR)** vardır. Bunlara ilk belirlendikleri zaman sırasıyla tip I bağlanma yeri ve tip II bağlanma yeri adı verilmiştir.

MR, 1987 yılında klonlanmıştır ve 984 amino asid rezidülü (107 kilodalton) bir sitoplazmik proteindir. Aldosteron'un hedef organı olan epitelyal yapılar yanında, aldosteronun görüşünüşe göre fizyolojik bir rolü olmayan non-epitelial dokularda da (hipokampus ve kalp gibi) oluşur ("eksprese" edilir). MR, aldosteron'a karşı yüksek afinite, fakat glukokortikoidlere karşı daha düşük afinite gösterdiği için, in vitro koşullarda yapılan ligand bağlama deneylerinde aldosteronun çok düşük (nM düzeyde) konsantrasyonları ile aktive edilir; fakat aynı konsantrasyondaki kortizol ile pek bağlanmaz ve aktive edilmez. Öte yandan in vivo koşullarda, vücut sıvılarındaki kortizol konsantrasyonu, aldosteronunkinden 400-1800 kez daha yüksek olduğu için **MR,aldosteron ve kortizol tarafından yaklaşık aynı derecede aktive edilir.** Bu durum, aldosteronun, böbrek tübülleri ve diğer epiteliyal hedef hücrelerinde kortizoldan bağımsız olarak selektif bir etki yaptığı gerçeği ile bağdaşmaz gibi gözükür. Ancak, aldosteron hedef hücrelerinde MR yanında **11β- hidroksisteroid dehidrojenaz** enzimi de eksprese edilir; bu nedenle ekstraselüler sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunan kortizol ve diğer glukokortikoidler aldosteron hedef hücresine girer girmez adı geçen enzim tarafından inaktif kortizona ve diğer glukokortikoidler inaktif keto türevlerine dönüştürülürler. Böylece aldosteronun kendi hedef hücrelerini selektif olarak etkilemesi mümkün olur. Hipokampus ve kalp gibi aldosteronun fizyolojik bir rolünün olmadığı gözüken non-epitelyal hedef organlarında bu enzim bulunmadığından, bunlar glukokortikoidler tarafından da aldosterona yakın bir derecede etkilenirler.

GR, 1985'te klonlanmıştır; 777 amino asidli (94 kilodalton) bir sitoplazmik proteindir. Vücutta **nukleuslu normal hücrelerin hepsinde** bulunur ("eksprese" edilir). Bu durum glukokortikoidlerin vücutta metabolizma, farklılaşma ve gelişme ile ilgili **yaygın etkinlik göstermesi** olayına uygun düşer.

MR ve GR, **steroid/tiroid/retinoid reseptörü süperfamilyası**nın bir alt-familyasına aittir; bu alt-familyada projesteron ve androjen reseptörleri (PR ve AR) de bulunur. Bu alt-familyadaki sayılan steroid hormon reseptör proteinlerinin, DNA'ya bağlanan bölgesindeki amino asid ardışımları yaklaşık %90 oranında, hormon bağlayan C-uçlarındaki ardışımları ise %50'den biraz fazla bir oranda homologdurlar. Hormonla bağlanmamış serbest GR ve MR, belirli ısı-şoku proteinleri (heat shock proteins, HSP70 ve HSP90) ve immünofilinlerle bağlı olup mineralokortikoidlere ve glukokortikoidlere karşı yüksek afiniteli durumdadır. Hormon molekülü ile bağlanınca, ısı-şoku proteinleri ve immünofilinler ayrılır ve reseptör proteini aktive edilerek dimer haline geçer ve sitoplazmadan nukleusa taşınır. Orada, kendine özgül genlerin düzenleyici bölgelerindeki glukokortikoid yanıt elamanına (glucocorticoid response element, GRE) bağlanır. Aktive edilmiş reseptör proteinlerinin kendileri ile ilgili genlerle etkileşmelerine 76. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir (bak. Şekil 76.10).

Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler, hedef hücrelerde fizyolojik önemi olan enzimleri ve diğer proteinleri kodlayan **genlerin transkripsiyonunu genellikle artırırlar.** Ancak glukokortikoidler az sayıdaki protein türlerini (prolaktin ve glikoprotein hormonların alfa alt-birimleri ve POMK ve ondan oluşan ACTH gibi) kodlayan genleri inhibe (represe) ederler. Bu **kural dışı inhibitör etki**nin: (i) inhibitör proteinlerin (lipokortin 1 gibi) sentezinin artırılması veya (ii) glukokortikoid reseptörünün negatif GRE'ye (susturucuya) bağlanması ya da (iii) diğer bir transkripsyonel düzenleyici faktörün kendi yanıt elemanına bağlanmasının inhibe edilmesi suretiyle meydana geldiği ileri sürülmüştür. İnflamasyon ve immün reaksiyon gibi olaylarda mediyatör rolü oynayan sitokin niteliğindeki proteinleri kodlayan genler de glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. Glukokortikoid reseptörü sentez edemeyen **(GR-knockout)** fareler yapılmış ve bunların çoğunun syanozlu doğduğu ve akciğer atelektazisi nedeniyle doğumdan birkaç saat sonra öldüğü gözlemlenmiştir. Mineralokortikoidlerin MR reseptörleri ile etkileşmesi de GR reseptörü için yukarıda açıklananlara benzer şekilde olur; ancak MR'lerin etkileştiği genlerde **mineralokortikoid yanıt elemanları** bulunur.

Glukokortikoidlerin etkisi ile ilişkili düzenleyici faktör adayları olarak **Fos ve Jun familyasına** ait transkripsiyonel düzenleyici proteinler gösterilmiştir. Bu familyanın üyesi olan **aktivatör protein-1(AP-1),** immün ve inflamatuvar reaksiyonlara aracılık eden bir dizi sitokin'in ve inflamatuvar artritlerde eklem harabiyeti yapan yıkıcı **kolajenaz ve stromelizin enzimleri**nin genlerinin transkripsiyonunu indükler. Bazı genlerde, glukokortikoid ile aktive edilmiş durumdaki glukokortikoid reseptörü; AP-1 proteinini bağlayarak, onun genleri aktive etmek için genin düzenleyici bölgesine bağlanmasını engeller. Diğer bazı genlerde ise, GRE (glukokortikoid yanıt elemanı) ve AP-1 bağlanma yerlerinin genin düzenleyici bölgesinde yanyana olması nedeniyle, glukortikoid - GR kompleksinin GRE'ye bağlanması olayı, AP-1'in körük-

leyici bölgeye bağlanmasını "sterik engelleme (hindrance)" ile, olanaksız kılar.

Kortikosteroid hormonların veya ilaçların reseptörlerini aktive etmesinden sonra gen transkripsiyonunun modülasyonuna bağlı olarak hücre düzeyinde gelişen etkiler **genomik etkiler**'dir. Bu tür etkiler, transkripsiyonla mRNA yapılması ve onun ribozomlarda çevirisi gibi basamaklardan geçmeyi gerektirdiğinden **genellikle en az birkaç saatlik, bazen de en az 15–30 dakikalık gecikmeden sonra** başlar.

Kortikosteroidlerin ve diğer steroidlerin hedef hücrelerde **çok çabuk** (saniyeler veya dakikalar içinde) **başlayan non-genomik etkiler** yaptıkları da bulunmuştur. Bunlar, hücre membranındaki $GABA_A$, glisin ve NMDA reseptörleri gibi iyon kanalı-reseptör kompleksleri üzerindeki yüksek afiniteli bağlanma yerlerine bağlanmak veya G-proteini ile kenetli membran reseptörlerini etkilemek suretiyle oluşturulur. Adıgeçen reseptör molekülleri üzerinde glukokortikoid bağlanma yerlerinin varlığını gösteren deneysel kanıtlar elde edilmiştir.

I. Glukokortikoidler

Farmakokinetik Özellikleri

Yeni sentetik streoidler ağızdan alındıklarında mide-barsak kanalından genellikle tam olarak absorbe edilirler. Maksimum kan düzeylerine, alındıktan 2–8 saat sonra ulaşırlar. Plazmada **eliminasyon yarılanma ömürleri** genellikle 90–180 dakika arasındadır. Ağız yolundan genellikle günde iki kez alınırlar. Günlük dozun üçte ikisinin sabahleyin ve kalanının öğleden sonra veya akşam verilmesi tavsiye edilir. Bu tavsiyenin iki nedeni vardır; birincisi sabah erken saatlerde ACTH salgılanma hızı yüksek olduğu için ACTH salgılanmasındaki istenmiyen azalmanın boyutlarının daha düşük olmasıdır, ikincisi plazma glukokortikoid düzeyinde güniçi ritmi taklid eden bir plazma düzeyi profili oluşturulması ile ilgilidir. Günlük doz sabahleyin bir kezde de verilebilir. Gün aşırı uygulamada iki günlük doz, gün aşırı sabahleyin bir kezde verilir.

Doğal kortikosteroidler gibi ve onlara benzer bir şekilde, karaciğerde metabolizma edilirler. Birçoğunun metabolizmasında (deksametazon, prednizon, prednizolon ve türevleri gibi) CYP3A4 enzimi rol oynar. Karaciğer hastalıkları bu organda önemli ölçüde zedelenme yapmışsa, glukokortikoidlerin eliminasyon yarılanma ömrü belirgin şekilde uzar. Metabolitler ve değişmeden kalan genellikle ufak miktardaki ilaç, böbreklerden itrah edilir. **Kortizon** karaciğerde hidrokortizona indirgenir; bu dönüşümün yarılanma ömrü 30 dakika kadardır. Aynı şekilde **prednizon,** prednizolon'a indirgenir ve böylece etkinlik kazanır; bu dönüşüm daha da hızlı bir biçimde olur. Rifampisin, fenobarbital ve fenitoin gibi karaciğerde CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla birlikte kullanılırlarsa, inaktivasyon hızları artar ve etkinlikleri azalır. Buna karşılık, eritromisin türevi bir makrolid antibiyotik olan troleandomisin, glukokortikoidlerin ve özellikle metilprednizolon'un yıkımını inhibe eder; böylece **steroid-tasarruf ettirici (steroid sparing)** etki yapar.

Sentetik glukokortikoidler, doğal kortikosteroidler olan kortizol (hidrokortizon) ve benzerleri gibi plazmada büyük ölçüde (%95) transkortine (KBG'ye) bağlanırlar; bunun kortikosteroidlere karşı afinitesi fazla, fakat plazmadaki miktarı ve bağlama kapasitesi kısıtlıdır. Yüksek dozda ilaç veriliğinde transkortin doyurulur ve serbest fraksiyonun oranı artar. Ayrıca albüminlere de bağlanırlar; bunun oranı genellikle yüksek değildir ve ilaca göre fazla değişir. En fazla bağlananlardan biri olan hidrokortizon, albümine yaklaşık %80 oranında bağlanır. Plazmada albümin düzeyi düşük olan hastalar, glukokortikoid ilaçlara, normal kimselere oranla daha duyarlıdırlar. Transkortin konsantrasyonu, estrojenler tarafından artılır; bu nedenle gebelerde, oral kontraseptif alanlarda veya estrojenlerle tedavi edilenlerde düzeyi yüksektir. Bu durumda, serbest glukokortikoid konsantrasyonu pek yükselmeden, total konsantrasyon artar.

Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Kortizol ve onun farmakoloji yönünden benzeri olan sentetik glukokortikoidler, aşağıda belirtilen çeşitli etki türlerini meydana getirirler. Bu etkiler genellikle "permisif" özelliktedir. Şu anlamda ki sözkonusu hormon ve ilaçlar kendi başına bir etki başlatmaktan ziyade, diğer hormonların çeşitli yapılarda başlatmış oldukları etkinlikleri artırırlar, bunların daha fazla meydana gelmesini sağlarlar. Bazı yerlerde ise bu etkinlikleri inhibe ederler.

Glukoz metabolizması: Glukokortikoidler, **insüline zıt yönde etki** yaparlar. **Karaciğerde glukoneojenezi** artırırlar; bu olay, olasılıkla, (i) glukoneojenezde rol oynayan fosfoenolpiruvat karboksilaz, fruktoz-1,6-difosfataz ve glukoz-6-fosfatazı ve ayrıca, amino asidleri piruvata dönüştüren transaminazları indüklemelerine, (ii) hücrelerde protein sentezini inhibe etmelerine ve (iii) proteolizi artırmaları sonucu, glukoz substratı olan amino asidleri artırmalarına bağlıdır. Glukokortikoidler, yağ dokusu hücrelerine, fibroblastlara ve timositlere **glukoz girişini (uptake'ini) azaltırlar.** Glukoneojenezin artması ve glukoz ütilizasyonunun azalması, **gliseminin yükselmesine** neden olur. Ayrıca, olasılıkla glikojen sentazı indükliyerek karaciğerde **glikojen üretimini ve depolanmasını** ve daha hafif derecede olmak üzere çizgili kaslarda da glikojen üretimini **artırırlar;** bu olaylar için ortamda insülin bulunması gerekir. Adrenal korteks yetmezliği

olan hastalarda veya iki taraflı adrenalektomi yapılmış hayvanlarda, glukoz metabolizması ancak, yeterli miktarda sürekli besin alınmak koşuluyla sürdürülebilir, fakat açken glisemi normal düzeyde sürdürülemez ve düşer. Bu durumlarda, ayrıca, karaciğer ve çizgili kaslardaki glikojen depoları azaltılmıştır; insüline duyarlık artmış ve insülin'in yaptığı hipoglisemiden çıkma zorlaşmıştır. Adrenal korteks hiperplazisinde ise bu durumun tersi geçerlidir; hiperglisemi ve insüline rezistans gelişir.

Protein metabolizması: Glukokortikoidler karaciğer hariç, diğer dokularda protein sentezini inhibe ederler **(antianabolik etki);** çizgili kaslar ve bağ dokusu başta olmak üzere çeşitli yerlerde proteolizi artırarak protein yıkımını artırırlar **(katabolik etki).** Çizgili kaslara ve diğer dokuların hücrelerine (karaciğer hariç) **amino asid girişini azaltırlar;** antianabolik etkilerinde ve plazmada amino asid düzeyini yükseltmelerinde bu olay rol oynar. Böylece dokulardan karaciğere, amino asidlerin transferinin ve karaciğer hücrelerine girişinin artırılması, onların karaciğerde deamine edilerek bir yandan glukoza dönüşmelerini ve glikojen yapımını, öte yandan **üre ve amonyak oluşumunu** fazlalaştırarak idrarla azot kaybını artırır, **azot bilançosunu negatifleştirir; ayrıca hepatositlerde protein sentezini artırır.**

Kortizol yetersizliği protein sentezinde belirgin bir artmaya neden olmaz; fakat **fazlalığı** veya uzun süre kortikosteroid ilaç verilmesi, kaslarda progresif nitelikte bir protein kaybı, zayıflık ve atrofi yapar. Aşırı glukokortikoid etkinlik, protein kaybı nedeniyle **ciltte inceleme ve kemik matriksinde azalma** yapar. Çizgili kaslarda ufak dozdaki glukokortikoidlerin protein sentezini artırdıkları ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. Yüksek dozda uzun süre verilirlerse büyüme hormonu salgılanmasını inhibe ederler ve **çocuklarda büyümeyi durdururlar.**

Yağ metabolizması: Glukokortikoidler, yağ hücresine glukoz girişini, yukarıda belirtildiği gibi, azaltırlar; lipolitik hormonların yaptığı **lipolizi fasilite ederler.** İnsülinin antilipolitik etkisini antagonize ederler ve yüksek dozda verildiklerinde lipolizi hızlandırırlar. Adipositlerden serbest yağ asidi ve gliserol çıkışını artırırlar.

Glukokortikoidler, aşırı salgılanmaları veya ilaç olarak yüksek dozda verilmeleri durumlarında insülin düzeyini yükseltmeleri ve iştahı artırmaları nedeniyle **lipojenik etki** de yaparlar. Lipolitik ve lipojenik etkiler sonucu **yağın vücutta dağılımı** değişir ve Cushing sendromu ve benzeri durumlarda yağ enseye ve supraklaviküler bölgeye birikir (buffalo hörgücü). Aynı şekilde yüzde ciltaltı yağ dokusu artar (aydede yüzü). Yağın gövdeye birikmesine de neden olurlar. Buna karşılık ekstremitelerde ciltaltı yağ dokusunu ve kasları eritirler.

Antiinflamatuvar etki: Glukokortikoidler supfafizyolojik konsantrasyonlarda akut iltihap olayını ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler. İltihap olayı **hangi etkene** (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradiyasyon, ısı, immünolojik sataşma gibi) **bağlı olursa olsun inhibe edilir.** İltihabın ortak makroskopik özelliklerini oluşturan belirtiler (tumor, rubor, kalor, dolor, functio laesa yani sırasıyla şişme ödem, kızarma, sıcaklık, ağrı ve fonksiyon kısıtlanması) bu ilaçlar tarafından ortadan kaldırılır. **İltihabın erken histolojik belirtileri olan olayları** (kapiler dilatasyonu, damar çeperine fibrin çökmesi, serodiapedez ve lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve **geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları** (fibrozis, kapilerlerin proliferasyonu, kolajen birikmesi ve nihayet nedbeleşme gibi) **inhibe ederler.** Ancak hastalığın altında yatan ve iltihap reaksiyonunu tetikleyen patolojik olayı etkilemezler. Antijen-antikor birleşmesi veya antijen tarafından duyarlı lenfositlerin aktive edilmesi sonucu başlatılan **alerjik iltihap** olayı da, aşağıda belirtildiği gibi, glukokortikoidler tarafından inhibe edilir.

İnfeksiyon etkenlerinin neden olduğu bazı iltihap türlerinde, etkenin dokuda bloke edilmesini sağlayan iltihap dokusu bir savunma mekanizması oluşturur (tüberküloz lezyonlarında olduğu gibi). Bu durumda iltihabın kaldırılması istenmez. Bazı cilt veya göz lezyonlarında olduğu gibi, antibiyotik veya diğer uygun bir kemoterapötik ile birlikte kullanılmak suretiyle glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerinin zararlı olabilecek sonuçları önlenebilir. İltihabın primer nedeni belli olmayan **çeşitli romatizmal hastalıklarda** (romatoid artrit gibi) iltihap yararlı bir savunma mekanizması değil, görünüşe göre zararlı olan ve fonksiyonu kısıtlayan bir mekanizmadır. Glukokortikoidler, özellikle, iltihabın, yararlı bir savunma mekanizmasından ziyade **zararlı bir engel oluşturduğu durumlarda** ilaç olarak tercih edilirler. Kronik iltihap olayı üzerinde akut iltihap olayı üzerinde olduğundan daha etkilidirler. Bu durumlarda **suprafizyolojik dozda verilmeleri gerekir.** Yerine koyma tedavisi için kullanılan **ufak dozlarda antiinflamatuvar etkinlikleri belirgin değildir.**

Öte yandan iltihaba bağlı temel belirtiler, klinikte altta yatan patolojik proçesin tanısı ve seyrinin izlenmesi bakımından önemli göstergelerdir. Glukokortikoid ilaç tedavisinin **iltihabı palyatif bir şekilde maske etmesi ve hekimin tanı ve izleme olanağını azaltması,** sözkonusu tedavinin olumsuz bir yanıdır.

Antiinflamatuvar etki mekanizmaları: Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerinin mekanizmasını açıklamaya yönelik **başlıca bulgular** aşağıda belirtilmiştir.

(i) Akut iltihap oluşmasında nötrofil lökositlerin, diğer monositlerin ve makrofajların, iltihap alanında salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi altında oraya migrasyonu önemli

rol oynar. İltihap olayı sırasında aktive edilen nötrofil lökositler ve diğer hücrelerin kandan dokuya geçmesi için önce, **postkapiler venüllerin çeperine yapışmaları** gerekir. Bunun için, **lökosit yüzeyindeki bağlayıcı integrin moleküllerinin** ve endotel hücre yüzeyindeki **endotelyal lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) ve intraselüler adezyon molekülü-1 (İCAM-1)**'in sayısının artırılması (upregulation'u) gerekir. Glukokortikoid ilaçlar, adı geçen moleküllerin sentezini inhibe ederler. Ayrıca, aktive edilmiş monositler ve makrofajlar tarafından salgılanan ve kemotaktik ve vazoaktif nitelikteki etkileri nedeniyle bu hücrelerin damar dışına migrasyonunu artıran **araşidonik asid metabolitlerinin** (prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler, bak. 89. Konu) **oluşumunu aşağıda açıklanan etkileri ile azaltırlar.** Bütün bu etkiler sonucu iltihap hücrelerinin damar dışına migrasyonunu engellerler. İltihap olayına eşlik eden **akut faz reaktantlarının** (proteinlerinin) makrofajlar, monositler ve endotel hücreleri tarafından sentezini, komplemanın üçüncü komponenti dahil, inhibe ederler. İltihap yapıcı interlökinler (İL-1, İL-2, İL-3, İL-6), interferon -gama, granulosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve aşağıda etkileri belirtilen tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) gibi **sitokinlerin sentezini** ve salıverilmesini de inhibe ederler.

(ii) Gecikmiş alerji ve buna bağlı iltihap durumunda, duyarlı kılınmış lenfositlerin iltihap alanında antijenle karşılaşmaları sonucu bir lenkofin türü olan **makrofaj migrasyon inhibitörü faktör (MİF)** salgılamaları, iltihap oluşmasında önemli rol oynar. Şöyle ki, MİF makrofajların hareketini inhibe ederek onların iltihap bölgesinde giderek artan bir şekilde toplanmalarına neden olur. Glukokortikoidler, MİF salgılanmasını bozmazlar, fakat onun **makrofajları etkilemesini** engellerler ve böylece onların, iltihap alanında birikmesini önlerler.

(iii) Önemli bir iltihap mediyatörü olan ve nötrofil ve eozinofil lökositler, monositler, trombositler ve diğer hücreler tarafından salıverilen **trombosit aktive edici faktör (platelet-activating factor, PAF)**'in (bak. 89. Konu) hem sentez ve salıverilmesini, hem de efektör hücreler üzerindeki etkisini inhibe ederler. PAF sentezinin inhibisyonunun **lipokortin 1 aracılığı ile** olduğu sanılmaktadır.

(iv) İltihap alanında, iltihap hücreleri fibrin ve diğer proteinleri eriterek lökositlerin iltihap alanına girmelerini kolaylaştırır. Glukokortikoidler; nötrofiller tarafından doku plazminojeni aktivatörü salgılanmasını inhibe edip **fibrinolizi azaltırlar.**

(v) Glukokortikoidlerin iltihap hücrelerinde **lizozom membranını stabilize etmeleri**nin antiinflamatuvar etkilerine katkıda bulunduğu ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. **Lizozomlar,** proteolitik enzimlerin depolandığı hücre organelleridir. İltihap oluşumunda, bunların parçalanmalarının ve içlerindeki hidrolitik enzimlerin hücre içine ve çevresine yayılmasının katkısı yardır.

(vi) Gram-negatif bakteri infeksiyonlarında parçalanan bakterilerin çeperinden salıverilen **endotoksin (LPS, lipopolisakkarid),** monositler, makrofajlar ve damar endoteli tarafından **tümör nekroz faktörü**-α) (TNF-α) ve İL-1 üretimini artırır. **TNF**-α ise; damar endotel hücrelerinde, monosit ve makrofajlarda **interlökin-1 (İL-1)** üretimini daha da artırır. Gerek TNF-α ve gerekse İL-1 proinflamatuvar maddeleridir. İL-1 prostaglandin ve lökotrien sentezini, NO sentezini, kolajenaz sentezini, karaciğerde akut faz proteini sentezini, fibroblast ve B lenfositi proliferasyonunu stimüle eder. Glukokortikoid ilaçlar adı geçen hücrelerde **TNF-α ve İL-1 genlerinin ekspresyonunu** (dolayısıyla bu maddelerin yapımını) **güçlü bir şekilde inhibe ederler.** Ancak bunun için glukokortikoidin hücrelere, endotoksinden önce girmesi gerekir. Gama-interferon da TNF-α biyosentezini artırır ve glukokortikoidler **interferon-gama yapımını inhibe ederler.** Bakteriyel infeksiyonlarda antiinflamatuvar olarak, glukokortikoidler; ancak özel durumlarda kullanılırlar ve erken verilmeleri gerekir. Makrofajlarda ve damar düz kaslarında bulunan ve bakteriyel endotoksin (lipopolisakkarid) tarafından indüklenerek iltihap olayına katkı yapan **indüklenebilir nitrik oksid sentaz (iNOS)**'un indüklenmesini inhibe ederler ve sitotoksik miktarda NO salgılanmasını önlerler.

(vii) Glukokortikoidler bazofil lökositlerin ve plazmositlerin tip I alerjik reaksiyon sırasında **alerjen salınması** sonucu histamin, lökotrien C4 ve kalikrein salıvermelerini inhibe ederler.

(viii) İltihabın geç döneminde çeşitli büyüme faktörlerinin **fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkileri**ni ve bu hücrelerin proliferasyonunu önlerler. Böylece iltihap yerinin onarımını ve yara nedbeleşmesini geciktirirler. Fibroblastların araşidonik asid metabolitleri sentez etmelerini ve salıvermelerini inhibe ederler.

Araşidonik asid metabolitlerinin (eikozanoidler'in) iltihap olayındaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkilerine 70. Konuda değinilmiştir. Glukokortikoidlerin eikozanoid sentezindeki etki yerleri membran fosfolipidlerinden araşidonik asid oluşması basamağıdır; bu basamağı katalize eden **fosfolipaz A_2 enzimini inhibe ederler.** Böylece bütün eikozanoidlerin (prostaglandinlerin, prostasiklinin, tromboksanların ve lökotrienlerin ve bunların ara ürünlerinin) oluşumunu azaltırlar. Adı geçen enzimin inhibisyonu indirekt bir şekilde olur. Şöyle ki glukokortikoidler intakt hücrelerde bu enzimi inhibe eden **makrokortin (lipokortin 1)** adlı yaklaşık 15 kDa molekül ağırlığında bir proteinin sentezini indüklerler. Yukarıda sayılan eikozanoidlerin hepsi iltihap olayının çeşitli komponentlerinin oluşmasında değişik derecede olmak üzere rol oynarlar. Lökotrienler ve diğer lipoksijenaz ürünleri güçlü kemotaktik etki yaparlar, bronkokonstriksiyon oluştururlar ve PGE_2 ve bradikinin'in kapiler permeabiliteyi artırıcı (lokal ödem yapıcı) etkisini potansiyalize ederler. Diğer bir antiinflamatuvar ilaç grubu olan aspirin ve benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), araşidonik asid üzerinde **siklooksijenaz (COX)** enzimlerinin etkisini inhibe ederek sadece prostaglandinlerin ve tromboksanların oluşmasını azaltırlar, lipoksijenaz enzimlerinin katkısıyla sentez edilen lökotrienlerin sentezini azaltmazlar. Glukokortikoidlerin NSAİİ'lere göre **daha güçlü antiinflamatuvar etkinlik** göstermeleri ve ayrıca bronşiyal astmayı düzeltmeleri, ilave olarak lökotrienlerin ve diğer lipoksijenaz ürünlerinin oluşmasını azaltmalarına ve eikozanoidler dışında kalan diğer mekanizmaları da etkilemelerine bağlıdır.

İmmünosüpresif etki: Glukokortikoidler suprafizyolojik dozlarda, immün sistemin efektör hücreleri arasında **çok sayıda sitokinler tarafından sağlanan iletişimi;** otokrin, parakrin ve endokrin nitelikte etkinlikler gösteren bu faktörlerin üretimini ve/veya onların etkilerini inhibe etmek suretiyle bozarlar. Glukokortikoidlerin immünosupresif etkileri, monositlerin, makrofajların ve endotel hücrelerinin immün sataşma sonucu aktive edilmelerinin ve sitokin salgılamalarının inhibisyonu esasına dayandığından antiinflamatuvar etkilerine mekanizmaları bakımından benzer.

Antijen sataşmasına bağlı antikor yanıtını **(hümoral immün yanıtı** yani İgE, İgG ve İgM oluşumunu), yüksek dozlar hariç **bozmazlar.** Öte yandan antijen sataşmasına bağlı olan ve esas olarak T lenfositlerinin rol oynadığı **hücresel immün yanıtı suprese ederler.** Örneğin tüberkülin'e duyarlı bir kişide veya deney hayvanlarında tüberkülin'in cilt-içi injeksiyonuna bağlı yanıtı inhibe ederler. Kanda dolaşan lenfositlerin sayısını azaltırlar; T lenfositi sayısındaki azalma, B lenfositi sayısındakinden daha az olur. Hücresel immün yanıt üzerindeki süpresif etkileri nedeniyle **otoimmün hastalıkların tedavisinde ve organ transplantasyonu yapılanlarda** transplantın reddini önlemek için başlangıçta yüksek dozda kullanılırlar.

İmmünosüpresif etkileri, **immün yanıtla ilgili olayların** (bak. 12. Konu III. Kısım) **aşağıdaki şekilde inhibe veya bloke edilmesine bağlıdır.** (i) Antijenin sataştığı makrofajların aktivasyonunu ve onların İL-1 ve TNF-α sentezlemesini ve salıvermesini inhibe ederler. Başka hücrelerin salgıladığı MİF'in makrofajları etkilemesini önlerler. (ii) İL-1'in, T lenfositlerini aktive etmesini kısmen önlerler. Bu aktivasyon olayı, **İL-1'in varlığı** yanında, ayrıca, T lenfositi yüzündeki **özel reseptörlerin;** antijen işleyen makrofajın membranı üzerinde yerleşmiş olan ve majör histokompatibilite antijeni (MHA) ile kombine edilmiş şekilde sunulan **işlenmiş antijen** ile temasını gerektirir. (iii) Aktive edilen T hücrelerinde **İL-2 sentez ve salgılanmasını** azaltarak, glukokortikoidler bu hücrelerin klonal proliferasyonunu ve onların bir kısmının **sitotoksik (killer) hücrelere** dönüştürülmesini inhibe ederler. Aynı şekilde, İL-2'nin B hücrelerini aktive etmesini engellerler. Aktive edilen T lenfositlerinde **interferon-gama** sentezine dokunmazlar; onun makrofajları aktive edici etkisini önlerler, fakat bu maddenin B lenfositleri üzerindeki stimülan etkisine dokunmazlar. Aktive edilen T hücrelerinin **İL-4, İL-5 ve İL-6** salgılayarak yaptığı; B hücrelerinin, antikor üretici olan plazma hücrelerine (plasmositlere) dönüşmesi olayına dokunmazlar. T hücrelerinin, salgıladıkları İL-3 aracılığı ile kemik iliğindeki hematopoietik kök hücreleri (stem cells) stimüle etmesine glukokortikoidler dokunmazlar. İL-2'nin T hücreleri üzerindeki otokrin stimülan etkisini azaltırlar.

Glukokortikoid hormon ile immün sistem arasındaki **etkileşmenin iki yönlü olduğu** yani iltihap etkeni sitokinlerin sözkonusu hormonlar tarafından etkilenmeleri yanında, sitokinlerin de onların salgılanmasını etkiledikleri anlaşılmıştır. Şöyle ki iltihap olayları sırasında makrofajlardan, monositlerden ve endotelden salgılanan başta İL-1 olmak üzere, İL-2, İL-6 ve TNF-α gibi sitokinler hipotalamus nöronlarını, hipofiz kortikotrop hücrelerini ve adrenal korteksin glukokortikoid sentez eden hücrelerini stimüle ederek, CRH, ACTH ve kortizol sentez ve salgılanmasını artırırlar. Böylece iltihaba bağlı stres reaksiyonunu tetiklerler; bu reaksiyonun ağır iltihabi durumlarda **yaşamı tehdit eden belirtilerin,** kontrol altında tutulmasına ve ölümcül sonuçlara yol açmasının önlenmesine katkısı vardır.

Hematopoietik sistem: Kemik iliğinde **hemoglobin, alyuvar, polimorfonükleer lökosit ve trombosit yapımını artırırlar** ve onların kandaki düzeylerini yükseltirler. Polimorfonükleer lökositlerin düzeyinin yükselmesinde, onların kemik iliğinde yapımlarının ve oradan salıverilmelerinin artırılması yanında, vasküler kompartmandan çıkışlarının azaltılması ve kandaki yarılanma ömürlerinin uzatılması rol oynar. Öte yandan glukokortikoidler **kanda eozinofil ve bazofil lökositlerin, monositlerin ve lenfositlerin sayısını azaltırlar.** Bu etki insanda adı geçen hücrelerin yapımının azaltılmasına değil, kandan dokulara geçişinin artırılmasına (redistribüsyona) bağlıdır; kortizolun bu etkisi i.v. verilişinden sonra 4-6 saat içinde belirginleşir ve 24 saatte geçer. Glukokortikoidlerin insanda, **lenfoblastik lösemi dışında lenfolitik** (lenf düğümleri, dalak ve diğer lenfoid yapıları küçültücü) **etkileri yoktur.** Rodentlerde ise belirgin lenfolitik etki yaparlar. Adrenal korteks yetmezliğinde nötropeni, lenfositoz, monositoz ve eozinofili gelişir; adrenal korteksin hiperaktivite durumunda ise bunların tersi olur.

SSS: Glukokortikoidler santral sinir sistemi üzerinde genellikle **hafif eksitatör etki** yaparlar. Öfori, iştah artması, uykusuzluk, huzursuzluk ve motor etkinlikte artma oluştururlar. Öfori oluşmasında hastalık belirtilerinin ve hastalanmış olma duygusunun ortadan kalkması rol oynayabilir. Psikoz öyküsü olan hastalarda psikozun aktivasyonuna neden olabilirler. Az sayıda hastada, yüksek dozda verildiklerinde depresyon yapabildikleri bildirilmiştir. Beyinde konvülsiyon eşiği glukokortikoidler tarafından düşürülür ve mineralokortikoidler tarafından yükseltilir. Glukokortikoidler epilepsi hastalarında nöbetleri sıklaştırılabilirler.

Adrenal korteks yetmezliğinde beyinin eksitabilitesi azalır; bu durum, nöronlarda hücre-içi/hücre-dışı Na^+ ve K^+ oranlarının bozulmasına bağlıdır ve mineralokortikoidlerle düzelir. Adrenal korteksin gerek yetmezliği ve gerekse aşırı fonksiyonu halinde insanda EEG bozulur. Her iki durumda da normal alfa ritmine göre daha yavaş bir elektriksel etkinlik ortaya çıkar. Yetmezlik halinde de beyinde konvülsiyon eşiği düşer; konvülsiyon meydana gelmesi kolaylaşır.

SSS'deki nöronların, bazı bölgelerde (hipokampus

ve hipotalamus gibi), mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerinden zengin olduğu bulunmuştur. Buna dayanarak yapılan incelemeler kortikosteroid hormonların ve ilaçların **çabuk gelişen non-genomik etkileri** ile beyindeki sinapsların modülasyonuna katkıda bulunduklarını ortaya koymuştur. Elektrofizyolojik incelemelerde, **kortikosteroidlerin bazılarının** (projesterondan türeyen **allopregnanolon** ve deoksikortikosterondan türeyen 5α-tetrahidrodeoksikortikosteron yani **5α-THDOK** gibi maddelerin), **$GABA_A$ reseptörlerinde**ki kendilerine özgü yüksek afiniteli bağlanma yerlerine bağlanarak inhibitör GABAerjik aşırımı güçlendirdikleri bulunmuştur; bu iki madde anksiyolitik ve antiepileptik etki yaparlar. Pregnonolon sülfat ise GABAerjik klorür akımını inhibe eder. 20α-dihidrokortizol ve α-kortol gibi kortikosteroidler ve projesteron, **$glisin_A$ reseptörü** (bak. 54. Konu). üzerinde, glisinin etkisini artırırlar. Ayrıca, G-proteini ile kenetlenmiş ve GABA ile ilişkili olmayan diğer **membranal steroid bağlanma yerlerini** etkilemek suretiyle kortizolun, prolaktin salıverilmesini inhibe ettiği ve kortikosteron'un deney hayvanlarında üreme davranışlarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etkiler de non-genomik nitelikte, çabuk ortaya çıkan etkilerdir. Hipokampusta, kalsiyuma bağımlı yavaş "afterhyperpolarization"un kortikosteroidler tarafından artırıldığı bulunmuştur; inhibitör nitelikteki bu olay, adrenalektomiden sonra azalır.

1980'lerde beyinde belirli steroid hormon prekürsörlerinin ve metabolitlerinin nöronlar ve glia hücreleri tarafından sentez edildiği (pregnonolon ve ondan türeyen pregnonolon sülfat ve allopregnanolon gibi) saptanmıştır. Ayrıca, diğer bazı endojen steroidlerin (dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat gibi) beyinde plazmadaki konsantrasyonlarına göre çok daha yüksek konsantrasyonda ve gonadlar ya da adrenal korteksindeki sentez hızlarından bağımsız bir şekilde biriktikleri bulunmuştur. Bunlara **nörosteroidler** denilir. Nörosteroidlerin sadece bir kısmı kortikosteroid niteliğindedir, diğerleri seks steroidleri ile ilişkilidir (bak. 54. Konu).

Böbrekler: Glukokortikoidlerden bazıları, mineralokortikoidler kadar değilse bile, insanda toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek Na+ ve onunla birlikte su reabsorpsiyonunu artırırlar; ayrıca aynı yerde K^+ ve H^+ kaybını artırırlar (bak. 48. Konu). **Ödem ve hipokalemik alkaloz** yaparlar. Bazı memeli türlerinde distal tübül hücreleri de aldosteron reseptörü içerirler.

Kortizol **serbest su klerensinin ve vücuttaki su dengesinin düzenlenmesi**nde de rol oynar. Kortizol yetersizliğinde glomerüler filtrasyon hızı düşer ve antidiüretik hormon salgılanması artar; böylece böbreklerden su atma kapasitesi düşer ve hemodilüsyon gelişir. Kortizol bu durumu tersine çevirir. **Kalsiyum itrahını** artırırlar. Ürik asid itrahını kolaylaştırırlar. Bazı hiperkalsemi türlerinin tedavisinde kullanılabilirler (bak. 80. Konu).

Kardiyovasküler etkiler: Primer aldosteronizm gibi plazma aldosteron düzeyinin arttığı ya da Cushing sendromu gibi, bu hormonla birlikte, zayıf mineralokortikoid etkisi olan kortizol düzeyinin arttığı durumlarda **hipertansiyon** gelişir. Bu olay böbrekler üzerindeki yukarıda belirtilen su ve tuz tutucu etkiye bağlıdır. Mineralokortikoid etkinliği çok zayıf olan veya hiç bulunmayan yeni sentetik glukokortikoidlerle, uzun süren tedavi sırasında genellikle hipertansiyon oluşmaz.

Glukokortikoidler damar düz kaslarının ve myokardın, **adrenerjik sinir stimülasyonuna verdiği yanıtı** ve damarların adrenalin ve anjiotensin gibi vazokonstriktör hormonlara verdiği yanıtı artırırlar. Bu nedenle kalp debisini ve damar tonusunu artırabilirler. Cilde lokal uygunlandıklarında orada vazokonstriksiyon yaparlar. Adı geçen etkenlerin vazokonstriktör etkilerini artırmalarının mekanizması aydınlatılmamıştır; glukokortikoidlerin damar çeperinde prostasiklin sentezini azaltmalarının rol oynadığı ileri sürülmüştür. Adrenalin ve benzeri sempatomimetik ilaçların vazokonstriktör etkinliğinin artırılmasında bu ilaçların $uptake_2$ ile (bak. 70. Konu) tutulmalarının azaltılması da rol oynayabilir. **Endotoksin şokunda gelişen damar bozuklukları**nı (özellikle ufak venlerde oluşan ve akciğer ile karaciğer gibi önemli organlarda kan akışını engelleyen spastik oklüzyonu) ortadan kaldırırlar. Bu, endotoksin şokunun tedavisinde yararlı bir etkidir. Glukokortikoidler yüksek dozlarda, **mineralokortikoid etkilerinden bağımsız** bir şekilde bazen hipertansiyon yapabilirler; bunun mekanizması tam olarak belli değildir. Adrenal korteks yetmezliği bulunan kimseler strese maruz kaldıkları takdirde, dolaşım şoku meydana gelebilir ve bu şok, birlikte glukokortikoid verilmediği takdirde, vazopresör ilaçlara refrakterdir.

Beyin ödemini ortadan kaldırabilirler. Bu patolojik durumun, beyin kapilerlerinin endotel hücreleri arasındaki sıkı kavşak yerlerinin, açılması sonucu doku içine plazma suyunun kaçmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Glukokortikoidler, kabul edildiğine göre, endotel hücrelerinin aralarının açılmasını önlerler.

Kemikler ve kalsiyum metabolizması: Glukokortikoid hormonların kalsiyum homeostazına fizyolojik koşullarda bir katkılarının olup olmadığı belli değildir. Ancak aşırı salgılanma halinde veya dozları artırıldığında kemikler ve kalsiyum metabolizması üzerinde olumsuz etki gösterirler. **D vitamini antagonisti** etkinlikleri vardır. **Kalsiyumun barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar,** böbreklerden itrahını ise artırırlar. Bu iki etki sonucu, **PTH salgılanması**nda sekonder artma yaparlar. Böbreklerde fosfatların tübüler reabsorpsiyonunu azaltırlar. Kalsiyuri yanında fosfatüri de yaparlar. Serum fosfat düzeyini düşürürler.

Kemiklerde testosteron ve estradiol'un anabolik etkisini inhibe ederler ve **protein matriksinin sentezini** bozarlar ve direkt etkileri ile **osteoblastik etkinliği** azaltırlar. **Osteoklastik etkinliği** ise gerek direkt etkileriyle ve gerekse PTH salıverilmesini artırmaları nedeniyle artırırlar. Bu olaylar sonucu, barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azaltılması, kemik oluşumunun azalması ve kemik rezorpsiyonunun artması **osteopeni (osteoporoz)**'a yol açar. Yaşlı hastalarda ve postmenopozal kadınlar gibi osteoporoz eğilimi fazla olan hastalarda uzun süren glukokortikoid ilaç tedavisi sırasında osteoporoz gelişmesi olasılığı fazladır. Osteoporoz **özellikle kostalarda ve vertebralarda** olur; spontan kosta kırığı ve omurgada spontan kompresyon kırığı gelişebilir. Osteoporoz yönünden hastaların izlenmesi için uzun süren tedavi sırasında periyodik olarak **kemik dansitometrisi yapılması** veya en azından göğüs filmi çekilmesi tavsiye edilir.

Çizgili kaslar: Fizyolojik konsantrasyonlarda glukokortikoidler kasların çalışma kapasitelerinin normal düzeyde sürdürülmesi için gereklidirler. Yüksek dozda ve uzun süren glukokortikoid tedavisi protein metabolizması üzerindeki olumsuz etki sonucu **çizgili kaslarda erime** yapar, hastada halsizlik ve çabuk yorulma gibi lokomotor bozukluklar gelişir. Aynı durum Cushing sendromunda da görülür. Primer aldosteronizm, hipokalemi oluşması nedeniyle aynı şikayetlere yol açar. Ancak myastenia gravis'te mevcut kasılma güçsüzlüğü antikolinesteraz ilaçlarla düzeltilmedi ise onlarla birlikte verilen kortikosteroid ilaçlar güçsüzlüğü düzeltebilirler.

İlginç olarak adrenal korteks yetmezliği olan hastalar da halsizlik ve çabuk yorulmadan yakınırlar. Bunda, hipotansiyon ve kalp debisinin azalması nedeniyle doku perfüzyonunun yeterli olmaması rol oynar; kas hücresinde elektrolit dengesinin ve glukoz metabolizmasının bozulmasının da katkısı vardır.

Strese karşı koruma: Stres yaratan durumlarda ACTH ve ona paralel olarak kortizol salgılanması stresin derecesi ile orantılı bir şekilde artar. Aşırı stres hallerinde veya kısmi adrenal korteks yetmezliğinde olduğu gibi hasta stres karşısında yeterli derecede kortizol salgılayamazsa belirgin hipoglisemi ve hipotansiyon gelişir ve bu durum yaşamı tehdit eder. Bu belirtiler glukokortikoid ilaçlarla düzeltilir.

Büyümenin inhibisyonu: Düşük dozlar hariç, glukokortikoidlerin çocuklarda ve adolesanlarda uzun süre kullanılması epifizeal kıkırdağın metabolizmasını bozarak büyümeyi yavaşlatır. **Günaşırı uygulama** büyüme üzerindeki inhibitör etkiyi hafifletir. Romatoid artritli çocuklarda her gün verilen 0.6 mg/kg prednizolon büyümeyi suprese ettiği halde, aynı ilacın gün aşırı verilen yüksek dozu (2 mg/kg) büyümeyi azaltmamıştır. Astma tedavisinde çocuklara lokal (inhalasyonla) uygulanan glukokortikoidlerin günlük 400-600 μg dozu büyümeyi bozmaz. Çocuklarda glukokortikoid kullanılırken **büyümenin izlenmesi gerekir.**

ACTH salgılanmasının supresyonu ve korteks atrofisi: Glukokortikoid ilaçlar, tıpkı doğal hormon olan kortizol gibi ön hipofizdeki kortikotrop hücreleri inhibe ederek oradan ACTH salgılanmasını azaltırlar. Supresyon derecesi kullanılan **dozla doğru orantılıdır.** Uzun süren tedavi sonucu ACTH salgılanmasının devamlı supresyonu, adrenal korteksin atrofisine neden olur. Atrofi, zona fasciculata/reticularis tabakalarında olur; aldosteron salgılayan z. glomerulosa'da olmaz. Tedavinin birden kesilmesi vücudu atrofik adrenallerle başbaşa bırakılır. Atrofik bezlerin rejenerasyonla tekrar **normal durumuna dönmesi aylar alır.** Bu sırada vücut infeksiyon, travma, genel anestezi, cerrahi girişim, ağır infeksiyon gibi **stres yapan etkenlere maruz kalırsa** mutlaka glukokortikoid tedavisine başlanılmalıdır. Glukokortikoidlerin, glukokortikoid etki gücü, **adrenal korteksi suprese edici etki gücüne** paralel değildir; örneğin deksametazon birinci etki bakımından kortizoldan 30 kez güçlü olduğu halde ikinci etki yönünden ondan 80-100 kez daha güçlüdür. Ayrıca eşit etkin tek dozlarının yaptığı **supresyonun süresi** bakımından da fark gösterirler. Betametazon ve deksametazon en uzun supresyon yapan glukokortikoidlerdir; tek dozlarının yaptığı supresyon yaklaşık 3 gün sürer. Hidrokortizon, prednizolon ve metilprednizon için bu süre 1.25-1.5 gün kadardır; bunlar en kısa supresyon yapan steroidlerdir.

ACTH salgılanmasındaki **inhibisyonu minimum düzeyde tutmak için** başlıca **üç önleme** başvurmak gerekir. (i) Oral glukokortikoidler her gün verilmemeli, **günaşırı iki günlük doz bir kezde** verilmelidir. (ii) İlacın dozu tedavi için yeterli olan **en düşük düzeyde tutulmalı,** doz gereksiz yere yükseltilmemelidir. (iii) İlaç hipofizden ACTH salgısının en fazla stimüle edildiği **sabah vakti verilmelidir.**

Diğer endokrin bezler: Glukokortikoidler gonadları etkilerler. Ön hipofizin GnRH'ye duyarlılığını düşürerek gonadotropinlerin salgılanmasını azaltırlar; bu nedenle erkeklerde plazma testosteron düzeyini düşürürler ve kadınlarda ovulasyonu inhibe edebilirler ve **amenoreye neden olabilirler.** Yüksek dozlarda, ön hipofizin TRH'ye duyarlılığını ve tiroidin TSH'ye duyarlılığını azaltabilirler. T4'ün T3'e dönüşümünü azaltırlar. Tiroid bağlayıcı globulin düzeyini düşürürler. Ancak bu değişmelere karşın tiroidde bir fonksiyon bozukluğuna neden olmazlar.

Diğer etkiler: Glukokortikoidler yüksek dozda, bağ dokusundan **kolajen kaybını** artırırlar ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Bu nedenle ciltte incel-

meye, cildin kolayca zedelenmesine, ciltte stria oluşumuna ve yara nedbeleşmesinin gecikmesine neden olurlar. **Göziçi basınç,** kortizol tarafından artırılır ve bu nedenle kortizol düzeyinin güniçi ritmine uyan bir şekilde değişme gösterir. Açık-açılı glokom olgularında yüksek doz glukokortikoid intraoküler basıncı artırır. Bazı kimseler, genetik predispozisyon nedeniyle glukokortikoidlerin göziçi basıncını artırıcı etkisine daha duyarlıdırlar (bak. 13. Konu). Gözdeki diğer etkileri s. 1308'de belirtilmiştir.

GLUKOKORTİKOİD İLAÇ TÜRLERİ

Her ne kadar bu kitapta yanlış anlamaya neden olmamak için kortikosteroid deyimi mineralokortikoid ve glukokortikoidleri kapsayan geniş bir anlamda kullanılmış ise de tıpta glukokortikoidler için kortikosteroid deyimi sıklıkla kullanılmaktadır.

Hidrokortizon ve kortizon

Hidrokortizon (kortizol): İnsanda doğal glukokortikoidlerin en önemlisidir. İlaç olarak kullanılan diğer bütün glukokortikoidler gibi, bitkisel streoidlerden sentez suretiyle hazırlanır.

Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir; ağızdan alındığında etkisi 12–14 saat kadar sürer. Plazmadaki yarılanma ömrü 70–90 dakika kadardır. İntramüsküler injeksiyon yerinden daha yavaş absorbe edilir ve etkisi daha uzun sürer. Ciltten de absorbe edilir; özellikle sıyrık veya yara varsa absorpsiyon hızı fazladır. Tablet şeklinde oral yoldan kullanılır. Krem, losyon, merhem, kulak damlası, burun damlası ve göz damlası şeklinde lokal uygulamaya özgü preparatları da vardır.

Hidrokortizon asetat: Hidrokortizonun, C-21'deki hidroksil grubundan asetik asidle esterlenmiş şeklidir. 112 mg'ı 100 mg hidrokortizonla eşdeğerdir. Suda çözünmez. Sudaki steril süspansiyonu, eklem içine injeksiyon veya doku içine infiltrasyon suretiyle uygulanır. Lokal uygulamaya özgü preparatları da vardır (krem, pomad, losyon, göz pomadı, göz damlası, kulak damlası gibi). Cilt ve mukozalardan hidrokortizona göre daha az absorbe edilir; lokal etkisi daha uzun sürer.

Hidrokortizon hidrojen süksinat (veya hemisüksinat): Suda çözünen bir esterdir. Sudaki steril solüsyonu i.v. injeksiyon veya infüzyon suretiyle kullanılır.

Kortizon asetat: Kortizon karaciğerde hızlı bir şekilde hidrokortizona dönüşmek suretiyle glukokortikoid etkinlik kazanır. Bu nedenle lokal olarak uygulandığında da etkisizdir; bu şekilde kullanılmaz. Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. Sudaki steril süspansiyonu i.m. yoldan injekte edilir; injeksiyon yerinden absorpsiyonu yavaş olduğu için etki uzun (24 saatten fazla) sürer. Oral alındığında etki süresi 6–8 saattir. Oral yoldan etkisi, absorpsiyonun daha hızlı olması nedeniyle, hidrokortizona göre daha çabuk başlar ve bu yoldan uygulamada ona tercih edilir.

Sentetik Glukokortikoidler

Hidrokortizon ve kortizon gibi doğal glukokortikoidler, glukokortikoid (antiinflamatuvar) etkileri yanında belirgin mineralokortikoid etki gösterirler. **Yerine koyma (replasman) tedavisi dışında** kalan indikasyonlarda bu son özellik önemli bir sakınca oluşturur. Bu nedenle mineralokortikoid etkinliği çok düşük veya hemen hemen hiç olan yeni glukokortikoidler sentez edilmiştir. Çeşitli kortikosteroid ilaçların glukokortikoid ve mineralokortikoid etkinlikleri hidrokortizonunki birim (1) olarak kabul edilmek suretiyle Tablo 78.2'de karşılaştırmalı bir şekilde ve optimal günlük dozları ile birlikte gösterilmiştir.

Sentetik glukokortikoidlerin ana bileşik olan hidrokortizondan **yapıca önemli farkları şunlardır :** (i) Bazıları 6α- ve/veya 9α- pozisyonunda fluor ya da klor içerirler. (ii) Bazıları 16α- ve 16β-pozisyonunda metil grubu içerirler. (iii) Çoğu C-1 ve C-2 arasında doymamış bağ içerirler; böylece A halkasında iki tane doymamış bağları vardır. Bütün bu değişiklikler, mineralokortikoid etkinliğinin azalmasına ve glukokortikoid etkinliğin artmasına neden olur. Bazılarının C-17 veya C-21 numaralı karbonlar üzerindeki hidroksil gruplarının uygun organik asidlerle esterleştirilmesi suretiyle uzun etki süreli türevleri yapılmıştır (asetat, butilasetat ve valerat türevleri gibi). Ayrıca suda çözünürlüğü fazla olan fosfat ve süksinat esterleri yapılmıştır; bunların steril solüsyonları i.v. veya i.m. yoldan injekte edilirler. Pivalat ve asetonid türevleri ciltten ana bileşiğe göre daha yavaş absorbe edilip daha uzun lokal etki yaptıklarından cilt ve mukozalara lokal olarak uygulanan preparatların içine tercihen konulurlar. Asetonid türevleri, C-16 ve C-17'deki iki hidroksil grubunun asetonun keto grubu ile reaksiyonu sonucu oluşurlar. Bütün ester bileşikleri vücutta hidrolizle ana bileşiğe dönüşürler ve böylece etkinlik kazanırlar.

Lokal olarak kullanılan preparatların bazıları, glukokortikoid ilaç ile birlikte neomisin, polimiksin B sülfat, halojenli oksikinolinler (örneğin Vioform vb). gibi antibakteriyel ilaç içeren kombine preparatlardır.

Prednizon: Kimyaca Δ_1-kortizon (delta-1-kortizon) dur. Karaciğerde prednizolon'a dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır. Tablet şeklinde ağızdan kullanılır. Lokal uygulandığında etkisi yoktur. Prednizon asetat türevi de vardır ve sadece ağızdan kullanılır.

Prednizolon: Kimyaca Δ_1- hidrokortizon'dur. Tablet şeklinde ağızdan kullanılır. Genellikle %0.25 veya 0.5 oranında ilaç içeren lokal uygulamaya özgü krem, pomad ve losyon şeklinde preparatları da vardır.

Prednizolon asetat: Ağız yolundan kullanılır. Sudaki steril süspansiyonu i.m. veya eklem içine injekte edilebilir.

TABLO 78.2
Çeşitli kortikosteroidlerin antiinflamatuvar ve sodyum tutucu güçlerinin karşılaştırılması ve optimal günlük dozları (hidrokortizon'un etki gücü 1 olarak kabul edilmiştir).

Kortikosteroid	Antiinflamatuvar etki gücü	Sodyum tutucu etki gücü	Günlük optimal doz (mg)
Hidrokortizon (kortizol)	1	1	50–100
Kortizon asetat	0.7	0.7	50–100
Prednizon	4	0.7	10–20
Prednizolon	4	0.7	10–20
Metilprednizolon	5	0.5	10–20
Triamsinolon	3	~ 0	5–20
Deksametazon	30	2	0.75–3
Parametazon	6	~ 0	4–6
Betametazon	20	0.5	0.6–3
Dezoksikortikosteron (DOK) asetat	0	20	1–3
Aldosteron	0.1	400	–
Fludrokortizon	10	400	0.1–0.2

Prednizolon butilasetat ve prednizolon pivalat: Sudaki steril suspansiyonları eklem içine injekte edilmek veya yumuşak dokular içine infiltrasyon yapılmak suretiyle lokal kullanılır.

Prednizolon sodyum fosfat: Suda fazla çözünen bir prednizolon esteridir. Steril sulu çözeltisi i.v. veya i.m. injeksiyon suretiyle uygulanır. Kas içindeki injeksiyon yerinden hızlı bir şekilde absorbe edilir. Eklem içine injeksiyon veya yumuşak doku içine infiltrasyon suretiyle lokal etki elde etmek amacıyla kullanılabilir.Cilt losyonları, kulak veya göz damlası şeklinde cilt, göz veya dış kulak yolu üzerine lokal uygulanabilir.

Prednizolon sodyum hemisüksinat: Suda ana bileşiğe oranla daha fazla çözünür. Steril sulu solüsyonu i.v. injeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanır.

Metilprednizolon asetat: Suda çözünmeyen uzun etki süreli bir metilprednizolon esteridir. Sudaki steril süspansiyonu i.m. veya eklem içine injeksiyon suretiyle uygulanır.

Metilprednizolon sodyum süksinat: Suda görece fazla çözünen bir metilprednizolon esteridir. Sudaki steril solüsyonu i.m. veya i.v. injeksiyon ya da i.v. infüzyon suretiyle uygulanır.

Triamsinolon: Kimyaca 9 α-fluoro-16 α- hidroksiprednizolon'dur. Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Plazmadaki yarılanma ömrü 5 saat kadardır. Tablet şeklinde ağız yolundan kullanılır.

Triamsinolon asetonid: Ağız yolundan kullanılmaz. Genellikle %0.025–0.1 oranında ilaç içeren krem, losyon, pomad veya aerosol şeklinde lokal kullanılır. Sudaki steril süspansiyonu i.m. veya eklem içine injeksiyon suretiyle uygulanır. Aerosolü, bronşiyal astmada kullanılır.

Triamsinolon diasetat: Bundan önceki türeve oranla daha uzun etki oluşturan bir triamsinolon türevidir. Ağızdan veya i.m. injeksiyon ya da lokal uygulama suretiyle kullanılır.

Deksametazon: Kimyaca 9α-fluoro-16α-metilprednizolon'dur. Ağız yoluyla tablet şeklinde kullanılır. Plazmadaki yarılanma ömrü üç saat kadardır. Plazma proteinlerine en az bağlanan bir glukokortikoiddir.

Deksametazon sodyum fosfat: Suda görece fazla çözünen bir deksametazon esteridir. Sudaki steril solüsyonu i.v. veya i.m. injeksiyon suretiyle uygulanır. Ayrıca pomad, göz damlası veya göz pomadı şeklinde lokal uygulanan %0.05–0.1 ilaç içeren preparatları vardır.

Betametazon: Kimyaca 9α-fluoro-16β-metilprednizolon'dur; yapısı bakımından deksametazonun stereoizomeridir. Ağız yolundan tablet şeklinde kullanılır. Genellikle % 0.2 oranında ilaç içeren krem şeklinde lokal uygulanabilir.

Betametazon asetat: Uzun etki süreli bir betametazon türevidir. Sudaki steril süspansiyonu, etkisi daha çabuk başlayan betametazon sodyum fosfat solüsyonu ile eşit miktarda karıştırılmak suretiyle i.m. veya eklem ya da yumuşak doku içine injekte edilir.

Betametazon sodyum fosfat: Suda görece fazla çözünür. Steril çözeltisi i.m. veya i.v. injeksiyon suretiyle uygulanır. Yüzde 0.1'lik solüsyonu göz, kulak ve burun damlası şeklinde kullanılır.

Betametazon valerat: % 0.05–0.1 oranında ilaç içeren losyon, krem, pomad, süpozituvar veya rektal krem şeklinde lokal uygulanarak kullanılır. Ağız yolundan da alınabilir.

Mometazon furoat: Molekülünde 2 klor içeren çok lipofilik bir glukokortikoiddir; suda nerdeyse hiç çözünmez. Psöriazis ve diğer cilt lezyonlarında %0.1'lik krem, merhem ve losyon şeklinde günde bir kez lokal uygulanır.

Fludrokortizon asetat: Kimyaca 9 α-fluorohidrokortizon asetattır. Güçlü antiinflamatuvar etkisi yanında, aynı şekilde **güçlü mineralokortikoid etkinlik** göstermesiyle bu gruptaki diğer ilaçlardan ayrılır. Diğer yeni glukokortikoidlerden farklı olarak, DOK gibi, adrenal korteks yetmezliğinde yerine koyma tedavisi için de kullanılabilir. bu amaçla ağız yolundan tablet şeklinde uygulanır.

Beklometazon dipropionat: Betametazonun fluor yerine aynı pozisyonda klor içeren türevinin 17-dipropionat esteridir. Lokal uygulanmak suretiyle pomad, krem ve losyon şeklinde kullanılır. Ayrıca inhalasyonla uygulanan aerosol şekli vardır ve bronşiyal astma tedavisinde kullanılır (bak. 52. Konu). Nazal sprey şeklinde alerjik rinit tedavisinde de kullanılır.

Budesonid: Sadece lokal olarak uygulanmak suretiyle bronşiyal astma, dermatolojik lezyonlar, rinit ve benzeri durumlarda kullanılır. Karaciğerde ileri derecede ilk-geçiş eliminasyonuna uğradığından, lokal uygulanma yerinden absorbe edilse bile sistemik yan tesir yapma potansiyeli düşüktür. Astma tedavi ve profilaksisi için ölçülü aerosol şeklinde kullanılan dozlarına 52. Konuda değinilmiştir (günlük doz 1.6 mg'ı geçmemelidir). Burun spreyi şeklinde her bir burun deliğine 50 μg dozunda günde 2 kez püskürtülür; alerjik rinit belirtileri kontrol altına alındıktan sonra dozu, etkin minimum düzeye indirilir.

Flutikazon propionat: Androstan 17β-karbotiol türevidir. Lokal kullanılmaya özgü glukokortikoidler içinde oral biyoyararlanımı en düşük olanıdır (%1'den az, budesonidinki %11 ve flunisolidinki %20). Diğer mukoza yüzeylerinden ve ciltten de en az absorbe edilir. Bu nedenle lokal uygulandığında adrenal supresyon riski çok düşüktür. Astmada (bak. 52. Konu) hastalığın şiddetine göre profilaktik olarak aerosolü günde 2 kez 100-250 μg inhale edilir. Alerjik rinit olgularında aerosolu günde bir kez 200 μg intranazal püskürtülür. Dermatozlarda lokal uygulanır.

Flunisolid: Sadece burun spreyi şekli vardır; alerjik rinitin tedavisi için her bir burun deliğine 50-100 μg dozunda günde 2-3 kez püskürtülür; sonra düşük dozda idame tedavisine geçilir.

Klobetazon butirat ve klobetazol propionat : Psöriazis ve diğer cilt lezyonlarında %0.05'lik krem ve merhem şeklinde lokal kullanılırlar. Aralarında güç farkı olduğuna (bak. s.1242) dikkat edilmelidir. İlki orta güçlü, ikincisi çok güçlüdür.

Flumetazon pivalat flusinolon asetonid, diflukortolon valerat, prednikarbat ve halometazon monohidrik: Krem, losyon, pomad ve kulak damlası şeklinde sadece lokal uygulanırlar.

İLAÇ KESİLMESİ SORUNU

Uzun süren glukokortikoid tedavisi sırasında ACTH salgısı azaldığı ve adrenal kortekste atrofi oluştuğu için **tedavinin birden kesilmesi tavsiye edilmez.** Buna uyulmayıp ilaç birden kesilirse, akut adrenal korteks yetmezliği belirtileri (hipotansiyon,hipoglisemi, halsizlik, bulantı ve kusma, kas ve eklem ağrıları gibi) ortaya çıkabilir. Seyrek olarak hasta kolaps veya komaya girebilir. Atrofi fazla değilse bu belirtiler spontan olarak belirmeyebilirler; fakat infeksiyon, travma ve cerrahi girişim gibi **stres durumları**nda glukokortikoidlere gereksinme arttığı için akut yetmezlik belirtileri o zaman ortaya çıkabilir. Bu stres hallerinde hastanın **stres etkenine reaksiyon yeteneği ve uyumu** azaldığından mortalite artar. Böyle durumlarda glukokortikoid tedavisine yeniden başlanılmalıdır. Acil durumlarda i.v. yoldan kullanılan preparatlar uygulanır. Korteks atrofisi halinde ACTH injeksiyonunun atrofinin düzelmesini çabuklaştırma yönünden fazla bir önemi yoktur.

İlaç kesilmesi belirtileri arasına bazen, ilaç kullanmayı gerektirmiş olan hastalığın geri dönmesine bağlı belirtiler de katılır.

Sözkonusu belirtilerin ortaya çıkmasını engellemek için, **uzun süren (örneğin 1 ay veya daha fazla)** sistemik glukokortikoid tedavisinden sonra ilaç **hiçbir zaman birden kesilmemelidir;** ilacın günlük dozu giderek, basamaklı bir şekilde ve her bir basamakta 3-7 gün kalınmak üzere uzunca bir süre boyunca azaltılmalıdır. Kesme süresinin uzunluğu ve basamaklar arasındaki azaltma miktarı, esas olarak hipofiz-hipotalamus ekseninin kesmeye başlamadan önceki **supresyon derecesi**ne ve **hastalığın azaltılmış doza verdiği yanıta** bağlıdır; bu parametrelerden ilki (supresyon derecesi), kesmeye başlamadan önce erişilmiş bulunan günlük dozun yüksekliği ve tedavinin süresi ile orantılıdır.

Prednizon ile yapılan tedavide, "replasman doz düzeyi"ne (yani 10 mg/gün düzeyine) inene kadar günlük doz görece hızlı (haftada %25 oranında azaltma gibi) azaltılabilir; sonra haftada 1 mg'lık azaltmalarla ilaç kesilir. Birkaç günlük tedavi yapılmışsa, doz yüksek olsa bile, ilaç birden kesilebilir veya 1 haftalık bir süre içinde giderek kesilir. Tedavi sırasında uzun etki süreli bir ilaç kullanılmışsa (deksametazon gibi) kesmenin başlangıcında onun eşdeğeri miktarda kısa veya orta etki süreli bir ilaca (prednizon veya hidrokortizon gibi) geçilmesi tavsiye edilir. Bunun nedeni, uzun etki süreli ilacın adrenal bezde yaptığı supresyonun daha geç ortadan kalkmasıdır. Kesme bittikten sonra adrenal korteksin **normal fonksiyon düzeyine dönmesi bir yıllık bir zaman alabilir.** Bu sürenin ortalarına doğru plazma ACTH ve kortizol düzeyi normal gözükse bile, korteksin stres yapıcı durumlarda salgılama kapasitesi henüz yeterli düzeye çıkmamıştır.

Belirgin derecede supresyon meydana gelmiş hastada, hastanın cerrahi girişimin yaratacağı strese dayancının azalması nedeniyle cerrahi girişimden önce parenteral hidrokortizon ile yerine koyma tedavisine başlanılır. Cerrahi girişimden önceki 3 ay içinde günde 10 mg veya daha fazla prednizolon veya eşdeğeri ilaç almış olan hastalarda genel anestezi altındaki küçük, orta ve büyük cerrahi girişim için uygulanacak hidrokortizon dozlamı için Kayaalp (2001)'e bakılabilir.

Kortikosteroid ilaç almakta olan hastalar, eğer daha önce aşılınamamışlar ve su çiçeği ya da kızamık gibi görece sık görülen virutik hastalıkları olanlarla temasa gelmişlerse, bu hastalıklar meydana geldiğinde ağır seyreder; bu nedenle profilaktik olarak intramüsküler immün globülin veya su çiçeği için varisella-zoster hiper immün globülini uygulanarak pasif bağışıklama gerekir (bak. 37. Konu).

İlaca bağlı Addison hastalığı: Yukarıda belirtildiği gibi suprafizyolojik dozda uzun süren glukokortikoid tedavisi, ilaç birden kesilirse Addison hastalığına benzeyen adrenokortikal yetmezlik tablosu oluşturur. Ayrıca Cushing sendromu tedavisinde kullanılan enzim inhibitörleri olan aminoglutetimid, metirapon, mitotan ve yüksek dozda verilen ketokonazol adrenokortikal yetmezlik yapar; bu nedenle bu ilaçları alanlarda hidrokortizon ile replasman gerekebilir. Heparin ve oral antikoagülanla tedavi sırasında adrenal korteks içine kanama sonucu Waterhouse-Frederichsen sendromu şeklinde akut yetmezlik oluşur. Karaciğerde enzim indüksiyonu yaparak kortizol yıkımını hızlandıran rifampin ve benzeri ilaçlar, daha önceden kısmi yetmezlik olanlarda tam bir adrenokortikal yetmezliğe yol açabilir.

Glukokortikoidlerin Klinik Farmakolojisi

Glukokortikoidler başta antiinflamatuvar ve antialerjik etkileri olmak üzere çeşitli etkileri nedeniyle sık kullanılan ilaçlardır. Kullanıldıkları hastalıklarda güçlü terapotik etkinlik gösterirler. Bu nedenle kısa zamanda hastasında yüz güldürücü sonuç almak isteyen bazı hekimler tarafından kolayca suiistimal edilebilirler; fakat yan tesirleri fazla ve ciddi nitelikte olan ilaçlardır. İlaçların genellikle iki kenarı keskin bir kılıç olduğu söylenir; bu söylemi glukokortikoidler için iki kenarı çok keskin kılıç olarak değiştirmek hatalı olmaz.

Kullanılış yerleri, (i) yerine koyma tedavisi (replasman) şeklinde kullanıldıkları adrenal fonksiyon bozuklukları ve (ii) adrenal veya başka bir endokrin bozukluk sözkonusu olmayan durumlar diye **iki ana gruba ayrılır.** Ayrıca hipotalamus-hipofiz-adrenal korteks ekseninin bozukluklarında **teşhis aracı** olarak da kullanılırlar.

Gün aşırı uygulama: Kronik hastalıkların çoğunun tedavisi için, **başlangıçta** patolojik proçesi kontrol altına alana kadar glukokortikoid ilaç **günlük verilir;** sonra ilacın gün aşırı verilmesi terapötik etkinliğin sürdürülmesi için genellikle yeterli olur. Bunun için prednizolon gibi orta etki süreli ilaçlar tercih edilir ve **iki günlük doz, gün aşırı sabah saat 7-8 arası bir kezde verilir.** Gün aşırı uygulamanın **amacı** hipotalamik-pitüviter ekseni kronik tedavi sırasında mümkün olduğu kadar az suprese etmek ve iyatrojenik Çushing sendromu belirtilerini önlemek veya minimum düzeyde tutmaktır. Gün aşırı tedavinin, çocuklarda mutad günlük tedavi sırasında oluşan büyüme hızı azalmasını ve erişkinlerde oluşan osteoporozu önemli ölçüde önlediği saptanmıştır. Bazı **ağır hastalık hallerinde** gün aşırı uygulama, idame için yetersiz kalabilir ve günlük uygulamaya devam etmek gerekir.

1. Adrenal Fonksiyon Bozukluklarında Kullanılışları (Replasman Tedavisi)

Adrenal korteksin **primer, sekonder veya tersiyer yetmezliği** durumlarında yerine koyma tedavisi yapılır ve glukokortikoid/mineralokortikoid etkinlik dengesi uygun olan **hidrokortizon ve kortizon** tercih edilir; **duruma göre onların yerine prednizolon ve prednizon kullanılabilir.** Plazma glukokortikoid hormon düzeyinde fizyolojik güniçi ritmi taklit etmek üzere günlük dozun 2/3'ü sabahleyin ve 1/3'ü öğleden sonra veya akşam verilir. Su ve tuz dengesindeki bozukluk, glukokortikoid tedavisi ve günlük tuz alımını artırmakla **düzelmiyorsa** tedaviye mineralokortikoid ilaç (oral fludrokortizon asetat veya i.m. dezoksikortikosteron asetat ya da pivalat) eklenir; özellikle, kronik yetmezliği olan bazı hastalarda gerekli olabilir. Her iki mineralokortikoid ilaç da Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Fiziksel stres durumu ortaya çıktığında, günlük doz, stresin derecesi ile orantılı bir şekilde artılır ve stresin devam ettiği sürece artırılmış doza devam edilir. Stres durumu geçtiğinde doz giderek azaltılarak mutad doza dönülür; böylece yüksek dozla, gereğinden uzun tedavinin iyatrojenik Cushing sendromu oluşturması önlenir. Mineralokortikoid ilaç veriliyorsa onun dozu da artırılır ve bunu yaparken hiponatremi oluşmaması için günlük sodyum alımı da artırılır. **Büyük cerrahi girişim yapılacak hastalarda,** ameliyattan önce başlayarak glukokortikoid dozunun yaklaşık beş kez artırılması gerekir.

Konjenital adrenal hiperplazi sendromlarında da

hidrokortizon ve kortizon kullanılır ve doz mümkün olduğu kadar fizyolojik sınırlarda tutulur; bu sendromlarda glukokortikoid ilaç, yerine koyma için değil ACTH salıverilmesinin **supresyonu amacıyla** kullanılır.

Primer adrenal korteks yetmezliği (Addison hastalığı): Sodyum ve su kaybı, potasyum retansiyonu, hipoglisemi, hipotansiyon, halsizlik, adinami ve hiperpigmentasyonun eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Hiperpigmentasyon, hipofiz üzerinden kortizolun baskısının kalkması sonucu aşırı miktarda salgılanan ACTH tarafından cilt hücrelerinde melanosit stimüle edici hormon (MSH) reseptörlerinin aktive edilmesine bağlıdır. Bu hastalıkta tedavi yapılmadığı takdirde **stres yapıcı faktörler,** kolayca akut korteks yetmezliği, şok ve nihayet ölüme neden olurlar.

Tedavisi için hidrokortizonun tek başına kullanılması olguların çoğunda yeterli olur. Gerekiyorsa mineralokortikoid bir ilaç (DOK veya fludrokortizon gibi) ilave olarak verilir. Hidrokortizon yerine, mineralokortikoid etkinliği azaltılmış olan **yeni sentetik glukokortikoidler kullanılmamalıdır.**

Hidrokortizon bu hastalıkta ağızdan günde 20-30 mg dozunda verilir; stres hallerinde dozu artırılır. **Akut yetmezlik (Addison krizi)** halinde hidrokortizon başlangıçta 100 mg i.v. 6 saatte bir verilir. Belirtiler genellikle 24 saatlik uygulama ile kontrol altına alınır ve sonra doz yarıya indirilebilir. Belirtilen günlük dozlar iki veya üç kezde verilir. Ağır hastalarda ve sepsis varsa, başlangıç dozu yukardaki değerin üstüne çıkartılır. Günlük doz günde 60 mg veya daha düşükse hidrokortizonla birlikte bir mineralokortikoid (fludrokortizon gibi) verilebilir. Hidrokortizon yerine doz %20 artırılarak **kortizon asetat** da kullanılabilir. Sıvı retansiyonunu artırmamak için konjestif kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği bulunan olgularda hidrokortizon yerine i.v. prednizolon veya prednizon kullanılabilir.

Konjenital adrenal hiperplazi sendromları (karma adrenal korteks yetmezliği ve adrenal hiperplazisi): Adrenal korteksindeki endokrin hücrelerin bazı türlerinde hipofonksiyon hali, diğer bazı türlerinde ise hiperfonksiyon hali bulunur. Halen bilinen **6 farklı konjenital adrenal korteks hiperplazisi türü** vardır. Bunlar kortizol ve/veya aldosteron sentezindeki basamaklardan birini katalize eden spesifik bir enzimin genetik bozukluk nedeniyle eksikliğine bağlıdırlar. Bu enzimlerden bazıları, adrenal korteksinden başka, **gonadlarda da bulunurlar** ve seks hormonu sentezinde **rol oynarlar;** bu nedenle ve adrenal korteksten fazla miktarda DHEA salgılanması nedeniyle gonadların endokrin fonksiyonu da bozulmuştur. Sözkonusu konjenital sendromlarda aşağıdaki 6 eksiklik durumundan biri bulunur: (i) 20-Hidroksilaz (kolesterol desmolaz) eksikliği. (ii) 3β- hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği. (iii) 17α- Hidroksilaz eksikliği. iv) 21-Hidroksilaz eksikliği v) 11β- Hidroksilaz eksikliği. (vi) 18-Hidroksilaz eksikliği. Bu sendromların tedavisi için **sentezi durmuş olan hormonu yerine koyma**ya yönelik uygulama yapılır.

Bunlardan en sık görüleni **21-hidroksilaz eksikliğidir.** Konjenital adrenal hiperplazi sendromlarının yaklaşık %95'ini teşkil eder. **C-21'in hidroksillenmesi,** gerek glukokortikoid hormonların ve gerekse mineralokortikoid hormonların biyosentezinde bulunan bir basamaktır. Sözkonusu enzimin eksikliğinde DHEA hariç bütün korteks hormonlarının sentezi azalmıştır. Bunun sonucu, feedback inhibisyondan kurtulmuş olan **ACTH salgısı çok artar.** Bu artma kortizol salgısını çoğaltamaz, fakat **adrenal korteksinde hiperplazi yapar** ve sentezi için yukarıdaki anılan enzimi gerektirmeyen **androjenlerin korteksten salgılanması**nı aşırı derece artırır. Böylece **konjenital adrenojenital sendrom** oluşur. Dişi cinste doğuştan itibaren ortaya çıkan erkekleşme belirtileri görülür ve bazen bu kız bebekler nüfusa erkek diye kaydettirilir; bunlarda klitoris penise benzer derece büyümüştür; penil uretra, ve labia füzyonu nedeniyle "skrotum" vardır. Enzim yetmezliği hafifse sendrom kızlar erişkin döneme geldiklerinde aşırı kıllanma ve menstrüasyon bozukluğu ile kendini belli eder. Erkek çocuklarda ise virilizasyon 2, hatta 10 yaşa kadar belirginleşmez; belirginleşme erken hızlı büyüme (growth spurt, büyüme fırlaması) ve jenital organların erken olgunlaşması (erken puberte) şeklinde olur.

Tedavide amaçlanan hedefler, çocuğun normal boya kadar büyümesi, kızlarda virilizmin ve erkek çocuklarda prepubertal seksüel gelişmenin önlenmesi, normal bir puberte sağlanması ve erişkinlikte fertilitenin sürdürülmesidir. **Kortizol** tedavide tercih edilen bir ilaçtır. Kullanılan glukokortikoid ilacın ACTH salgılanmasını suprese edecek kadar etkili olması, fakat büyümeyi durduracak veya iyatrojenik Cushing sendromu yapacak kadar aşırı etkili olmaması öngörülür. Replasman tedavisi **yaşam boyu sürer.** Tuz kaybı fazla olan olgularda tuz alımı artırılır ve duruma göre mineralokortikoid bir ilaç da verilir.

Hidroksilaz eksikliği **17α- hidroksilazı tutmuşsa** biyosentezin ilk basamaklarından itibaren prekürsör steroidler; kortizol ve DHEA yolakları yerine aldosteron yolağına kaydırılır ve vücutta mineralokortikoid etkinlik aşırı derecede yükselebilir. **18-hidroksilaz eksikliğinde** ise sadece aldosteron sentezi bozulur, **kortizol düzeyi normaldir.**

Cushing sendromunun cerrahi tedavisine bağlı komplikasyonların önlenmesi: Cushing sendromu, aşırı

ACTH ve/veya glukokortikod hormon salgılanmasına bağlı bir sendromdur. Ön hipofizdeki **primer bazofil hücre hiperplazisi** sonucu aşırı ACTH salgılanmasına bağlı **sekonder bilateral adrenokortikal hiperplazi** şeklinde ortaya çıkan sendroma **Cushing hastalığı** adı verilir. **Adrenal korteks adenomuna veya kanserine bağlı** ve ACTH salgılanmasında azalmanın eşlik ettiği şekilleri de vardır. Cushing sendromunun çeşitli şekillerinin **ortak özelliği** aşırı miktarda glukokortikoid hormon salgılanmasıdır; belirtilerin çoğu buna bağlıdır.

Tedavisi cerrahi girişimle adrenal kortekstek tümörü tamamen çıkarmak veya hiperplazik dokunun büyük bir bölümünü rezeke etmek suretiyle yapılır. **Bu operasyon esnasında ve sonra** adrenal korteks yetmezliği belirtilerinin ortaya çıkması, hidrokortizon tedavisi ile önlenir. Bu amaçla operasyon günü ve sonraki gün, günde 300 mg i.v. hidrokortizon hemisüksinat injekte edilir; daha sonra ağızdan devamlı olarak hidrokortizon uygulanır.

Sekonder ve tersiyer adrenokortikal yetmezlik: Sekonder yetmezlik ön hipofizden yeterince ACTH salgılanamamasına ve tersiyer yetmezlik hipotalamustan yeterince CRH salgılanamamasına bağlıdır. Aynı klinik belirtiler oluşur; fakat primer adrenokortikal yetmezliktekilere oranla **daha hafiftir.** Adrenalden kortizol salgılanması yetersizdir; kortizol veya diğer glukokortikoid ilaçlarla **replasman yapılması gerekir.** Mineralokortikoid hormon salgılanması genellikle normaldir; fakat kortizol yetmezliği nedeniyle **dilüsyonel hiponatremi** vardır. Mineralokortikoid ilaç genellikle gerekmez. **Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu**na (bak. 84. Konu) belirtileri bakımından benzer; onunla karıştırılmamalıdır.

Panhipopitüitarizm durumu varsa, adrenal yetmezlik tablosu düzeltildikten sonra, tirod hormonu ile replasmana başlanır; daha önce tiroid hormonu verilmesi adrenokortikal yetmezliği şiddetlendirir. **Çocuklarda,** gonadotropinler, seks hormonları ve büyüme hormonu ile replasman yapılmalıdır.

2. Endokrin Nitelikte Olmayan Durumlarda Kullanılışları

Bu durumlarda, genellikle antiinflamatuvar, antialerjik, immünosüpresif etkileri ve hematopoietik sistem üzerindeki etkileri nedeniyle kullanılırlar. Mineralokortikoid etkisi çok az olan veya hemen hemen hiç bulunmayan yeni **sentetik glukokortikoidler,** bu kullanılış alanlarında **hidrokortizon ve kortizona tercih edilirler.**

Farmakoloji ve tedavi kitaplarında belirli bir indikasyonda kullanılacak **glukokortikoid dozu pratik nedenlerle prednizon üzerinden** verilir. Doğaldır ki prednizon yerine ona eşdeğer dozda diğer glukokortikoidler de kullanılabilirler. Glukokortikoidler arasındaki **eşdeğer doz cetveli** Tablo 78.3'te gösterilmiştir.

TABLO 78.3

Glukokortikoid ilaçların eşdeğer doz cetveli (mg olarak)

Prednizon 5	Parametazon 2
Prednizolon 5	Deksametazon 0.75
Metilprednizolon 4	Betametazon 0.75
Triamsinolon 4	Kortizon 5
Fluprednizolon 2	Hidrokortizon 20

Glukokortikoidler çok çeşitli indikasyonlarda kullanılırlar. Bu yerlerde **supresif nitelikte etki** yaparlar yani ilaç uygulandığı sürece hastalık belirtileri hafifler veya ortadan kalkar. **Hastalık progresif nitelikte** ise ilaç kesildikten sonra hastalık belirtileri yeniden ve daha artmış olarak ortaya çıkar.

Artritler ve diğer romatizmal durumlar : Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit'te hastayı günlük işlerini yapmaktan ve çalışmaktan alıkoyan **ağır olgularda kullanılırlar.** Bu indikasyonlarda birinci sıra ilaçlar aspirin ve diğer non-steroidal antinflamatuvar ilaçlardır. **Romatoid artritte** uzun süreli tedavinin riskleri, yararından fazla olduğu için rutin olarak kullanılmazlar; **ağır akut nüksler** aspirin-bezeri ilaçlarla kontrol altına alınamamışsa geçici bir süre için veya altın, penisilamin, metotreksat gibi etkisi aylarca süren uygulamadan sonra **geç başlayan ilaçların** etkisini beklerken ara sürede kullanılabilirler. Kural olarak, **elverdiğince minimal bir doz düzeyinde** kullanmak ve bütün belirtileri geçirecek bir doz düzeyini hedeflememek gerekir. Romatoid artritte kronik uygulama eklem harabiyetini yavaşlatabilir. **Osteoartrit** gibi inflamatuvar nitelikte olmayan ve kısıtlı sayıda büyük eklemi tutan romatizmal hastalıklarda ve özellikle romatoid artritin az sayıda eklemde ağır lezyon yapan olgularında glukokortikoidler intraartiküler injekte edilebilirler. İnjeksiyon, gerektiğinde, preparatala göre 35 güne kadar varan aralarla tekrar edilebilir. Fazla ağrılı tendinit ve bursit nükslerinde ve tenisçi/golfçu dirseğinde de lokal injekte edilirler. Tendinitte injeksiyon tendonun kılıfına yapılır, içine yapılmaz; Aşil tendonunda kılıf bulunmadığı için bunun hastalığında kortikosteroid lokal injekte edilmez. Yumuşak doku içindeki romatizmal lezyonların içine de lokal injekte edilebilirler.

Glukokortikoidler, artritli hastalarda mutad olarak ağızdan kullanılırlar. Genellikle günde 10 mg prednizon veya eşdeğeri ile tedaviye başlanır; alınan yanıta ve yan tesirlerin önemine göre doz giderek artırılabilir.

Vaskülitler: Sistemik lupus eritematozus (SLE), poliarteritis nodosa, dev hücreli arterit, polimyozitis, dermatomyozitis ve granülomatöz-poliarterit gibi **immün vaskülitlere bağlı romatizmal hastalıklarda** genellikle metotreksat ve siklofosfamid gibi **diğer immünosupresif ilaç-**

larla birlikte glukokortikoidler yararlı olabilirler. Gerektiğinde dozun azaltılmasına veya günaşırı tedaviye dönülmesine daha elverişli olmaları nedeniyle **prednizon ve metilprednizolon gibi kısa etkili ilaçlar,** deksametazon ve diğer uzun etki süreli glukokortikoidlere tercih edilirler.

Bu hastalıklarda başlangıçta hastalık belirtileri düzelene kadar genellikle yüksek dozda (1 mg/kg veya daha fazla prednizon) kullanılırlar; sonra doz giderek azaltılır. Ancak SLE'de belirtiler sadece eklem düzeyinde ise ufak dozda (günde 5–10 mg prednizolon gibi) kullanılırlar.

Glukokortikoidlerin immünosüpresif olarak kullanılışına 42. Konuda değinilmiştir.

Romatik kardit: Salisilat tedavisine iyi cevap vermeyen veya dayanamayan olgularda ve kalp yetmezliğine girmiş ağır olgularda genellikle salisilatlara ilave olarak glukokortikoidler kullanılır.

Cilt hastalıkları: Çeşitli **kronik dermatitlere karşı** (ekzema, infantil ekzema, psöriyazisin bazı şekilleri, seboreik dermatit, atopik dermatit, temas dermatiti, intertrigo, liken, keloidler, palmoplantar püstülozis, herpetiform dermatit ve nörodermatit, kronik diskoid lupus, lokalize alopesia areata gibi), **genellikle lokal uygulanmak suretiyle** kullanılırlar ve güçlü terapötik etki gösterirler. Psöriyaziste kısa dönemde lezyonları baskılarlarsa da kesilince nüks ve rebound alevlenme, bazen şiddetli püstüler psöriyazis meydana gelir. Yaygın psöriyaziste güçlü lokal glukokortikoid ya da sistemik kortikosteroid kullanılması genelde tavsiye edilmez. Kıvrım yerlerindeki ve yüzdeki psöriyaziste az güçlü ilaçların preparatları kullanılabilir (hidrokortizon gibi). Saçlı derideki psöriyaziste beklametazon ve flusinolid preparatları sürülebilir. Rozasede kontrindikedirler. Akneye karşı tavsiye edilmezler. Kaşıntılı durumlarda kaşıntı nedeni ciltteki iltihaplı bir lezyon değilse kullanılmamalı ve gereken durumlarda güçlü glukokortikoid preparatı uygulanmamalıdır. Mikrobik dermatitlerde sistemik veya lokal kemoterapötik tedavisi yapılır. Bu tedaviye iyi yanıt vermeyen **kronik mikrobik dermatitlere karşı lokal olarak,** glukokortikod ve bir antibakteriyel ilaç (neomisin, viyoform veya diğer antiseptikler) içeren pomad, krem, losyon ve solüsyon gibi farmasötik şekiller uygulanabilir. Tehlikeli cilt hastalıkları olan **pemfigus** ve **ağır eksfoliyatif dermatite** karşı **sistemik olarak** kullanılırlar ve en etkili ilacı oluştururlar. Keloid nedbe dokularının ve hipertrofik liken planusun tedavisi için cilde sürülerek yapılan lokal tedavi başarısızsa, uygun bir preparat lezyon içine enjekte edilebilir.

Alerjik hastalıklar ve anafilaktik reaksiyon: Glukokortikoidler güçlü antialerjik etkinlik gösterirler. **Alerjinin ciltteki çeşitli yüzeyel belirtilerine karşı** (anjiyoödem ve temas dermatiti gibi) lokal olarak kullanılırlar; hafif olgularda sistemik antihistaminik verilmesi yeterli olabilir. Ürtiker tedavisinde yararlı değildirler. **Akut anafilaktik şok,** bronkospazm ve glottis ödemi gibi ciddi durumlarda önce erişkinlerde 0.5 mg i.m. adrenalin injekte edilir ve bu doz 5–10 dakikada bir, alınan cevaba göre tekrarlanır. Adrenalinin ilk dozu verildikten sonra i.v. yoldan verilmeye özgü (hidrokortizon hidrojensüksinat gibi) bir glukokortikoid injekte edilebilir. İntravasküler injekte edilen radyoopak maddelerin neden olduğu reaksiyon, injeksiyondan 12 ve 2 saat önce iki kez prednizolon verilmesi ile önlenebilir. Bu uygulama yüksek riskli hastalarda tavsiye edilirse de başarısı hakkında görüş birliği yoktur.

Polenlere maruz kalmanın yaptığı **mevsimsel alerjik rinite** veya ev ve işyerindeki alerjenlerin yaptığı **perenyal alerjik rinite bağlı** hapşırma, burun kaşınması, rinore ve burun tıkanıklığı gibi belirtilerine karşı beklometazon dipropionat, budesonid, betametazon sodyum fosfat, flunisolid, flutikazon propionat, mometazon furoat ve triamsinolon asetat'ın intranazal damla ve aerosol (nazal sprey) şekilleri kullanılır. Birinci durumda ortaya çıkan, fakat ikinci durumda pek görülmeyen konjonktivite karşı da etkilidirler. Bu indikasyonlarda antihistaminiklerden daha etkilidirler. **Perenyal non-alerjik rinite** karşı da etkili olabilirler.

Göz hastalıkları: Göz ve göz çevresindeki dokuların iltihaplı hastalıklarına karşı en etkili ilaçlardır. Konjonktiva, gözün yüzeyel kısımları ve ön bölümünün hastalıklarına karşı **lokal uygulamak suretiyle** kullanılırlar. Bunun için **gündüzleri oftalmik solüsyonları** (%0.1'lik deksametazon sodyum fosfat gibi) 4 saatte bir göze 2 damla damlatılır ve **gece yatarken oftalmik merhemleri** (adı geçen ilacın %0.05'lik oftalmik merhemi gib) sürülür. **Arka bölümün hastalıklarında sistemik** olarak uygulanmalıdırlar. **Kronik bakteriyel göz iltihaplarına karşı,** uygun bir kemoterapetik ilaçla birlikte glukokortikoid içeren kombine preparatlar şeklinde lokal uygulanırlar.

Herpes simpleks keratitinde ve travmatik yaralanmalarda **kullanılmamalıdırlar.** Birinci durumda hastalığın yayılmasına ve korneada kalıcı bulanıklığa neden olurlar; ikinci durumda ise nedbeleşmeyi geciktirirler ve bakteriyel infeksiyon oluşması ile yayılmasını kolaylaştırırlar. Gözde lokal glukokortikoid uygulanması **göziçi basıncını** sıklıkla yükseltebilir; iki haftadan uzun süren tedavi sırasında periyodik olarak göziçi basıncının izlenmesi tavsiye edilir.

Şok: Hemorajik ve travmatik veya cerrahi şokta, diğer tedavi yöntemleri ile birlikte, yüksek dozda ve parenteral yoldan glukokortikoid uygulanması (örneğin günde 300 mg hidrokortizon i.v. infüzyon şeklinde) yaşam

kurtarıcı olabilir. **Septik şokta,** erken dönemde verilirlerse, bu tür şokun belirli bazı alt gruplarında yararlı olabilirler; ağır septik şokta veya geç dönemde hastayı kurtaramazlar. Nisbi adrenal korteks yetmezliği zemini üzerinde meydana gelen her türlü şokta ve Addison krizinde rutin olarak kullanılırlar.

İntrakraniyel basınç yükselmesi, beyin ödemi, beyin iskemisi ve omurilik zedelenmesi: Kafa travması ve beyin ameliyatları gibi durumlardan sonra ve özellikle beyin tümörlerinde, yüksek dozda uygulandıkları takdirde **kafa-içi basıncının yükselmesini** ve **beyin ödemini** önleyebilirler. Ameliyattan önce varolan ödemi azaltmak için furosemid ile kombine edildiklerinde daha çabuk düzelme yaparlar. Bu indikasyonlarda, mutad olarak, günde bölünmüş dozlar halinde 100 mg prednizon veya eşdeğerinin kullanılması tavsiye edilir. **Çocuklarda ve adolesanlarda,** erişkinlere ve özellikle yaşlılara göre daha fazla etkilidirler; bu yaş grubunda meydana gelen belirli bazı kafa travması tiplerinde mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilirler. Çocuklarda ağır kafa travmalarından sonra 6 saatte bir 1 mg/kg deksametazon verilmesi ve akut durum geçtikten sonra 8 gün süre ile günde toplam 1 mg/kg ile idame tavsiye edilir.

Akut omurilik zedelenmelerinde yüksek doz metilprednizolon tedavisi (30 mg/kg'lık ilk injeksiyondan sonra bir gün saatte 5.4 mg/kg i.v. infüzyonu gibi), nörolojik sekel gelişmesini önemli ölçüde önliyebilir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisinin, **subaraknoid kanamaya bağlı beyin iskemisini** ve onu izleyen reperfüzyona bağlı nörolojik sekel gelişmesini kısmen önlediği bulunmuştur. Bunda, iskemi ve reperfüzyon sırasında sitotoksik serbest oksijen radikallerinin oluşmasını inhibe etmelerinin katkısı da vardır.

Plasmodium falciparum sıtmasında gelişen beyin belirtilerine (serebral malarya) karşı kullanılmamalıdırlar; komayı uzatabilirler. Serebrovasküler hastalıklarda oluşan beyin iskemisine eşlik eden ödemlerde de etkisizdirler. Dağ hastalığındaki beyin ödemine karşı etkilidirler; bu durumda başlangıçta 8 mg ve sonra 4 mg/6 sa dozlamında deksametazon oral verilebilir.

Bronşiyal astma: Glukokortikoidlerin status astmatikus ve ağır kronik bronşiyal astma gibi iki ciddi durum dışında astma tedavisi için kullanılmamaları, yakın zamana kadar tavsiye edilirdi. Bu tavsiye glukokortikoidlerin sistemik olarak kullanılması durumu için hala artık geçerliğini korumakla beraber, **inhalasyon suretiyle uygulanan ve yan tesirleri düşük olan glukokortikoidler** için artık geçerli değildir. **Beklametazon dipropinat, budesonid** ve **flutikazon, propionat** gibi ilaçların **aerosol şekillerinin çıkarılması sonucu** glukokortikoidlerin astmada nöbet profilaksisi ve tedavisi için kullanılması yaygınlaşmıştır. Glukokortikoidlerin bronşiyal astmada kullanılışına 57. Konuda değinilmiştir.

Karaciğer hastalıkları: Karaciğer dokusunda iltihap ve parenkima hücrelerinde dejenerasyonun eşlik ettiği bazı karaciğer hastalıklarında glukokortikoid tedavisi

TABLO 78.4

Tedavisi için glukokortikoid ilaç kullanılabilen endokrin-olmayan hastalıklar[1]

1. Romatoid artrit
2. Psöriyatik artrit
3. Gut artriti
4. Bursit, tendinit ve tenosinovit
5. Sistemik lupus eritematosus, polimyozit, polimyalgia romatika, dev hücreli (temporal) artrit, poliarteritis nodoza
6. Akut romatik kardit
7. Pemfigus
8. Erythema multiforme
9. Eksfoliyatif dermatit
10. Mycosis fungoides
11. Alerjik rinit
12. Bronşiyal astma
13. Atopik dermatit
14. Serum hastalığı
15. Alerjik konjonktivit
16. Uveit
17. Retrobülber nörit
18. Ürtiker
19. Löffler sendromu
20. Berilyozis
21. İdiyopatik trombositopenik purpura
22. Otoimmün hemolaitik anemi
23. Lenfomalar
24. İmmün nefrit
25. Tüberküloz menenjiti
26. Sarkoidoz
27. Ülseratif kolit ve rejyonal ileit
28. Kronik hepatit
29. Tropik-olmayan spru
30. Dental postoperatif iltihap
31. Serebral ödem
32. Subakut süpüratif -olmayan tiroidit
33. Maliny ekzoftalmus
34. Hiperkalsemi
35. Organ transplantasyonu
36. Myastenia gravis (antikolinesterazla birlikte)
37. Göz ve konjonktiva hastalıkları
38. Alopesia areata
39. Erişkin ve neonatal solunsal sıkıntı sendromu
40. Çocuklarda krupa bağlı solunum zorluğu

1 Liddle, 1981'den alınmıştır. Bu hastalıkların çoğunda glukokortikoidler ilk kullanılacak ilaç değildirler; daha az yan tesiri olan ilaçlara cevap vermeyen olgularda kullanılırlar. Bazılarında diğer ilaçlarla birlikte kullanılırlar. Cilt ve yüzeyel göz hastalıklarında genellikle lokal uygulanırlar.

yararlı olabilir. Bu hastalıklar şunlardır: **subakut hepatik nekroz, alkolik karaciğer hastalığının (alkolik hepatiti veya sirozunun)** ensefalopatili ağır olguları, **kadınlarda alkole bağlı-olmayan siroz.** Son iki durumda assit varsa glukokortikoidlerin yararından çok zararı olabilir. **Kronik aktif hepatitte** otoimmün reaksiyonu suprese etmeleri nedeniyle yararlıdırlar; başlangıçta günde **40–60 mg prednizolon veya eşdeğeri** verilir; sonra uzun süre idame tedavisine (günde 7,5 mg) uygulanır. Bu ilaçlar akut viral hepatite ve erkeklerin alkole bağlı olmayan sirozlarına karşı indike değildirler. Karaciğer hastalıklarında **ön-ilaç olmayan prednizolon ve metilprednizolon,** prednizon ve metilprednizona tercih edilir.

Böbrek hastalıkları: Glukokortikoidler **sistemik lupus eritematosus veya glomerülonefritle ilişkili nefrotik sendrom**un bazı şekillerine karşı etkili olabilirler; fakat diabetes mellitus, renal ven trombozu veya amiloidoza bağlı nefrotik sendroma karşı etkili değildirler. Yukarıdaki indikasyonlardan lupus nefritinde günde 10–25 mg prednizon yeterli olabilir ve ağır olgularda azatioprin gibi diğer bir immünosüpresif ilaçla kombine verilir. **Minimal değişmeli glomerulonefrit** olgularının çoğunda düzelme sağlarlar; bu indikasyonda başlangıçta günde yaklaşık 60 mg prednizolon verilir ve 8 haftaya kadar çıkabilen bir süre boyunca tedavi günde yaklaşık 20 mg ilaç ile sürdürülür. Bu olgularda ortaya çıkan nükslerin tedavisi için de glukokortikoidler veya siklofosfamid gibi sitotoksik bir immünosüpresif ilaç kullanılır. Membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefritte denenebilirler.

Çocukların idiyopatik nefrotik sendromunun (İNS'nin) **minimal lezyonlu şekl**inin tedavisinde, başlangıçtan beri günaşırı uygulandıklarında bile olguların %80–90'ında düzelme yaparlar. **Erişkinlerin İNS**'sinde etkinlik dereceleri **hastalığın alt-tipine bağlıdır;** minimal lezyonlu nefroz, membranöz nefropati, yaygın proliferatif nefrit ve fokal sklerozis alt-tiplerinde en fazla en baştakine olmak üzere sırasıyla azalan bir derecede etkilidirler. Ancak son incelemeler nefrotik sendromun prodromal dönemini oluşturan **idiyopatik membranöz nefropati**de glukokortikoidlerin yararlı olmadığını göstermiştir. Erişkin İNS'sinde prednizolon'un günaşırı 100–150 mg gibi **yüksek dozda,** fakat kısa süre verilmesi yeterli olabilir.

Aspirasyon pnömonisi ve kimyasal pnömoni: Glukokortikoidler **mide içeriğinin aspirasyonu sonucu** veya boğulanlarda **su aspirasyonu sonucu pnömoni ve akciğer absesi** oluşmasını önleyebilirler. Toksik gazların ve buharların inhalasyonu ya da toksik sıvıların aspirasyonuna bağlı **kimyasal pnömoniye karşı** hayat kurtarıcı olabilirler; bu durumda ve diğer durumlarda ortaya çıkabilen akciğer dokusunun yaygın zedelenmesine bağlı **akut solunsal sıkıntı sendromu**'nda (acute respiratory distress syndrome) glukokortikoidler yüksek dozda kullanılırlar ve erken uygulandıklarında yararlı olabilirler.

Red (rejeksiyon) reaksiyonunun önlenilmesi: Böbrek, karaciğer ve kalp transplantasyonlarından sonra red reaksiyonunun önlenmesi için genellikle diğer bir immünosüpresif ilaçla birlikte başlangıçta yüksek dozda (örneğin ameliyat sırasında ve postoperatif günlerde günde 1–1.5 mg/kg deksametazon gibi) glukokortikoid kullanılır. Sonra düşük idame dozuna geçilir (günde 7–10 mg deksametazon gibi) ve bu, yaşam boyu sürdürülür. Greft rejeksiyonu tehdidi ortaya çıktığında 12–24 saatte bir 0.5–1 g deksametazon gibi "pulse" dozunda verilmeleri gerekebilir. Bu indikasyonlarda siklosporin immünosüpresan olarak glukokortikoidlere genellikle tercih edilir.

Malign tümörler : Glukokortikoid ilaçların antineoplastik ilaç olarak kullanılışlarından 37. Konuda söz edilmiştir.

Antenatal (doğum-öncesi) kullanılış: Erken doğacak bebeklerde, solunsal sıkıntı (respiratuvar distres) sendromu, intraventriküler hemoraji ve diğer komplikasyonları azaltmak ve neonatal mortaliteyi düşürmek amacıyla, fetal organ ve dokuların olgunlaşmasını hızlandırmak için **gebeye** kısa süreli (iki doz) glukokortikoid verilebilir (bak. 51. Konu). Bu amaçla 24 saat ara ile iki doz 12 mg betametazon veya 12 saat ara ile iki doz 6 mg deksametazon i.m. verilir. Optimal yararlı etki uygulamaya başladıktan 24 saat sonra başlar ve 7 gün kadar sürer. Uygulamanın buna göre zamanlanması yapılmalıdır. En belirgin önleme gebeliğin 28. ve 32. haftaları arasında doğan prematür bebeklerde görülür. Böyle bir kısa süreli uygulama, yenidoğanda infeksiyon olasılığı artması veya adrenal korteks supresyonu yapmaz. 12 yaşa kadar uzayan izleme ile uzun vadeli bir bozukluk yapmadığı da saptanmıştır. Erken doğum eylemini önlemek için beta-mimetik nitelikte bir tokolitik ilaç verilirse, glukokortikoidler bunun akciğer ödemi yapma riskini artırır.

Diğer indikasyonlar: Bunlar şu şekilde özetlenebilirler: (i) Trombositopeni, kronik agranulositoz, transfüzyon reaksiyonları, ağır anemiler, otoimmun hemolitik anemiler gibi **hematolojik hastalıklar.** Aplastik anemide ve myelofibroziste çok yüksek dozda, terapötik etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir. (ii) Kronik ülseratif kolit, proktit ve Crohn hastalığı gibi **inflamatuvar barsak hastalıkları.** (iii) Myelomaya, diğer maliny hastalıklara, sarkoidoza ve D vitamini zehirlenmesine bağlı **hiperkalsemi halleri** (hiperparatiroidizme bağlı olana karşı etkisizdirler). (iv) Bell paralizisi, akut polinörit, jeneralize myastenia gravis (bak. 71. Konu), myotonia, toksik ve virütik ensefalit gibi **nörolojik hastalıklar** (v) **Ağır tifo**'da kloramfenikolla yapılan antibakteriyel tedavi yanında yüksek doz deksametazon fosfat (başlangıçta 3 mg/kg 30 dakikada i.v. infüzyonla ve 6 saatte 1 mg/kg aynı yolla) uygulanmasının mortaliteyi belirgin şekilde düşürdüğü bildirilmiştir. Deksametazon fosfat aynı şekilde gram negatif sepsislerinde de kullanılabilir. (vi) Ağızdaki aftöz yaralar. (vii) Akciğer ve karaciğer sarkoidozisi. (viii) Kanser kemoterapisi sırasında ortaya çıkan ve klasik antiemetik ilaçlara yanıt vermeyen **kusmalar** (10–30 mg i.v. deksametazon fosfat infüzyonla kullanılır). (ix) **Bakteriyel menenjit**te sağırlık ve diğer nöral sekellerin önlenmesi: Uygun bir antibiyotikle yapılan tedaviye ilave olarak, akut dönemde glukokortikoid tedavisi (0.15 mg/kg deksametazon i.v., 6 saatte bir, 4 gün gibi) sözkonusu sekelleri önemli ölçüde önleyebilir. Önemli bir sakıncası, bu olgularda gastrointestinal kanama yapmasıdır. Bu ve diğer sakıncaları nedeniyle, ancak ağır menenjitlilerde kullanılmaları tavsiye edilir. (x) Sarkoidoz ve "cluster" başağrısı.

"Pulse" tedavisi: Mutad dozdaki glukokortikoid ilaçlara cevap vermeyen immün kaynaklı hastalıklarda, onları "suprafarmakolojik" (çok yüksek) dozda günde bir kez parenteral (genellikle i.v. infüzyonla 60–120 dakika içinde) vermek suretiyle başarılı tedavi yapılabileceği bildirilmiştir. Bu şekildeki uygulamaya **"pulse" (darbe) şeklinde tedavi** adı verilir. Buna bir örnek başlangıçta 1–2 gram metilprednizolon injeksiyonundan sonra günde 1 g metilprednizolon'un 150–250 ml izotonik glukoz solüsyonu içinde i.v. infüzyonla, 1–5 gün uygulanmasıdır. Diğer bir uygulama şekli üç gün süreyle 6 saatte bir 250 mg i.v. metilprednizolon verilmesidir. Uygulama 4–6 haftalık aralarla tekrarlanabilir. Bu ilaç 1 g günlük dozda ağızdan da verilebilir. Bu tür tedavinin kısa sürmesi nedeniyle yan tesirlerinin, aynı toplam dozun uzun sürede verilmesine göre daha seyrek olduğu görülmüştür. Halen deneme döneminde olan bir glukokortikoid uygulama biçimidir. Önemli bir sakıncası, bu tür uygulama sırasında, nadir de olsa ani ölümle kaybedilen olguların bildirilmiş olmasıdır. Glukokortikoidler, aşırı dozda ani elektrolit bozukluğu ve myokard bozukluğu yapabilirler.

Yüksek doz glukokortikoid tedavisinin etkinliğinin çocuklarda daha belirgin olduğu ileri sürülmüştür. Metilprednizolon'un 30 mg/kg'a kadar varan günlük dozlarda kısa süreli uygulanması aplastik anemi, idiyopatik trombositopeni, myelofibrozis, akut non-lenfoblastik lösemi, ağır hemolitik anemili olgularda ve diğer bazı hematolojik bozukluklarda denenmiş, başarılı ve güvenilir bulunmuştur. Ancak olgu sayısı halen fazla değildir. Bu tür uygulamada, kronik uygulamaya özgü yan tesirler (iyatrojenik Cushing sendromu, osteoporoz, hipertansiyon, hiperglisemi vb. gibi) meydana gelmez.

Glukokortikoidlerin lokal kullanılması ile ilgili esaslar : Diğer indikasyonlarda olduğu gibi glukokortikoidlerin krem, merhem veya losyon şeklinde cilde sürülerek kullanılmaları ciltteki lezyonu ilaç kullanıldığı sürece baskılar; ilaç kesilince nüks ve rebound alevlenme olur. Daha az yan tesiri olan diğer ilaç ve önlemlerin etkili olmadığı daha önce belirtilen cilt hastalıklarında lokal kullanılırlar.

Cilde lokal uygulamada ilaç seçerken üzerinde durulması gereken önemli bir nokta **glukokortikoid ilacın gücü**dür. Buna göre dört gruba ayrılırlar ve örnekleri ile birlikte aşağıda gösterilmişlerdir.

İlaç	Örnek
Az güçlü	%1'lik hidrokortizon
Orta güçlü	%0.05'lik klobetazon bütirat
Güçlü	%0.1'lik betametazon (valerat)
	%0.1'lik hidrokortizon (butirat)
Çok güçlü	%0.05'lik klobetazol propiyonat (klobetazon değil!)

Lokal kullanılan ilacın güçlü olması, yitiliğinin (yüzdesinin) yüksek olması, geniş bir alana uygulanması ve uygulama süresi, ciltten absorpsiyona bağlı sistemik etki, bu arada adrenal korteks baskılanması, olasılığı ile ciltte atrofi olasılığını artırır.

Nemli veya sulanan cilt lezyonlarında suyla karışabilen ("water miscible") kremler, kuru pullu veya likenleşmiş lezyonlarda merhemler ve fazla eksüdalı veya geniş bir alana mümkün olduğu kadar az ilaç sürülmesi gerektiğinde ya da saçlı deride losyonlar tercih edilir. Krem ve merhem (pomad) gibi tüp içinde bulunan yarı-katı preparatların tüp sıkıldığında çıkan bir "parmak ucu" birimi uzunluğu (erişkinde işaret parmağının ucundan ilk boğumuna kadar olan mesafe) yaklaşık 500 mg merhem veya krem demektir ve bir el ayası kadarlık bir yüzeye sürülmeye yeterlidir.

Cilde kısa veya uzun süre sürülmeleri sonucu neden oldukları **lokal yan tesirleri**nin başlıcaları şunlardır: (i) deride inceleme (atrofi): ilaç kesilince kısmen düzelir, ancak cilt eski kalınlığına kavuşamaz, (ii) irreversibl atrofik striyalar ve telenjiektaziler, (iii) antimikrobik ilaçla tedavi edilmeyen lokal infeksiyonun yayılması ve şiddetlenmesi, (iv) temas dermatiti, (v) bazen uygulama yerinde akne, (vi) genç kadınlarda perioral (ağız çevresinde) dermatit (papüllü ve iltihaplı) ve (vii) bazen irreversibl olan, lokal pigmentasyon kaybı (beyazlaşma).

Glukokortikoidlerin lokal uygulanmasına ilişkin daha fazla bilgi için Kayaalp (2001)'e bakılabilir.

3. Endokrin Hastalıklarda Tanı Aracı Olarak Kullanılmaları

Glukokortikoid hormonların hipotalamusu ve ön hipofizi etkileyerek ACTH salgısını inhibe etmeleri bu ilaç-

ların **teşhis testi aracı olarak** kullanılmalarına olanak verir. Bu amaçla, en güçlü olan, dolayısıyla en ufak dozda kullanılan **deksametazon ve betametazon tercih edilir;** çünkü, bu ilaçların metabolitleri miktar itibariyle doğal korteks hormonlarının metabolitleri yanında çok küçük kaldığından idrarda 17-hidroksikortikosteroid veya 17-ketojenik steroid ölçümüne yönelik kimyasal yöntemleri önemsiz derecede bozarlar. Ancak günümüzde adrenal korteksin salgılama fonksiyonunun göstergesi olarak bu ölçümlerden çok, **günlük kortizol itrahının ölçümü** kullanılmaktadır.

Cushing sendromunun etiyolojisinin belirlenmesi ve ayırıcı teşhisi: Cushing sendromunda **aşırı kortizol salgılanmasının nedeni aşağıdakiler olabilir :** (i) hipotalamik-pitüviter eksenin aşırı etkinliği (ön hipofizdeki tümörden veya hipotalamusun aşırı CRH salgılamasından kaynaklanan aşırı ACTH salgılanması), (ii) ACTH salgılayan ektopik bir tümörden aşırı ACTH salgılaması veya (iii) adrenal korteksten (çoğu zaman tümör nedeniyle) aşırı kortizol salgılanması. Bu durumların ayırt edilmesi **kanda ACTH düzeyinin ölçülmesi** ile yapılabilir. Ancak, plazma ACTH düzeyi ölçülmesi daha zor olduğu için **ayırıcı tanı supresyon testi ile yapılır.** Bu testin temeli, güçlü (ufak kitle ile etki yapan) bir glukokortikoid verdikten sonra idrarda atılan kortizol miktarındaki veya plazma kortizol düzeyindeki düşmenin izlenmesidir. Mutad olarak **deksametazon supresyon testi** (DST) kullanılır. Deksametazon 0.5 mg dozunda 6 saat ara ile (günde 2 mg) sekiz doz halinde ağızdan verildiği zaman, kortizol salgılanmasını normal bir kimsede önemli ölçüde suprese eder; idrarda atılan serbest kortizol miktarını ve kortizol metabolitlerini % 40 veya daha fazla azaltır. Belirtilen günlük doz 60 mg kortizola eşdeğerdir. Hipotalamik-pitüviter eksenin aşırı etkinliğine bağlı Cushing sendromunda ise bu dozda verilen deksametazon supresyon yapmaz. Bunlarda belirgin supresyon oluşması için 2 mg dozunda 6 saatte bir (günde 8 mg) 8 doz halinde deksametazon verilmesi gerekir. Eğer Cushing sendromu hipotalamik-pitüviter eksenin aşırı etkinliğine bağlı korteks hiperplazisiden değil de korteks tümöründen veya ACTH salgılayan ektopik tümörden ileri geliyorsa, bu dozdaki deksametazonla bile supresyon olmaz. Böylece deksametazon testi şişman olmaları veya stres dolayısıyla idrarda fazla steroid çıkarmaları nedeniyle Cushing sendromu şüphe edilen **normal kimseler ile** Cushing sendromu olan **hastaların ayırt edilmesinde ve patojenezin belirlenmesinde** yararlı olur. DST'nin yukarıda tanımlanandan değişik şekilleri de vardır; örneğin deksametazon gece yatarken 0.5-2 mg dozunda oral ve/veya i.v. bir kezde de verilebilir.

YAN TESİRLERİ

Glukokortikoidler yüksek dozda ve özellikle uzun bir süre kullanıldıklarında oldukça fazla sayıda ve ciddi yan tesirler oluştururlar. Bunlar genellikle suprafizyolojik dozda, fizyolojik ve farmakolojik etkilerin şiddetlenmesi sonucu ortaya çıkarlar.

1. İyatrojenik Cushing sendromu: Doğal Cushing sendromuna çok benzeyen bir durumdur. Başlıca belirtileri: aydede yüzü, ense, omuzlar ve karında yağ toplanması, su ve tuz retansiyonu sonucu ödem ve hipertansiyon, ciltte atrofi ve çizgiler (striae) oluşumu, travma sonucu kolayca ekimoz meydana gelmesi, akne, kıllanma, osteoporoz ve çizgili kasların erimesidir. Kadınlarda ses kalınlaşması, saç dökülmesi, akne ve klitoris hipertrofisi olabilir. Aşağıda ayrıca belirtildiği gibi osteoporoz ve osteonekroz ortaya çıkar.

2. Osteoporoz ve osteonekroz: Uzun süreli kortikosteroid tedavisi kemiklerde osteoporoz yapar. İnhalasyon suretiyle uzun süre verildiğinde de osteoporoz riski vardır. Bunun sonucu trabeküler kemikten zengin olan vertebralarda çökme (kompresyon kırığı) ve kostalarda spontan kırık meydana gelir (bak. 80. Konu). Postmenopozal kadınlar ve 65 yaşın üstündeki erkeklerde risk artar. Osteoporoz riski nedeniyle kortikosteroid tedavisi, özellikle risk grubunda, mümkün olan en düşük dozda ve en kısa süre ile yapılmalıdır. Hergün 7.5 mg veya daha fazla prednizolon eşdeğeri ilacı 3 ay veya daha uzun süre alan hastalarda kemik mineral dansitesi periyodik olarak izlenmeli ve profilaksi uygulanmalıdır. Bu amaçla bifosfonatlar kullanılabilir. En hızlı kemik kaybı ilk 6 ay zarfında olduğundan ve daha sonra kaybolma yavaşladığından ve bu önlemlere risk ve doz koşuluna göre erken başlanılmalıdır. Profilaksi ve tedavi için: (i) postmenopozal kadınlarda estrojenle HRT ve yaşlı erkeklerde testosteron veya anabolik steroid uygulanır, (ii) ağızdan bifosfonat ve kalsitriol (bak. 80. Konu) verilir.

Osteonekroz, femur ve humerus başı ve femurun distal ucunda lokal nekroz, yüksek dozda glukokortikoid tedavisi sırasında görece sık görülür. Tedavi süresinin uzaması riski artırsa da kısa süreli uygulamada da ortaya çıkabilir. Yerine göre kalça, omuz veya dizde belirgin ağrı ile kendini gösterir. İlacı kesince geçmeyebilir.

3. Psişik bozuklukları: Ruhsal eksitasyon, bazen depresyon ve çeşitli psikozlar gelişebilir. İntihar eğilimi oluşabilir. Nadir olarak ilaç bağımlılığı yaptıkları bildirilmiştir.

4. Peptik ülser oluşumu ve yara nedbeleşmesinde gecikme: Glukokortikoidler mide asid salgısını artırmaları, mukus tabakasının koruyucu etkinliğini azaltmaları, yara çevresinde koruyucu iltihap dokusu ve nedbe meydana gelmesini inhibe etmeleri nedeniyle peptik ülser oluşumuna, oluşmuş ülserin kolayca kanamasına ve delinmesine neden olabilirler; birlikte NSAİİ ilaç alınması riski artırır. Delinme sırasında ağrı veya diğer uyarıcı belirtiler ortaya çıkmayabilir. Diğer yerlerdeki yaraların nedbeleşmesini de geciktirirler. Göze lokal uygulamaları kornea ülserine neden olabilir.

5. İnfeksiyon gelişmesinin kolaylaşması: Sistemik veya lokal kortikosteroid tedavisi altındaki kimselerde özellikle **virütik ve fungal infeksiyonlar** kolayca gelişebilir ve ağır seyreder. **Tüberkülozlu hastada,** çevresinde savunma dokusu oluşmuş (kapsül içine alınmış) tüberküloz lezyonlarının reaktivasyonunu ve hapsedilmiş basilin vücuda yayılmasını kolaylaştırırlar. Tüberküloz geçirmiş hastalarda uzun süreli glukokortikoid tedavisi yapılacaksa (örneğin astma nedeniyle), profilaktik olarak izoniazid verilmelidir. Diğer bazı bakteriyel infeksiyonlarda da yayılma ve sepsis oluşumu kolaylaşır. İnfeksiyona karşı reaksiyonu azalttıklarından infeksiyon belirtilerini maskeleyebilirler. Bütün bu yan tesirler glukokortikoidlerin inflamatuvar hücresel reaksiyonu önlemelerine ve immünosüpresyon yapmalarına bağlıdır.

6. Ciltte atrofi: Sistemik tedavi sırasında yaygın olarak oluşur. Lokal olarak uygulanmaları sırasında o bölgede dermis dokusunda kolajen azalır. Gerek epidermis ve gerekse dermis tabakasını inceltirler.

7. Diyabet oluşumu: Glukokortikoidler ara metabolizma üzerinde insülin'e zıt etki yaparlar. **Hiperglisemi** oluştururlar ve predispozisyonu olan kimselerde diabetes mellitus'un belirgin hale gelmesine neden olurlar. Diyabetlide **insülin gereksinimini çoğaltırlar.** İştahı artırırlar; bu da insülin gereksiniminin artmasına yol açar.

8. Myopati ve halsizlik: Uzun süreli tedavi **kaslarda erime** yapar; bu, özellikle ekstremitelerin proksimal kaslarında belirgindir. Reversibldir ve doz azaltılınca düzelme başlar. Halsizlik esas olarak myopatiye bağlıdır.

9. Büyümenin supresyonu: Çocuklarda uzun süre her gün ilaç verilerek yapılan sistemik glukokortikoid tedavisi **büyümeyi durdurur.** Günaşırı uygulama yapılması bunu önleyebilir veya minimuma indirebilir. Onun için **çocuklarda günlük uygulamadan mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır;** diğer bir alternatif, günlük uygulamanın kortikotropin ile yapılmasıdır. Kısa süreli sistemik uygulama ve aşırı dozda olmayan inhalasyonla uygulama büyüme yönünden sorun oluşturmaz.

10. Ödem ve hipokalemi: Glukokortikoid ilaçların aldosteron-benzeri etkileri nedeniyle, renal su ve tuz itrahının azalmasına ve K^+ itrahının artmasına bağlıdır. Hipokalemi ileri derecede olabilir; asteni, çizgili kas paralizisi, aritmiler ve kalp durmasına neden olabilir. Su ve tuz tutulması, böbrek hastalıklarında ve konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon durumlarında ciddi sonuçlar yaratabilir. Diyetle sodyum alımını kısıtlamak, ağızdan ilave potasyum tuzları vermek ve mineralokortikoid etkinliği en düşük olan glukokortikoidleri kullanmak suretiyle ödem ve hipokalemi önlenebilir. Ödemi azaltmak için hipokalemi yapıcı tipteki **diüretiklerin kullanılması** hipokalemiyi tehlikeli boyutlara çıkarabilir.

11. Göz: Göze lokal uygulandıklarında **kornea** ülseri ve korneada kalıcı bulanıklık yapabilirler. Tanı konulmamış konjonktivit (göz kızarması) olgularında kullanılmamalıdırlar; herpes keratiti varsa glukokortikoidler, virusun yapabileceği dendritik ülseri görme kaybına ve hatta göz kaybına neden olacak kadar kötüleştirebilir. Gerek lokal ve gerekse sistemik olarak uygulandıklarında **göziçi basıncında** artma, bazen **glokom krizi ve uzun süre kullanılışta posterior subkapsüler katarakt ve görme bozukluğu** oluşturabilirler. Ayrıca kornea'da herpes ve fungus infeksiyonu olasılığını artırırlar. Uzun süre kullananlarda glokom gelişmesi oranı düşüktür; fakat katarakt **(steroid katarakt)** riski çok daha fazladır ve birkaç yıl günde 15 mg prednizolon veya eşdeğerini kullananlarda %75'e varabilir.

12. Diğer yan tesirler: İntrakranyal basınç yükselmesi, kanın koagülasyon yeteneğinin artması (hiperkoagülabilite), ateroskleroz gelişmesinin hızlanması, konvülsiyonlar, başağrısı, impotens ve kadınlarda amenore yapabilirler. Tromboembolizm eğilimini artırırlar. Ciltte **telenjiektazi** varsa bunu çoğaltırlar. Eklem içine injeksiyon halinde, eklemde (özellikle yük taşıyan eklemlerde) **yapısal harabiyet** oluşturabilirler. Bunun ilacın direkt etkisine mi yoksa, artritli eklemin ağrının kaybolması nedeniyle gereğinden fazla kullanılmasına mı bağlı olduğu belli değildir. **Grand mal epilepsili hastalarda** nöbetleri sıklaştırırlar. Yüksek dozda uygulandıklarında kemiklerde **avasküler nekroz** yapabilirler. İntraartiküler injeksiyonları nisbeten sık "flushing" yapar. İmmünosüpresif etkileri nedeniyle orta ve yüksek dozlarda **tüberküline duyarlığı ortadan kaldırırlar.**

Emziren kadınlar, glukokortikoid aldıklarında, ilacın plazmadakinin %5-25'ine eşit bir konsantrasyon oluşturacak şekilde **süte geçtiği** ve bu iki yerdeki konsantrasyonlarının paralel seyrettiği gözlemlenmiştir. Emziren kadınlarda, **günde 40 mg'a kadar prednizolona** müsaade edilebileceği bildirilmiştir. Daha yüksek dozların sakınılması ve ayrıca, prednizolon dozundan sonra en az 4 saat emzirme yapılmaması tavsiye edilir.

13. Gebelere özgü yan tesirler: Deney hayvanları üzerindeki aksine sonuçlara rağmen, gebe kadınlarda glukokortikoidlerle tedavinin **teratojen etki yaptığı saptanmamıştır.** Buna rağmen gebelerde bu ilaçların dozları minimum düzeyde tutulmalıdır ve deney hayvanlarında daha fazla teratojenisite gösterdiği bilinen fluorlu glukokortikoidler (triamsinolon, betametazon vb.) kullanılmamalıdır. **Dozun fazla olmaması ve erken doğum**

olasılığı gibi özel durumlar hariç, gebeliğin sonuna doğru sakınılması bebeğin atrofik adrenalle yetmezlik tablosu içinde doğmasını önleme bakımından da önemlidir. Gebelerde glukokortikoidlerin **steroide bağlı diyabet** yapma riski de vardır. Erken doğum durumunda membran erken yırtılırsa, jenital kanal infeksiyonu riskini de artırırlar.

14. Adrenal korteks atrofisi: Bu konuya s.1308'de değinilmiştir.

Önemli Etkileşmeler

Barbitüratlar, fenitoin ve karbamazepin gibi hepatik mikrozomal enzim (özellikle CYP3A4 enzimi) indükleyicileri glukokortikoid metabolizmasını hızlandırarak onların etkinliğini değişik derecelerde azaltabilirler. Rifampisin'in, glukokortikoidlerin terapötik etkinliğini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Karbimazol, metimazol ve ketokonazol da bazı glukokortikoidlerin metabolizmasını hızlandırırlar. Eritromisinler ve proteaz inhibitörü AİDS ilaçları bazı glukokortikoidlerin inaktivasyonunu yavaşlatırlar. Siklosporin, birlikte verilen prednizolon'un metabolizmasını yavaşlatır ve doz ayarlanması gerektirebilir. Oral kontraseptifler ve estrojenler prednizolon'un plazma proteinlerine bağlanmasını ve metabolizmasını artırırlar. Tiazidler ve kıvrım diüretiklerinin diüretik etkisi kortikosteroidler tarafından azaltılır ve hipokalemik etkileri artırılır. Ketokonazol CYP3A4 enzimini inhibe ederek bazı glukokortikoidlerin yıkımını yavaşlatır, etkinliğini artırır.

Antasid ilaçlar yüksek dozda alındıkları zaman, ağızdan alınan glukokortikoidlerin absorpsiyonunu azaltırlar. Glukokortikoidler diyabetli hastada insülin gereksinimini artırırlar.

Kontrindikasyonları

Aktif tüberküloz bulunması ve gözdeki herpes simplex infeksiyonu gibi durumlarda glukokortikoidler kullanılmamalıdırlar. Aşağıdaki durumlarda ise nisbi kontrindikasyon vardır: viral ve fungal infeksiyonlar, çiçek aşısı, gebelik, diabetes mellitus, hipertansiyon, peptik ülser, osteoporoz, psikoz eğilimi, tromboflebit, böbrek yetmezliği, kalp rezervinin azalması ve konjestif kalp yetmezliği (akut romatik kardite bağlı olan hariç). Profilaktik immünizasyon halinde antikor oluşmasını azalttıkları iddia edilmiş ve bu nedenle aşı yapılanlarda glukokortikoid kullanılmaması tavsiye edilmiş ise de bu iddia geçerli bulunmamıştır.

II. Mineralokortikoidler

Bu konunun başlangıcında belirtildiği gibi insanda adrenal korteksinin ana mineralokortikoid hormonu aldosterondur. Antiinflamatuvar etkinlik göstermez. Zona glomerulosa'daki endokrin hücreler tarafından salgılanır.

Aldosteron salgılanmasının düzenlenmesi: Aldosteron salgısının düzenlenmesi kortizol düzenlenmesine göre **karmaşıktır ve birçok faktörün kontrolu altındadır. Ana düzenleyiciler** renin-anjiotensin sistemi ve potasyum iyonudur. ACTH, diğer POMK-kaynaklı peptidler (beta-endorfin, MSH'ler ve beta-LPH gibi) ve vazopresin iki ana etkene göre daha zayıf stimülan etki gösterir. Dopamin, ANP (atriyal natriüretik peptid), sodyum iyonu ve somatostatin gibi inhibitör etkenler de salgılanmanın modülasyonuna katkıda bulunur. **Anjiotensin II** ve III kendilerine özgü membran reseptörleri (AT_1 reseptörleri) ve bir G proteini aracılığı ile z. glomerulosa hücrelerinde fosfoinozitid hidrolizini artırır ve salgıyı IP_3 ve DAG aracılığı ile hızlandırır. Potasyum, hücreyi depolarize ederek membrandaki voltaja-bağımlı Ca^{2+} kanallarından Ca^{2+} girişini artırarak salgılamayı stimüle eder. Dopamin antagonistleri kullanılarak yapılan deneysel gözlemler z. glomerulosa hücrelerinin maksimal dopaminerjik inhibisyon altında olduğunu göstermektedir. **ANP**, aldosteron salgılanmasını hem direkt olarak inhibe eder ve hem de kısmen ekstraselüler kalsiyum girişini azaltıp ACTH, potasyum ve anjiotensinler gibi stimülan etkenlerin yaptığı stimülasyonu bloke ederek indirekt inhibisyon yapar.

Daha önce açıklanan nedenlerle (bak. s. 1224), ana glukokortikoid hormon olan kortizol, aldosteron kadar olmasa da vücutta önemli ölçüde mineralokortikoid etkinlik oluşturduğundan **aldosteron yokluğunda** yaşamı tehdit edecek bir derecede su ve elektrolit kaybı gelişmez. **Hipofizektomi,** aldosteron salgısını yaklaşık yarı yarıya azaltır; öte yandan, normal bir insana dışardan ACTH injeksiyonu ilk birkaç gün aldosteron salgısını artırır, daha sonra ACTH etkisiz kalır. İnsanda salgılanan miktarlardaki aldosteron, **ACTH salgılanmasını inhibe etmez.** Buna karşılık **renin-anjiotensin sistemi ile aldosteron salgılanması arasında** etkinlik gösteren bir **negatif feedback inhibisyon mekanizması** vardır. Bu sistemin etkinliğinin artması başlangıçta aldosteron salgılanmasını artırır; çünkü kanda düzeyi yükselen anjiotensin II direkt etkisi ile, aldosteron salgılayan hücreleri stimüle eder. Aldosteron salgılanmasına bağlı olarak Na^+'un retansiyonu ve böylece ekstraselüler sıvıda ve bunun sonucu böbrekte tubulus lumeni içindeki ültrafiltratta Na^+ düzeyinin yükselmesi jukstaglomerüler aparat hücrelerinden renin salgılanmasını inhibe eder ve anjiotensin oluşumundaki artmayı frenler. Vücut sıvılarında potasyum düzeyinin yükselmesi de aldosteron salgılanmasını artırır.

Renin-anjiotensin sistemini aktive eden çeşitli etkenler aldosteron salgısının artmasına yol açarlar. Renin böbreklerde jukstagtomerüler aparat hücrelerinden salgılanır ve kandaki anjiotensinojenden oluşturduğu anjiotensin aracılığı ile hormon görevi yapar. Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin fizyoloji ve fizyopatolojisine 92. Konuda değinilmiştir.

Renin-anjiotensin sisteminin aktivasyon durumuna göre günde 0.05-0.20 mg aldosteron salgılanır. Plazmada bu hormon için bir **taşıyıcı protein yoktur** ve tüme yakın bir kısmı serbest durumdadır. Sodyum alımının kısıtlanması, sodyum deplesyonu veya assitli ve ödemli siroz durumlarında olduğu gibi, **efektif intravasküler hacmin** uzun süreli azalması salgıyı 2-6 kat, hatta daha fazla artırır. Vücutta **aşırı hacim deplesyonu olmuşsa,** aldosteron salgılanmasının artmasına rağmen onun **böbrekten K^+ itrahını artırıcı etkisi ileri derecede azalır.** Çünkü hacim deplesyonu, böbrekte glomerüler filtrasyona uğrayan Na^+'un tüme yakın bir kısmının proksimal tübüllerden reabsorbsiyonuna neden olur. Bu durumda aldosteronun etki yeri olan nefronun distal kısmına ve toplayıcı kanallara erişen Na^+ miktarı çok azalır ve bu yerlerde sodyum reabsorpsiyonu ile kenetli bir şekilde meydana gelen K^+ salgılanması durma noktasına gelir. Öte yandan **fazla miktarda sodyum alımı,** özellikle diüretik ilaçlarla birlikte olursa yukarıdakinin tersi bir mekanizmayla **aldosteron'un potasyum kaybettirici etkisini artırır.**

Metabolizma: Aldosteron karaciğerde esas olarak **5α-reduktaz** tarafından indirgenerek tetrahidroaldosteron'a dönüştürülmek suretiyle inaktive edilir. Ayrıca 20-hidroksisteroid dehidrojenaz ve halka kondensasyonu aracılığı ile, **bisiklik asetal metabolitine** dönüştürülür. İdrardaki ana metaboliti **tetrahidroaldosteron glukuronat**tır.

Aldosteron'un etkileri: Aldosteron'un en başta gelen **hedef organı böbreklerdir;** orada distal tubulusların distal kısmındaki ve insanda özellikle toplayıcı kanalların kortikal kısmındaki tubulus hücrelerini kendine özgü reseptörler aracılığı ile etkiler. Bu hücrelerde birbirine kenetli bir şekilde meydana gelen Na^+ reabsorpsiyonu olayını ve buna karşılık lümene K^+ ve H^+ atılması olayını hızlandırır. Böbreğe göre daha ufak ölçüde Na^+ itrah eden **dış salgı bezleri**nin (ter bezleri, parotis tükrük bezi, ince ve kalın barsak mukoza bezleri gibi) duktuslarında da aynı etkiyi meydana getirir. Böbrekler ve dış salgı bezleri ile ilgili etkinlikleri sayesinde aldosteron, dış ortamın değişen koşullarına ve su ve tuz alımındaki veya kaybındaki değişmelere **uygun olarak su ve tuz tutulmasını ve potasyum ve proton kaybını sağlar.**

Aldosteron'un **ter ile sodyum atılmasının düzenlenmesine katkısı** insanda iyice incelenmiştir. Şöyle ki sıcak havaya maruz kalındığında ilk günler aşırı miktardaki terle birlikte fazla sodyum kaybı olur; sonuçta plazma hacmi büzülür. Aldosteron salgılanması artar ve ter bezlerinde Na^+'un geri alınması hızlanır. Birkaç gün sonra terleme azalmadığı halde, ter içinde sodyum atılması durur, ter sodyumsuz hale gelir. Bu durumda kaybolan ter su içmekle yerine konulur, ilave sodyum alınmasına gerek kalmaz. Mineralokortikoid reseptörleri böbrek ve ter bezlerinden başka tükrük bezleri ve kolon mukozasının dış salgı bezlerinde de bulunur. Aldosteron bu bezlerde de ter bezlerindekine benzeyen etkiler yapar. Ayrıca, hipotalamus nöronlarında bulunan reseptörler CRH ve ACTH salgılanmasının negatif feedback kontrolunda rol oynarlar.

Aldosteron, sıçanlara böbreği etkilemeyen ufak dozlarda, intraserebroventriküler yoldan infüze edildiği zaman beyindeki **sirkumventriküler organlardaki mineralokortikoid reseptörlerini** aktive ederek kan basıncını yükseltir. Bu olay, aşırı salgılanan aldosteronun yaptığı **"mineralokortikoid hipertansiyonu"**nun esasını teşkil edebilir. Glukokortikoid hormonun benzer şekilde infüzyonu kan basıncını yükseltmez.

Aldosteronun **moleküler düzeydeki etkisi,** halen **böbrekte toplayıcı kanal epitel hücresinde** incelenmiştir. Orada mineralokortikoid reseptörünün aldosteron tarafından aktivasyonu, reseptör dimerinin aldosterona özgül genlerin düzenleyici bölgesindeki aldosteron cevap elementi denilen baz ardışımlarına bağlanarak, **aldosteronla-indüklenen proteinler (AİP'ler)**'in sentezini (ekspresyonunu) artırır. Ekspresyonu artan proteinler arasında, kanal epitelinin luminal (apikal) membranına gidecek olan **amiloride duyarlı "sessiz" Na^+ kanalı proteini,** bazolateral membrana gidecek olan, **"sessiz" Na^+, K^+-ATPaz (sodyum pompası) molekülleri** bulunur. Ayrıca, aldosteronun etkisi altında, **sitoplazmadaki bu sessiz proteinlerin membrana translokasyonu ile fonksiyonel hale gelmeleri** hızlanır. Böylece luminal membrandan sodyum geçişi (Na^+ konduktansı) ve bazolateral membrandan peritubuler kapilerlere Na^+ pompalanması artar. Ayrıca, epitel hücreleri arasındaki **sıkı kavşakların permeabilitesinde artma** olur. **Mitokondrilerde** ATP yapımını sağlayan enzimlerin sentezi hızlanır. Sonuçta aldosteron, lümen-negatif transepitelial elektriksel potansiyel gradientini artırır; bu da hücreden lümene K^+ ve H^+ salgılanmasını sağlayan sürücü kuvveti güçlendirir.

TABLO 78.5

Böbreklerden renin salgılanmasını stimüle ederek adrenal korteksinden aldosteron salgılanmasını artıran durumlar

Hipovolemi	Karaciğer sirozu
Dehidratasyon	Sempatik hiperaktivite
Sodyum deplesyonu	Cerrahi girişimler
Kanama	Cerrahi vena cava konstriksiyonu
Serum albümin deplesyonu	Ayağa kalkma
Kalp yetmezliği	Sempatomimetik (β-etkili) ilaçlar
Renal arter stenozu	Direkt vazodilatör ilaçlar (hidralazin vb).

Aldosteron salgısı kontrolsuz bir şekilde arttığında vücutta fazla miktarda Na^+ ve su tutulur; **ödem, hipervolemi** ve **hipertansiyon** gelişebilir. Ayrıca **hipokalemi** ve **metabolik alkaloz** oluşur.

Parenteral kullanılışa özgü **aldosteron müstahzarı** yapılmışsa da pahalı olması ve sadece mineralokortikoid

etkinlik göstermesi, fakat glukokortikoid etkinlik göstermemesi nedeniyle Addison hastalığı tedavisinde tercih edilmez. **Onun yerine** hidrokortizon ve görece saf mineralokortikoid etkinlik gösteren **fludrokortizon asetat** ve dezoksikortikosteron (DOK) kullanılır; ancak sonuncu mineralokortikoid ilaç artık üretilmemektedir.

Hiperaldosteronizm: Bu hastalığın **primer şekli** adrenal korteks (zona glomerulosa) adenomuna bağlıdır ve aşırı miktarda aldosteron salgılanması ile karakterizedir. Supresyon nedeniyle renin salgısı azalmıştır. Hipertansiyon, ödem, poliyüri, polidipsi, hipernatremi, hipokalemi ve buna bağlı halsizlik, tetani ve alkaloz gibi belirtilerle kendini gösterir. Hastalığın **sekonder şekli,** çeşitli nedenlerden ileri gelir. Renin salgısında artma ve böylece antijiotensin oluşumunun fazlalaşması sonucu böbrek korteksinden aldosteron salgılanmasının hızlanmasına bağlıdır. Kortekste anatomik bir bozukluk yoktur.

Fludrokortizon asetat

Adrenal korteks yetmezliğinin oral tedavisinde kullanılan kortikosteroid ilaçtır. Gerek glukokortikoid ve gerekse mineralokortikoid etkinliği yönünden güçlü bir ilaçtır (bak. s. 2450). Günde ağızdan 0.05–0.3 mg dozunda kullanılır.

Dezoksikortikosteron

Aldosteron gibi adrenal korteksinde sentez edilir ve onun prekürsörüdür. Ayrıca dolaşıma salgılanır; fonksiyonel yönden önemi, aldosterona oranla azdır. Salgılanması anjiotensin tarafından değil, büyük ölçüde, **ACTH tarafından düzenlenir.**

Etki yeri ve farmakolojik etkileri aldosteron için söylenilenler gibidir. Sadece mineralokortikoid etkinlik gösterir; glukokortikoid ve antiinflamatuvar etkinliği yoktur. Adrenal korteks yetmezliği tedavisinde bu ilacın yerini hidrokortizon ve fludrokortizon almıştır.

III. Aldosteron Antagonistleri

Böbrek tubulus ve toplayıcı kanal hücrelerinin içindeki aldosteron reseptörlerini kompetisyon suretiyle bloke eden ilaçlardır. **Projesteron** da bu özelliğe sahiptir; fakat zayıf bir antagonistir. **Spironolakton** adlı sentetik bir ilaç aldosteron etkisini kompetitif bir şekilde ve güçlü olarak antagonize eder. Spironolakton'a 48. Konuda değinilmiştir.

IV. Adrenal Kortekste Steroid Sentezini veya Kortikosteroidlerin Etkinliğini Azaltan İlaçlar

Adrenal korteks hiperfonksiyonunun (hiperkortisizmin) tedavisinde kullanılmak üzere, **tıbbi adrenalektomi** yapmak amacıyla ilaç geliştirme çabaları sırasında, bu yapıda steroidojenezi inhibe eden çeşitli maddeler bulunmuştur. Bu ilaçlar esas olarak Cushing sendromunun tedavisinde kullanılırlar. **Ortak yan tesirleri,** iyatrojenik adrenal korteks yetmezliğine yol açabilmeleridir. Bu nedenle birlikte hidrokortizon vermek gerekebilir.

Metirapon: Adrenal korteks hücrelerinde 11 β– hidroksilaz enzimini ufak dozlarda selektif bir şekilde inhibe eder. Bunun sonucu 11-dezoksi türevi steroidlerden 11β–hidroksillenmiş türevler olan kortizol ve kortikosteron (dolayısıyla aldosteron) sentezini inhibe eder. Kortizol sentez ve salıverilmesinin azalması ACTH salgılanması üzerindeki tonik inhibisyonu azaltır. Artan ACTH salgısı 11–dezoksi türevi prekürsörlerin sentez ve salgısını artırır. Metirapon $P450_{scc}$ ve aldosteron sentaz ($P450_{aldo}$) enzimlerini hafif olarak inhibe eder.

Metirapon yukarıda belirtilen etkisi nedeniyle **ön hipofizin ACTH rezervini ölçmek ve adrenal korteks fonksiyonunu değerlendirmek için teşhis testi aracı** olarak kullanılır. Buna Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s.1319).

Aminoglutetimid: Kortekste, kolesterolun pregnenolon'a dönüşümünü ve daha sonraki bazı sentez basamaklarını inhibe ederek oradan salgılanan bütün hormonların miktarını azaltır; böylece tıbbi adrenalektomi yapar. Ayrıca, adrenal dışındaki yapılarda androstenedion'un estrojenlere çevrilmesini, **aromataz enzimi**ni inhibe ederek engeller. Bu son özelliği nedeniyle postmenopozal kadınlarda, **metastazlı meme kanserinde antiestrojenik tedavi** için kullanılır (bak. 36. Konu); ancak, yeni aromataz inhibitörleri tercih edilir (bak. 9. Baskı 2. Cilt s.1319).

Ketokonazol: Antifungal ilaç olarak çıkarılmış bir imidazol türevidir (bak. 30. Konu). Daha sonra adrenal kortekste kortikosteroid sentezini inhibe ettiği bulunmuştur. Bu etkisi esas olarak, sitokrom $P450_{17\alpha}$ enziminin C17–20 lyaz etkinliğini reversibl olarak inhibe etmesine bağlıdır; aşırı dozda, steroid sentezinde hız kısıtlayan $P450_{scc}$ enzimini de inhibe eder. Ayrıca testis ve overde seks steroidlerinin sentezi üzerinde de inhibitör etkisi vardır.

Cushing sendromunun tedavisinde, antifungal dozuna göre yüksek dozda kullanılır. Başlangıçta ağızdan günde 800–1200 mg verilir. 4–6 haftada belirtileri kontrol altına alır; sonra günde 600–800 mg'lık idame tedavisine geçilir. Yan tesirlerine 26. Konuda değinilmiştir; en önemlisi hepatotoksisitedir. Çeşitli ilaçlarla birçok mekanizma aracılığı ile farmakokinetik etkileşme gösterir.

Mitotan: Adrenal korteksini (özellikle kortizol salgılayan zona reticularis'i) zedeler ve kortikosteroid sentezini inhibe ettiği eder. Aşırı ACTH salgılanmasına bağlı ikincil adrenokortikal hiperplazinin tedavisi için küçük dozda kullanılabilir.

Trilostan: Pregnonolonu projesterona dönüştüren 3β–hidroksisteroid dehidrojenazı reversibl olarak inhibe eder. Bu nedenle kortikosteroid sentezi yanında, diğer steroidlerin sentezini de bozar. Günde 120–480 mg dozunda ağızdan kullanılır. Cushing sendromu tedavisinde etkinliği ve önemi kısıtlıdır.

Siproheptadin: Serotonin 5–HT_2 reseptör blokörüdür. Beyinde ACTH salgılanmasının stimülasyonu ile ilgili serotonerjik sistemi suprese etmek suretiyle, belirli bazı uyarılara bağlı ACTH ve kortizol salıverilmesindeki artmayı inhibe eder. Kullanılışına Kitabın 9. Baskı, 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s.1312).

V. Kortikotropin (ACTH)

Ön hipofizden salgılanan ve adrenal korteksinin endokrin fonksiyonunu düzenleyen hormondur. İnsan kortikotropini 398 amino asidden oluşan yaklaşık 4500 dalton molekül ağırlığında bir polipeptiddir. Amino asid sayısı ve sırası diğer memeli türlerinde biraz farklılık gösterir; fakat (N–terminalinden başlayarak) ilk 24 amino asidden oluşan kısım aynıdır.

ACTH etkinliği için gerekli minimum yapı ilk 13 amino asidlik kısımdır. İlk yirmidört amino asidden oluşan ve tetrakozaktid (veya kosintropin) diye de adlandırılan sentetik ACTH, doğal kaynaklı ACTH'nin yerini ilaç olarak almaya başlamıştır. Doğal kortikotropin sığır, domuz ve koyun hipofizlerinden ekstraksiyon suretiyle elde edilir.

Hipofiz ön lobundaki bazofil hücrelerde, hormon prekürsörü 165 amino asidli bir peptid olan **pro–opiomelanokortin'in** hidrolizi sonucu, ACTH ve β–endorfin birlikte oluşurlar ve depolanırlar (bak. 54. Konu). Ön hipofizden ACTH salgılanmasına β–endorfin salgılanması da eşlik eder; sonuncu maddenin hormon olarak fonksiyonel önemi henüz yeterince aydınlatılmamıştır.

Cushing hastalığında, ön hipofizden ACTH salgılanmasında primer nitelikte bir artma vardır. Hipofiz dışından kaynaklanan bazı tümörler de aşırı miktarda ACTH salgılayabilirler (ektopik ACTH sendromu). Cushing hastalığındaki aşırı salgılama deksametazon supresyon testine genellikle cevap verir. Ektopik ACTH sendromunda ise aşırı ACTH ve dolayısıyla aşırı kortizol salgılanması yüksek dozdaki deksametazonla bile süprese edilemez.

Salgının düzenlenmesi: ACTH, ön hipofizden **pulsatil bir şekilde** salgılanır, bu nedenle plazma ACTH düzeyi yaklaşık saatte bir sıçramalar gösterir. Bu pulsatil salgı kalıbı, ACTH salgısındaki **güniçi ritm kalıbı**nın üzerine binmiştir. Normal bir insanda plazmadaki kortikotropin düzeyinin güniçi ritmine bağlı olarak, kortizol düzeyi de güniçi ritm gösterir (bak. s. 1222). Güniçi ritm jeneratörü olan nöronlar hipotalamusun muhtemelen **suprakiazmatik nukleus**undadır.

Sentez ve salıverilmesi: Ön hipofizden kortikotropin salıverilme hızı, esas olarak santral sinir sisteminin stimülan etkisi ile adrenal korteksten salıverilen kortizolun inhibitör etkisi arasındaki dengeye bağlıdır. **Sentez ve salıverilmeyi düzenleyen başlıca dört mekanizma vardır: (i) Hipotalamik–pitüiviter eksenle adrenal korteks arasındaki negatif feedback inhibisyon:** Kortizol ve diğer glukokortikoid maddelerin plazmadaki düzeyi arttığında hipotalamustan kortikotropin salıverici hormon (CRH) ve ön hipofizden ACTH salgılanması azalır (bak. 76. Konu). Glukokortikoid ilaçlarla veya ACTH ile yapılan uzun süreli tedavi, **ön hipofizde atrofi** oluşturur. Bunun sonucu ön hipofizden kortikotropin salgılanması azalır. Glukokortikoid düzeyi azaldığında yukardakinin tersi olur. **(ii) Kısa devreli (short loop) feedback:** Bu mekanizma hipofiz ile hipotalamus arasında etkinlik gösterir. Kortikotropin salgılanmasının artması hipotalamustan CRH salgılanmasını azaltır. Kortikotropin salgılanması azaldığında bunun tersi olur. **(iii) Nöral kontrol:** Stres yaratan stimuluslar (ağır infeksiyonlar, cerrahi girişimler, doğum eylemi, ekzersiz, emosyonel stres, travma, kanama, hipoglisemi, aç kalma, soğuk ortam ve agoni gibi); beyin aracılığı ile hipotalamusta **CRH salıveren nöronları** uyarmak suretiyle ACTH salgılanmasını, bazal salgılanma hızının 10 katına kadar artırabilirler. CRH salıveren nöronlar hipotalamik paraventriküler nukleus'un parviselüler bölümünde yerleşmişlerdir. Akson uçları eminentia media (EM)'de sonlanır. Akson ucundan salıverilen CRH burada **hipotalamohipofizeal portal ven sistemine** girerek ön hipofize ulaşır; orada bazofil hücreleri adenilil siklaz–sAMP sistemini aktive ederek uyarır. EM'nin ön kısmının elektriksel stimülasyonunun ön hipofizden kortikotropin salgılanmasını artırdığı saptanmıştır. Bu nokta, SSS'nin diğer yerlerinden gelen impulsların hipotalamohipofizer sistemi etkilemesinde en önemli röle istasyonunu oluşturur. SSS tarafından kontrolu olanağı ortadan kalkar. Ruhsal etkinlik ve afektif reaksiyonlarda önemli rol oynayan limbik sistem ve amigdala'nın stimülasyonu da kortikotropin salgısını artırır. Hipotalamusta CRH salgılayan nöronlar üzerinde locus coeruleus'tan gelen bir noradrenerjik yolak ise değişken (duruma göre artırıcı veya azaltıcı) etki yapar. Bu nöronları uyaran ve CRH ve dolayısıyla ACTH salgılanmasını artıran kolinerjik ve enkefalinerjik yolakların varlığı da gösterilmiştir. Uzun süre morfin uygulanması stres etkenleri tarafından ACTH salgılanmasında oluşturulan artmayı inhibe eder. Mezensefalon kesisinin stres reaksiyonunu ortadan kaldırdığı saptanmıştır. Bütün bu bulgular, ACTH salgılanmasının nöral kontrolunun karmaşık bir olay olduğunu telkin eder. **(iv) Adrenal korteks–dışı endokrin kontrol:** Bu gruptaki endokrin etkenlerin fizyolojik bakımdan en önemlisi **arjinin–vazopresin (AVP)**'dir. AVP, ACTH salgılanmasının zayıf bir direkt stimülanıdır; fakat CRH'nin stimülan etkisini potansiyalize eder. CRH, hipotalamus dışında, plasentadan gebeliğin üçüncü trimestrinde bol miktarda salgılanır; fakat kanda bir yüksek afiniteli bağlayıcı proteine bağlı olarak inaktif şekilde taşındığından plasental CRH, ACTH salgılanmasını artıramaz. Öte yandan **antijen sataşmasına bağlı olarak** lenfositlerden, makrofaj ve monositlerden ve nötrofil lökositlerden salgılanan **interlökin–1, interlökin–2, interlökin–6 ve TNF–α** gibi sitokinler hipotalamustan CRH salgılanmasını artırarak ve kısmen de direkt etkileri ile ön hipofiz kortikotrop hücrelerinden ACTH salgılanmasını stmüle ederler.

Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Kortikotropin'in en önemli etkisi, adrenal korteksinde yapılan kortikosteroid sentezini (steroidojenezi) ve bu hormonların salıverilmesini artırması ve ayrıca trofik etkisiyle adrenal korteks dokusunun normal boyutlarda kalmasını sağlamasıdır. Adrenal korteks endokrin hücrelerinde sentez edilen steroid hormonlar, çok az derecede (birkaç dakikalık gereksinime yetecek kadar) depolandıklarından, **salıverilmenin artması sentezin artmasına bağlıdır.** Hormon sentezinin artması, çok cepheli bir etkinin sonucudur. Bu konuya daha önce glukokartiko-

id hormon salgılanmasının düzenlenmesi bağlamında değinilmiştir.

ACTH, kortizol ve adrenokortikal androjen sentezinin kontrolunda rol oynayan esas hormondur. Aldosteron sentezinin kontroluna katkısı ikinci plandadır.

Kortikotropin ile yapılan tedavi esnasında meydana gelen tesirlerin çoğu, yukarıda belirtilen kortikosteroid hormonların aracılığı ile olur. Fakat bu hormonun kortikosteroidler aracılığı ile olmayan **adrenal-dışı etkileri** de vardır (bak. 9. Baskı 2. Cilt s.1321).

Preparatlar

Tetrakozaktid (tetrakozaktrin): 24 amino asidden oluşan sentetik kortikotropindir. Aşağıdaki 2 preparatı vardır.

Kortikotropin çinko hidroksid süspansiyonu, bu preparatta doğal kortikotropin, çinko iyonu ile kompleks haline sokulmuştur. Uzun etki süreli bir preparattır; sadece i.m. injekte edilir.

Kortikotropin injeksiyonluk solüsyonu, bu preparat doğal kortikotropin'in sudaki solüsyonudur. Mililitrede 250 µg içeren müstahzarları vardır. İntramüslüker veya ciltaltına injekte edilir.

KULLANILIŞI

Adrenal korteksinin ACTH'ye cevap yeteneği (başka bir deyişle **adrenal rezervi**), plazma veya idrardaki kortikosteroid düzeyini doğal veya sentetik ACTH uygulamasından önce ve sonra ölçmek suretiyle değerlendirilebilir. Bu amaçla yapılan **Thorn testi**nde 25 Ü ACTH veya 250 mg tetrakozaktid i.v. verilir. Plazma kortizol düzeyi injeksiyonda 60 dakika sonra ölçülür. Yirmidört saatlik idrarda 17-hidroksikortikosteroid veya 17-ketojenik steroid miktarında meydana gelen değişme saptanır. Plazma kortizol düzeyinde 10-20 mg/dl değerleri arasında kalan bir miktardaki artma normal kabul edilir. Bu testin ilk tanımlanan şeklinde, injeksiyondan sonra kandaki eozinofil lökosit sayısı 8 saat izlenirdi. Bunların sayısında belirgin bir azalma olur. Sözkonusu test, ACTH'yi 8 saat süre ile 5 Ü/saat hızında i.v. infüzyonla uygulamak suretiyle de yapılabilir.

Tedavi için kullanılış: Tetrakozaktid, kortikosteroidlerin alternatifi olarak onlar yerine belirli indikasyonlarda kullanılmışsa da etkilerinin değişkenliği, zamanla giderek azalması ve öngörülemezliği nedeniyle artık tedavi için kullanılmaz. Bu konuya Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s.1321).

YAN TESİRLERİ

En önemli yan tesiri, **alerjik reaksiyonlar**dır (bak. 7. Baskı 3. Cilt, s. 2477 ve 9.Baskı 2. Cilt s.1322).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. GLUKOKORTİKOİD İLAÇ MÜSTAHZARLARI

1. Deksametazon (D) müstahzarları:

- Dekort Tablet (Deva): 0.5 mg'lık ve 0.75 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu.
- Dekort Ampul (Deva): 8 mg D sodyum fosfat içeren 2 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.
- Dekort Damla (Deva): Ml'de 5 mg ilaç içeren oral damla. 5 ml/şişe.
- Onadron Tablet (İ.E): 0.75 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Onadron Ampul (İ.E): 8 mg D sodyum fosfat içeren 2 ml'lik ampul. 6 Ampul/kutu.
- Oradexon Tablet (Organon): 0.5 mg'lik tablet. 20 Tablet/kutu.
- Oradexon Elixir (Organon): 10 ml'de 0.5 mg D içeren eliksir. 100 ml/şişe.
- Onadron Göz-Kulak Damlası (İ.E): Ml'de 1 mg D sodyum fosfat içeren oftalmik solüsyon 2.5 ml/şişe.
- Diğerleri: Deksamet Şurup ve Ampul (Tlems), Deksalon Tablet (Şanlı).

2. Hidrokortizon müstahzarları:

a) Parenteral kullanılanlar (Türkiyede halen yoktur)

- Hydrocortison 100/250/500/1000 Upjohn (Upjohn, Almanya ve A.B.D.): Kuru toz halinde 100 mg, 250 mg, 500 mg ve 1000 mg eşdeğeri, suda-çözünür hidrokortizon hemisüksinat (hidrojen süksinat) içeren ampuller (+ 1ml/2 ml/ 4 ml ve 8 ml'lik çözücü ampulleri). 1 Ampul (takım)/kutu (i.v. infüzyon için).
- Hydrocortison Hoechst Infusionlösungkonzentrat (Hoechst Marion Roussel, Almanya): 5 mg/1ml'lik ampül (i.v. infüzyon için, % 50 alkol içerir, doku içine injekte edilmez.).

b) H.asetat içeren, lokal kullanılanlar:

- Hipokort (Orva): % 0.5'lik krem ve pomad. 30 g/tüp (ikisi de) (dermatolojik).
- Hipokort Forte (Orva): % 1'lik krem ve pomad. 30 g/tüp (ikisi de) (dermatolojik).
- Ureacort (Orva) : % 0.5'lik krem ve % 0.5'lik yağlı krem (sırasıyla % 5 ve 10 üre içerirler). 30 g/tüp (ikisi de) (dermatolojik).
- Kortos (Embil): 5 mg HA ve 27 mg polidokanol içeren süpozituvar. 24 Süpozituvar/kutu (antihemoroidal).

c) H. butirat içeren, lokal kullanılanlar:

- Locoid (Santa Farma) : % 0.1'lik pomad, krem ve yağlı (lipo) krem. 15 g/tüp ve 30 g/tüp (üçü de) (dermatolojik).

3. Prednizolon asetat müstahzarları:

- Deltacortril (Pfizer): 5 mg'lık tablet. 10, 20 ve 100 Tablet/kutu.
- Prednisolon (Fako): 25 mg'lik ampul. 5 Ampul/kutu ve 25 Ampul/ kutu.
- Neocorten (Şanlı): 5 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu ve 20 Tablet/kutu.
- Codelton (İ.E): 5 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu ve 20 Tablet/kutu.
- Pred Forte (A. İbrahim): % 1'lik göz damlası. 5 ml/şişe.

- Prednol (M. Nevzat): % 0.125'lik krem ve pomad. 30 g/tüp (ikisi de) (dermatolojik).
- Prednol-A (M. Nevzat): % 0.125 P ve % 3 iyodoklorhidroksikin (antibakteriyel) içeren krem ve pomad. 30 g/tüp (ikisi de) (dermatolojik).
- Norsol Forte (Bilim): % 1'lik göz ve kulak damlası. 5 ml/şişe.
- Kortisetin Göz Pomadı (Bilim): Gramında 10 mg prednizolon metasülfabenzoat ve 0.5 mg klorheksidin glukonat (antiseptik) içeren oftalmik pomad. 5 g/tüp.
- Otomisin (Bilim): Ml'de 3 mg prednizolon metasülfobenzoat, 5 mg neomisin sülfat, 22 mg tetrakain hkl (lokal anestezik) ve 0.2 mg benzankonyum klorur (antiseptik) içeren kulak damlası 10 ml/şişe.
- Kortisetin Deri Pomadı (Bilim): Gramında 7.5 mg prednizolon metasülfobenzoat ve 30 mg iyodo-klorhidroksikin içeren deri pomadı. 20 g/tüp.

4. Metilprednizolon (M) müstahzarları:

- Metikort (İ.E.) : 4 mg'lik ve 16 mg'lık tabletler. 20 Tablet/kutu (ikisi de)
- Prednol (M. Nevzat): 4 mg'lık ve 16 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu (ikisi de).
- Urbason Retard (Hoechst Marion Roussel): 8 mg'lık yavaş salıveren draje. 10 Draje/kutu.
- Prednol-L Ampul (M. Nevzat): 20 mg'lık, 40 mg'lık ve 250 mg'lık liyofizile ilaç içeren ampul + çözücü ampul. 1 Ampul (takım)/kutu.
- Depo-Medrol (Eczacıbaşı): 40 mg M asetat içeren 1 ml'lik depo viyal. 1 Viyal/kutu.
- Depo Metikort (İ.E.) : 40 mg/1 ml'lik depo viyal. 1 Viyal/kutu.
- Advantan (Schering) : % 0.1 M aseponat içeren krem, pomad ve yağlı pomad. 15 g/tüp (üçü de) (dermatolojik).

5. Betametazon (B) müstahzarları:

- Betnelan Tablet (GlaxoSmithKline): 0.5 mg B içeren tablet. 30 Tablet/kutu.
- Betnesol Tablet (GlaxoSmithKline): 0.5 mg B sodyum fosfat içeren tablet. 12 Efervesan tablet /kutu.
- Betnesol Ampul (GlaxoSmithKline): 4 mg/1 ml'lik B disodyum fosfat içeren ampul. 1 Ampul/kutu.
- Celestone (Tablet/Eczacıbaşı): 0.5 mg B içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Celestone Chronodose (Eczacıbaşı): Ml'de 3 mg B disodyum fosfat +3 mg B asetat içeren 1 ml'lık ampul. 1 Ampul/kutu (i.m. intraartiküler injeksiyon ve doku içine infiltrasyon için).
- Diprospan Ampul (Eczacıbaşı): 6.43 mg B dipropionat içeren 1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.
- Diprospan Flakon (Eczacıbaşı): 2.63 mg B sodyum fosfat içeren 1 ml'lik viyal. 1 Viyal/kutu.
- Betnovate (GlaxoSmithKline): %0.1 B valerat içeren merhem, krem ve losyon. 15 g/tüp (pomad ve krem) ve 20 ml/şişe (losyon).
- Betnovate-C (GlaxoSmithKline): % 0.1 B valerat ve % 3 kliokinol (antibakteriyel) içeren dermatolojik krem ve merhem. 15 g/tüp (ikisi de).
- Celestoderm-V Krem (Eczacıbaşı): % 0.1 B valerat içeren krem. 15 g/tüp.

6. Triamsinolon asetonid (TA) müstahzarları:

- Kenacort-A İ.M. Retard (Bristol-Myers Squibb): 40 mg/1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.
- Sinakort-A (İ.E.): 40 mg/1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.
- Kenacort-A Pomad (Bristol-Myers Squibb): % 0.1'lik cilt pomadı. 10 g/tüp.
- Kenacort-A Orabase (Bristol-Myers Squibb): Gramında yumuşatıcı sıvağ içinde 1 mg TA içeren ağız macunu. 5 g/tüp.
- Nasacort AQ (Eczacıbaşı): Bir sıkımında 55 µg TA içeren basınçlı aköz aerosol (burun spreyi). 1 tüp (120 sıkımlık/kutu).

7. Flukortolon (F) müstahzarları:

- UltralanTablet (Schering): 5 mg'lık ve 20 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu (ikisi de).
- Ultralan Pomat (Schering). Gramında 2.5 mg F ve v 2.5 mg F kapronat içeren cilt pomadı. 10 g/tüp.
- Ultralan Krem (Schering): Gramında 2.3 mg F pivalat ve 2.5 mg F kapronat içeren cilt kremi. 10 g/tüp.
- Ultraproct Pomat (Schering): Gramında 0.92 mg F pivalat ve 2.5 mg F kapronat ve 5 mg tetrakain içeren anal pomad (hemoroidlilerde anal bölgeye uygulama için). 10 g/tüp.
- Ultraproct Suppozituvar (Schering): Gramında 0.61 mg F pivalat 0.63 mg F kapronat ve 1 mg tetrakain içeren supozituvar. 10 Supozituvar/kutu (hemoroidlilerde rektal uygulama için).
- Ultralan Crinale (Schering): Alkollü çözücü içinde 1 ml'de 100 mg salisilik asid (keratolitik) içeren cilt tentürü.

8. Parametazon asetat müstahzarları:

- Depo-Dilar Ampul (A. İbrahim): 20 mg/2 ml'lik ampul (süspansiyon halinde). 1 Ampul/kutu.

9. Beklometazon dipropionat (BD) müstahzarları:

- Becotide Inhaler, Becloforte Inhaler, Ventide Inhaler, Beclodisks Disk, Beconase Nasal Spray (GlaxoSmithKline): Bak. 52. Konu.
- Beklazon Krem, Pomad, Losyon ve Fort Krem (Bilim): % 0.25'lik krem, pomad ve losyon ve % 0.5'lik krem. 30 g/tüp (krem ve pomad), 15 g/tüp (fort krem), 50 ml/şişe (losyon) (hepsi dermatolojik).
- Diprolene Krem ve Pomad (Schering-Plough): %0.05'lik krem ve merhem. 15 g/tüp (ikisi de).

10. Budesonid müstahzarları:

- Bak. 50. Konu.

11. Flutikazon propionat müstahzarları:

- Cutivate Krem ve Merhem (GlaxoSmithKline): %0.05'lik krem ve % 0.005'lik merhem. 15 g ve 30 g/tüp (ikisi de) (dermatolojik).

İnhalasyonla kullanılan antiastmatik müstahzarları için bak. 50. Konu.

12. Diflukortolon valerat müstahzarları:

- Impetex Krem (Roche): % 0.1 D valerat ve % 1 klorkinaldol (antibakteriyel) içeren krem. 10 g/tüp.
- Travocort (Schering): Gramında 1 mg D valerat ve 10 mg izokonazol nitrat (antifungal) içeren krem. 15 g/tüp.
- Nerisona C Krem ve Pomad (Schering): % 0.1 D valerat ve % 1 klorkinaldol (antibakteriyel) içeren krem ve pomad. 10 g/tüp (ikisi de).

13. Flumetazon pivalat (FP) müstahzarları:

- Locacortene Vioform Krem (Novartis): % 0.02 FP ve % 3 kliokinol (Vioform) (antibakteriyel) içeren krem 15 g/tüp.
- Locasalene (Novartis): % 0.02 FP ve % 3 salisilik asid (keratolitik) içeren pomad. 15 g/tüp.

14. Klobetazon müstahzarları:

- Eumovate Krem ve Merhem (GlaxoSmithKline): %0.05'lik krem ve merhem. 25 g/tüp (ikisi de).

15. Klobetazol propiyonat müstahzarları:

- Dermovate Krem, Merhem ve Saç Losyonu (GlaxoSmithKline): %0.05'lik krem, merhem ve losyon. 25 g/tüp (krem ve merhem) ve 25 ml/şişe (losyon).

16. Flusinolid müstahzarları:

- Lidex Jel (A. İbrahim): % 0.05'lik jel. 15 g/tüp.

17. Halometazon monohidrik (HM) müstahzarları:

- Sicorten Krem ve Pomad (Novartis): % 0.05 oranında mikrokristaller halinde HM içeren krem ve pomad. 10 g/tüp (ikisi de).

18. Halsinonid müstahzarları:

- Betacorton (Orva): % 0.1'lik krem ve % 0.1'lik yağlı krem (sırasıyla % 5 ve 10 üre içerir). 20 g/tüp (ikisi de) (dermatolojik).
- Volog (Bristol-Myers Squibb): % 0.1'lik krem. 15 g/tüp (dermatolojik).

19. Mometazon furoat müstahzarları:

- Elecon Krem, Merhem ve Losyon (Schering): %0.1'lik krem, merhem ve losyon, 15 g/tüp ve 30 ml/şişe (losyon).

II. MİNERALOKORTİKOİD İLAÇ MÜSTAHZARLARI

1. Dezoksikortikosteron asetat müstahzarları:

- Doca (Organon): 10 mg/1 ml'lik ampul 3 Ampul/kutu (üretilmiyor).

2. Fludrokortizon asetat müstahzarları:

- Astonin-HP (Merck, Almanya): 0.1 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu ve 100 Tablet/kutu.

III. KORTİKOTROPİN (ACTH) MÜSTAHZARLARI

1. Tetrakozaktid müstahzarları:

- Synachten (Novartis): 0.25 mg/1 ml'lik ampul. 1 ve 7 Ampul/kutu (üretilmiyor).
- Synacthen-Depot (Novartis): 0.5 mg/1 ml'lik ve 1 mg/1 ml'lik depo ampul. 1 ve 7 Ampul/kutu.

IV. DİĞER İLAÇ MÜSTAHZARLARI

1. Aminoglutetimid müstahzarları:

- Orimeten (Novartis, Almanya): 250 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu ve 100 Tablet/kutu.

2. Metirapon müstahzarları:

- Metopiron (Novartis, Almanya): 0.25 mg'lık kapsül. 20 Kapsül/kutu ve 200 Kapsül/kutu.

3. Spironolakton müstahzarları:

- Bak: 48. Konunun sonu.

79. Konu

TİROİD İLAÇLARI:

TİROİD HORMONLARI, ANTİTİROİD İLAÇLAR, TİROTROPİN VE TİROTROPİN SALIVERİCİ HORMON

S. Oğuz Kayaalp ve Alper Gürlek

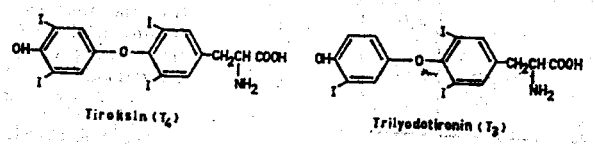
Giriş • I. Tiroid Hormonları • İyod Dengesi ve Tiroid Hormonlarının Biyosentezi • Kanda Bulunuşları ve Eliminasyonları • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Tiroid Fonksiyon Bozuklukları • Hipotiroidizm • Tirotoksikoz, • Tiroid Hormon Preparatları • Yan tesirleri • Kontrindikasyonları • Kullanılış • II. Antitiroid İlaçlar • 1. Tiyoüre Türevleri • İlaçlar ve Farmakokinetik Özellikleri • 2. İyodür • 3. Radyoaktif İyod • 4. İyodür Girişini İnhibe Eden İlaçlar • Hipertiroidizmin Tedavisi • III. Tirotropin • IV. Tirotropin Salıverici Hormon (TRH) • Müstahzar Örnekleri •

I. Tiroid Hormonları

Tiroid bezi, boyunda krikoid kıkırdak ve trakeanın önünde yerleşmiş olup ağırlığı erişkinde 15-20 g kadardır. Fonksiyonel birimleri, içi kolloid ile dolu olan 15-500 μm çapındaki küresel **foliküllerdir.** Folikülün çeperi tek sıralı folikül hücrelerinden oluşur. Bu hücrelerin hemen yakınında seyrek olarak serpiştirilmiş ve kalsitonun salgılayan **parafoliküler hücreler** bulunur. Folikül hücreleri yapı ve nitelikleri bakımından birbirine benzeyen, aralarında sadece kantitatif fark bulunan iki hormon salgılar.* Bunlar **triyodotironin** (T_3) ve **tiroksin** (T_4, tetraiyodotironin)'dir. T_3'ün gravimetrik etki gücü T_4'ünkinden daha fazladır; bu nedenle daha ufak miktarı ile daha fazla miktardaki T_4'e eşit etkinlik gösterir. Aralarında efikasite (etki maksimumu) bakımından fark yoktur. Bezi oluşturan foliküllerin tek katlı epitel hücreleri, adı geçen hormonları büyük moleküllü bir glikoprotein olan tiroglobulin şeklinde sentez ederler. Bu madde **herbiri yaklaşık 2500 aminoasid rezidüsü içeren, 330 kilodalton'luk iki altbirim**den oluşan büyük bir proteindir; yapıca benzeri olan asetilkolinesteraz gibi bir serin proteazdır. Tiroglobulin sentezi, hücrenin ribozomlarında olur ve sentez edilen tiroglobulin sitoplazmadan vezikül-ler içindeki kolloide **parsiyel ekzositoz olayı** ile transfer edilir ve onun içinde depo edilir. Kolloid esas olarak tiroglobulinden oluşan koyu kıvamlı bir jeldir. Sözü edilen depo, fizyolojik koşullarda yaklaşık 100 günlük gereksinime yetecek hormon içerir. Kolloid içindeki tiroglobulin tiroidin total ağırlığının yaklaşık %75'ini oluşturur. Sistemik dolaşıma tiroid hormonlarının salgılanabilmesi için, folikül hücreleri apikal (lumene bakan) yüzlerinden endositoz olayı ile kolloid taneciklerini içlerine alırlar ve orada proteolizle tiroglobulinden T_3 ve T_4'ü serbest hale getirirler; sonra bu hormonları muhtemelen pasif difüzyonla bazal yüzlerinden perifoliküler kapillerler içine salgılarlar (Şekil 79.1). Tiroid bezi, hormonlarını büyük ölçüde ve uzun süre depo eden tek endokrin bezdir.

Bu iki hormonun ana yapısını oluşturan tironin'dir; bu yapının, teorik olarak iki molekül tirozin amino asidinden birinin alifatik zincirini kaybedip diğeri ile oksijen köprüsü oluşturmak suretiyle birleşmesi sonucu meydana geldiği kabul edilir. Tirozin, amino asidler içinde iyoda karşı belirgin afinitesi olan tek amino asiddir. Bir protein iyodlandığı zaman iyod atomu onun tirozil rezidülerine bağlanır (iyodlanma, "iodination") ve sonuçta proteinin peptid zinciri içindeki tirozil rezidüleri monoiyodotirozil (MİT) veya diiyodotirozil (DİT)'e dönüşürler. T_4, tiroglobulin molekülü içinde iki diiyodotirozil residüsünün, T_3 ise bir diiyodotirozil rezidüsü ile bir monoiyodotirozil residüzünün kenetlenmesi sonucu oluşur.

Tersiyer yapısı bakımından bir globüler protein olan tiroglobulin'in toplam yaklaşık 110 tirozin rezidüzünden sadece yüzeye yakın olanları iyodlanır; diğerleri iyodlanmaz. Diyette yeterli iyod alınan coğrafi bölgelerde tiroglobulin molekülünde yaklaşık 7 MİT ve 5 DİT bulunur; ilave olarak ikişer molekül DİT'in kenetlenmesi ile oluşmuş ortalama 2 molekül T_4 vardır. T_3 molekülü ise her tiroglobulin molekülünde bulunmaz; ortalama



* Tiroid bezinin parafoliküler hücreleri fonksiyonları yönünden folikül hücrelerinin salgıladığı hormonlara hiç benzemeyen bir hormon olan kalsitonin salgılar. Bu hormon, kalsiyum metabolizmasını etkilediği için paratiroid hormonu ile birlikte 80. Konuda sunulmuştur.

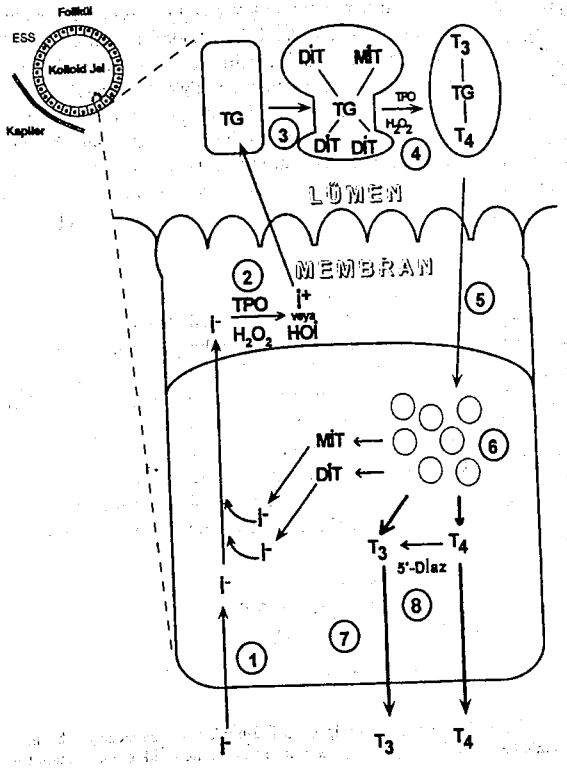
her üç molekülden birinde bir tane bulunur. Tiroksin'in ağırlığının %65'ini, triiyodotironin'inkinin %60'ını iyod oluşturur.

İyod Dengesi ve Tiroid Hormonlarının Biyosentezi

İyod dengesi: Tiroid bezi vücuttaki iyod dengesi ile yakın bir ilişki içinde fonksiyon yapar. Vücuda iyod girişi yere ve zamana göre büyük değişiklikler gösterdiği halde dolaşımdan tiroidin çektiği ve oraya hormon şeklinde salıverdiği iyod miktarı oldukça sabittir. Diyet içinde alınan iyodun başlıca kaynakları su ve besinler içinde doğal olarak bulunan ve onlara topraktan geçen iyod ve iyodürlerdir.

Günlük minimum iyodür gereksinimi yaklaşık 75 µg'dır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiye ettiği 100.000 kısım sodyum iyodür +1 kısım potasyum iyodür veya potasyum iyodat içeren **iyotlu tuz** günde 10 g alınırsa bu miktarın iki katını (150 µg/gün) karşılar. Bazı ülkelerde yemek tuzundan başka ekmek de iyodca zenginleştirilmiştir. Bu uygulamaların yapıldığı ve beslenmenin miktar ve çeşit bakımından yeterli olduğu gelişmiş ülkelerde günlük iyod alımı 500 µg dolayındadır. Ayrıca, iyotlu antiseptikler (cilde povidon iyod veya tentürdiyod sürülmesi gibi), iyodürlü ekspektoranlar, lipiodol ve benzeri birçok radyo-opak ilaç, amiodaron ve diğer bazı iyodlanmış ilaçlar şeklinde de iyod alımı olabilir.

İyodürler mide-barsak kanalından tamamiyle absorbe edilirler ve vücudun **ekstraselüler iyodür havuzun**a girerler. Bu havuzda toplam 250 µg kadar iyodür bulunur; buna karşılık tiroid içindeki miktar (**tiroid havuzu**) 8000 µg kadar iyod içerir. Diyetle alınana ilave olarak, periferik dokularda tiroid hormonlarının deiyodinasyonu sonucu günde 60 µg kadar iyodür oluşur, bunun 48 µg'ı ekstraselüler havuza katılır; karaciğerde oluşanın 12 µg'ı ise aşağıda değinildiği gibi safra ile atılır. Tiroid bezinden inorganik iyodür şeklinde sızmak suretiyle günde yaklaşık 60 µg kadar iyodür ekstraselüler havuza katılır. Ekstraselüler havuzdan iyodürün kaybı başlıca, böbreklerden idrah ve tiroide uptake suretiyle olur. Tiroid'in uptake yaptığı iyodür fizyolojik koşullarda oldukça sabit olup günde 120 µg kadardır. Ekstraselüler havuza diyetten veya endojen kaynaklardan katılan iyodürün kalan kısmı böbreklerden glomerüler filtrasyon suretiyle idrah edilir; glomerüler filtrat içindeki iyodürün bir kısmı tübüler reabsorpsiyona uğrar. Renal iyodür klerensi



Şekil 79.1. Tiroid folikül hücresi içinde ve folikolü dolduran jelde hormon biyosentezinin basamakları ve salgılanma (sol üst köşede bir folikülün yapısı gösterilmiştir).

1. Folikül hücresinin iyodür uptake'i. 2. İyoda dönüşüm. 3. Tiroglobulin (TG) molekülünde iyodun organikleşmesi (MİT ve DİT gibi iyodotirozinlerin oluşumu) 4. MİT ve DİT'in TG içinde kenetlenmesi sonucu T_3 ve T_4 oluşumu. 5. Kolloidin (TG'nin) rezorpsiyonu. 6. TG'nin folikül hücresi içinde endopeptidazlar ile proteolizi sonucu T_3, T_4, MİT ve DİT açığa çıkması. 7. T_3 ve T_4 salgılanması. 8. T_4'den tiroid folikül hücresi içinde, 5'-deiyodinaz (5'-Dİaz) tarafından kısmen T_3 oluşturulması.

Açıklamalar: DİT: diiyodotirozin, HİO: hipolyodöz asid, MİT: monoiyodotirozin, TG: tiroglobulin, TPO: tiroid peroksidazı, ESS: ekstraselüler sıvı. Propiltiourasil ve metimazol, 2,3,4 ve 8 numaralı olayları inhibe eder.

30-40 ml/dak kadardır ve itrah hızı serum iyodür düzeyinden büyük ölçüde bağımsız görünmektedir. Böbrekten itrah edilen günlük iyodür miktarı, diyetle günlük alıma yaklaşık olarak eşittir. Karaciğer hücrelerinde deiyodinasyon sonucu oluşan iyodürün 12 µg kadarı safra içinde barsaklara itrah edilir ve feçesle dışarı atılır. Diyetle az iyodür alındığında tiroidin payının, diyetle alınan miktara oranı (**tiroidin fraksiyonel uptake'i**) artar; diyetle alım arttığında ise bu oran azalır. Sözkonusu oran radyoaktif iyodür uptake (RİÜ) testi ile belirlenebilir. Vücuttaki en büyük iyod havuzunu içeren (8000 µg) tiroid bezinde, iyod esas olarak tiroglobulin şeklinde yani organik iyod olarak bulunur. Bu havuzun turnover'i oldukça yavaştır; çünkü tiroid bezi günde, bu havuzdaki miktarın yaklaşık %1'ine uyan 100-120 µg iyodu T_4 ve T_3 şeklinde dolaşıma salgılar. Büyük kısmı dolaşan kan içinde ve az bir kısmı dokularda, tiroid hormonları şeklinde bulunan **hormonal iyod havuzun**da 600 µg kadar iyod bulunur.

Hormon biyosentezi: Tiroidin folikül hücreleri içinde hormon biyosentezi, aşağıdaki basamaklar üzerinden olur:

1) Plazmadan iyodür iyonlarının hücre içine alınması (uptake) ve **konsantre edilmesi:** İyodürlerin folikül hücresi içine girişi aktif transport şeklinde olur ve sonuçta bu iyonlar hücre içinde konsantre edilirler. Bu olaya iyod uptake'i adı verilir. Follikül hücresine girer girmez iyodür tiroglobulinle birleşir, böylece organik iyoda dönüşür; kalan kısmı hücreden sızarak ekstraselüler sıvıya döner Giriş ve çıkış dengeye eriştiğinde, plazmadaki ve tiroid hücresi içindeki inorganik iyodür arasında bir **konsantrasyon gradiyenti** olur (T:P oranı); organikleşmiş iyod bu gradiyente direkt bir katkıda bulunmaz ve organikleşme, aksine, gradiyenti azaltıcı yönde çalışır. Organikleşme ilaçla bloke edilirse iyodürün hücre içinde, plazmaya göre 500 kez kadar konsantre edilebildiği bulunmuştur. Patolojik olarak hücrede iyodun organikleşmesinin bozulduğu olgularda, eğer perklorat'la uptake bloke edilirse hücreden dışarıya büyük ölçüde iyodür deşarjı olur. Bu olay önceden radyoaktif iyod verilerek yapılan perklorat deşarj testinin esasını teşkil eder. Tiyosyanat da iyodür deşarjını artırır.

Tiroidin iyodür uptake'i başlıca iki mekanizma ile düzenlenir: (i) **Ekstrinsik mekanizma:** Tirotropin (TSH) iyodür uptake'ini stimüle eder, hipofizektomi ise inhibe eder. (ii) **İntrinsik mekanizma:** Tiroid folikül hücresi içindeki iyod ve iyodür miktarı azaldığında iyodür uptake'i hızlanır; bu miktar arttığında ise hız düşer. İyod uptake'indeki değişme hücrede iyodürün organikleşme hızını değiştirir. Bu olay da **tiroid hormonu sentezinin otoregülasyonu**na katkıda bulunur. Şöyle ki deney hayvanlarına veya insana kısa sürede giderek artan miktarlarda iyodür verilirse, plazma iyodür düzeyi progresif bir şekilde artar. Öte yandan, tiroid bezine girip orada organikleşen iyodür miktarı devamlı bir yükselme değil, **bifazik değişme** gösterir. Başlangıçta, tiroidde organikleşen iyodür miktarı artar, fakat belirli bir maksimum plazma iyodür düzeyinden sonra tiroide girip orada organikleşen iyod miktarı ve tiroksin sentezi azalır ve hormon sentez hızı düşer. Artan iyodür dozuna karşılık tiroidde iyodun organikleşmesinin azalmasına ve tiroksin sentezi olayının veriminin düşmesine **Wolff-Chaikoff bloku veya tesiri** denilir. Böylece tiroid akut olarak verilen fazla iyodu reddeder ve aşırı hormon sentezi önlenir. Bu blokun deney hayvanında meydana geldiği kritik serum iyodür konsantrasyonu 15-20 µg/dl'dir. Blok kısa süreli (birkaç gün) olur ve iyodür sürekli verilirse iyodürün inhibitör etkisine adaptasyon gelişir; birkaç gün sonra sentez, **inhibisyondan kurtulur** (escape). Kurtulmanın, sürekli iyodür verildiğinde iyodür uptake'inin azalmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. İnsanda bu bloğu tetikleyen tavan iyodür konsantrasyonu daha yüksek gözükmektedir. Bu nedenle, iyod alımındaki artma çok fazla değilse, insanda normal tiroid bezinde bu blok oluşmaz. Sözkonusu blokun, tiroid hücresinde iyodür konsantrasyonu arttığı zaman, organikleşmede işe yarayan **oksidlenmiş reaktif iyod formu**nun iyodürle kompleks yapıp tirozini iyodlamada işe yaramayan bir iyod formuna dönüşmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. İnsanda **Wolff-Chaikoff bloğuna duyarlık bazı durumlarda artar** ve blok kolayca meydana gelir. Bu durumlar şunlardır: a) tiroid hücresinde iyod tuzaklanmasının arttığı Graves-Basedow hastalığı, TSH ile stimülasyon veya iyod organikleşmesinin bozulması, b) propiltiyourasil ve benzeri ilaçlarla tedavi sırasında olduğu gibi hücrede iyodun organikleşmesinin bozulması ve c) Hashimoto hastalığı. Bu durumlarda iyodürler uzun süre verilirlerse guvatr ve hipotiroidizm oluşabilir.

Diyetle yetersiz miktarda iyodür alındığı zaman yukardakinin aksi olur; şöyle ki TSH'den bağımsız (intrinsik) bir mekanizma ile, tiroidin günlük alımı içindeki payı (franksiyonel uptake) artırılır ve hormon sentezi hiç olmazsa bir süre normal düzeyde sürdürülür.

Fazla iyodür alımının, Wolff-Chaikoff blokundan ayrı olan ve folikül hücrelerinde sentezin yanında, hormon salgılanması olayının da doğrudan doğruya inhibe edilmesi şeklinde **ikinci bir inhibitör etkisi** vardır. Bu etki iyodür tuzları ilaç olarak alınmaya başlandığında hemen başlar ve ilaç kesildiğinde kaybolur. Sözkonusu etki hipertiroidizm halinde belirginleşir. Salgılanma üzerindeki bu direkt etki hemen başladığı halde, fazla iyodür alımının Wolff-Chaikoff bloku şeklinde hormon salgılanması üzerinde yaptığı indirekt inhibitör etki, depolanmış ti-

roglobulinden bir süre daha normal düzeyde hormon salıverilmesi nedeniyle haftalarca sonra ortaya çıkar.

Normal bir insanda normal bir diyetle beslenme halinde plazmada iyodür konsantrasyonu 0.2-0.4 μg/dl'dir.

2) İyodürün iyoda dönüşümü ve organikleşmesi (organifikasyon veya iyodinasyon): İyodür iyonları hücre içinde H_2O_2 varlığında tiroid peroksidazı (TPO) yardımıyla atomik iyoda oksidlenir. Bu olay için ortamda bulunması gereken hidrojen peroksid, NADPH'ye bağımlı-sitokrom C redüktaz tarafından oluşturulur. İyodürden oluşan atomik iyod türü, **iyodinium** (I^+) şeklinde reaktif durumdadır ve enzim ile kompleks yapmıştır (TPO-I^+). Bu şekildeki iyod kolayca tirozil rezidülerine bağlanır ve onları **iyodotirozil rezidüleri (MİT ve DİT)** haline getirir. İyodun oksidlenmesi ile oluşan diğer bir ara ürün hipoiyodöz asiddir. Reaktif iyodun, tirozil rezidülerine bağlanmasında tirozin iyodinaz adlı bir enzimin rol oynadığı ileri sürülmüşse de bunun gerekliliğine inanılmamaktadır. İyodürü reaktif iyoda dönüştüren tiroid peroksidazı enzimi folikül hücrelerinin apikal membranında yerleşmiştir ve tiroglobulinin iyodlanması bu membran bölümünde olur.

İyodürün tiroid peroksidazı tarafından oksidlenmesi, tiyoüre ve imidazol türevi antitiroid ilaçlarla (propiltiourasil gibi) inhibe edilir. TSH bu olayı pek etkilemez; fakat iyodun organikleşmesini hızlandırır.

3) İyodotirozinlerin kenetlenmesi: Tiroglobulin molekülü içinde oluşan MİT ve DİT'in ne şekilde kenetlenerek T_3 ve T_4 haline geçtiklerinin mekanizması tam olarak bilinmez. En fazla tutulan görüşe göre kenetlenme intramoleküler olur; şöyle ki iyodotirozinler daha **tiroglobulin** molekülü içinde iken tiroid peroksidazı tarafından reaktif şekle dönüştürülürler ve böylece tiroglobulin'in tersiyer yapısı içinde yanyana gelmiş iki DİT birleşerek bir T_4 molekülü oluşturulur; aynı şekilde bir MİT ile bir DİT birleştirilerek bir T_3 molekülü oluşturulur. Diğer bir görüşe göre, kenetlenme intermoleküler biçimde olur; şöyle ki DİT tiroglobulinden ayrılarak sitoplazmada tirozin transaminaz ve tiroid peroksidazı tarafından reaktif duruma getirilir ve sonra diğer bir tiroglobulin molekülü içindeki bir DİT veya MİT ile birleşir. Görüldüğü gibi tiroid peroksidazı hem önceki basamakta olduğu gibi, iyodotirozinlerin oluşmasında ve hem de onlardan iyodotironinlerin (tiroid hormonlarının) oluşmasında önemli rol oynar.

Tiroid bezinde, iyodotirozinlerin kenetlenmesi düzeyinde etkinlik gösteren **otoregülasyon mekanizması** da vardır. İyodür alımının yetersiz olduğu durumlarda, tiroglobulin molekülü içinde MİT ve daha fazla derecede olmak üzere DİT rezidülerinin sayısı azalır ve MİT/DİT oranı artar. Bu durumda tiroid, toplam miktarı azalmış, fakat, T_3'ten zengin bir hormon karışımı salgılar. T_3'ün biyolojik etkinliği, T_4'e göre daha fazla olduğu için total hormon etkinliğindeki azalma telafi edilmiş olur.

Bundan önceki basamağı yani tirozin'in iyodlanmasını inhibe eden ilaçlar, aynı şekilde tiroid peroksidazı tarafından yapılan iyodotirozinlerin kenetlenmesi olayını da inhibe ederler.

Hormon salgılanması: Tiroglobulin molekülü içinde sentez edilen tiroid hormonları bu büyük molekül içinde, folikül hücrelerinden folikülleri dolduran **kolloid (jel) içine** geçerek depolanırlar. Daha önce belirtildiği gibi depolanan hormonun salıverilmesi için, tiroglobulin moleküllerinin kolloidden tekrar folikül hücresine dönmesi ve orada proteolitik parçalanma sonucu tiroksin ve triiyodotironin'in serbest hâle geçmesi gerekir. Tiroglobulin, kolloid tanecikleri şeklinde endositoz olayı ile folikül hücrelerinin apikal yüzünden sitoplazma içine alınır. Orada lizozomlar içindeki proteazlar tarafından hidroliz edilen tiroglobulin'den T_4 ve daha az miktarda T_3 salıverilir. Bu hormonlar hücrenin bazal yüzünden perifoliküler kapiler içine pasif difüzyonla salgılanırlar. Hücre içinde proteoliz sırasında tiroglobulinden iyodotirozinler de salıverilir ve bunlardan iyodotirozin deiyodinazlar tarafından iyod koparılır ve iyodüre dönüştürülür. Bu şekilde oluşan iyodür kısmen aynı yerde tiroglobulin'in iyodlanması için kullanılır, fakat kalan kısmı hücreden dışarı sızarak dolaşıma karışır. Tiroid hormonlarının kana salıverilmesi, TSH tarafından kontrol edilir. Tiroglobulin'in az bir kısmının hücreden dışarı atıldığı ve lenf damarları yoluyla kana karıştığı sanılmaktadır. Günde ortalama 100 μg tiroksin ve 50 μg tiriiyodotironin salıverildiği bulunmuştur. Salıverilen tiroksin'in bir kısmı plazma ve dokularda molekül başına bir iyod kaybederek triiyodotironin'e dönüşür. T_3'ün yaklaşık yarısı bu şekilde oluşur.

Tiroid hormon salgılanmasının deneysel koşullarda katekolaminler (adrenalin, noradrenalin ve dopamin) tarafından artırıldığı bulunmuştur. Tiroid bezindeki arteriyollerin ve folikül hücrelerinin etrafında noradrenerjik ve VİPerjik sinirlerin varlığı gösterilmiştir. VİP de tiroid hormon salgılanmasını artırır. İnsanda katekolamin injeksiyonu veya feokromositoma, tiroid fonksiyonunu belirgin bir şekilde etkilemez. ACTH ve glukokortikoidler farmakolojik dozlarda TSH salgılanmasını inhibe ederek iyod uptake'ini, tiroidden hormon salgılanmasını ve plazma düzeyini azaltırlar. Öte yandan Addison hastalığında plazma TSH düzeyinde yükselme ve hipotiroidizm durumu gelişebilir.

Gebelik sırasında, tiroid hipertrofiye uğrar ve hormon salgısı artar; T_3 ve T_4 düzeyi ilk trimestrede iki katına kadar çıkar. Bu durum, hCG (insan koryonik gonadotropini) tarafından tiroidin stimüle edilmesine bağlı-

dır. Plazmada bağlı fraksiyon yanında, serbest fraksiyon da artar. Bağlı fraksiyondaki artma kısmen, plazma TBG düzeyinin aşırı salgılanan estrojenler tarafından artırılmasına bağlıdır. İkinci ve üçüncü trimestrelerde hormon düzeyi, gebelik öncesi değerlere düşer.

Biyosentezin TSH tarafından kontrolu: Ön hipofizin tirotrof hücreleri tarafından **pulsatil bir şekilde** salgılanan TSH hormonu, tiroidde kendine özgü reseptörler aracılığı ile adenilil siklazı stimüle ederek hormon biyosentezini ve salgılanmasını artırır. TSH'nin tiroidde etkilediği olaylar biyosentez bölümünde belirtilmiştir. Tiroid folikül hücreleri bir otoregülasyon mekanizması ile TSH'ye duyarlıklarını ayarlayabilirler. Bunun, hücrenin iyod içeriği arttığında ortaya çıkan bir organik iyodlu ara ürünün, TSH reseptör stimülasyonunun membran adenilil siklaz aktivitesinde yaptığı artmayı inhibe etmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. Sözkonusu otoregülasyon mekanizması nedeniyle, aynı miktar TSH'nin yeterli süre injeksiyonu, diyette fazla iyodür alan deney hayvanlarında, yetersiz iyodür alanlardakine göre çok daha hafif guvatr yapar.

Fazla miktarda tiroid hormonu salgılanırsa ön hipofizden TSH salgılanması bir negatif feedback mekanizma ile frenlenir. Buna daha önce 76. Konuda değinilmiştir. Ön hipofizdeki tirotrof hücrelerde ve beyindeki nöronlarda T_4 spesifik bir deiyodinaz (tip II 5'-deiyodinaz) enziminin yardımıyla hızlı bir şekilde T_3'e dönüşür; fizyolojik koşullarda bu hücrelerin tiroid hormonları tarafından etkilenmesi (TSH salıverilmesinin inhibisyonu), T_3 tarafından yapılır. T_4 dönüşmeden de TSH salgılanmasını inhibe edebilir; fakat T_3'e göre 10 kez daha yüksek dozda verilmesi gerekir. Ön hipofiz hücrelerindeki T_3 konsantrasyonu ile plazmanın T_3 konsantrasyonu arasında yakın bir ilişki yoktur; başka bir deyişle serum T_3 düzeyini ölçerek sözkonusu kritik hücrelerdeki T_3 düzeyi öngörülemüz. Fakat T_4 ile yerine koyma tedavisi gören hipotiroidizmli hastalarda tiroid hormonları tarafından TSH salgılanmasının inhibisyonunun, serum T_4 düzeyi ile yakın bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Öte yandan beyin ve hipofiz dışında kalan diğer hedef dokuların fizyolojik cevapları, serumdaki T_4 düzeyinden ziyade T_3 düzeyi ile paralellik gösterir; hastalarda tiroid hormon etkinliğinin klinik göstergeleri de serum T_3 konsantrasyonu ile yakın korelasyon gösterir. Tiroid bezi dışında T_4'ün T_3'e dönüşümü hedef hücre içinde 5'-deiyodinaz enzimi tarafından yapılır.

Ön hipofizden TSH salgılanması, tiroid hormonlarından başka, TRH tarafından da kontrol edilir. Hipotalamustan salgılanan ve portal vasküler sistem aracılığı ile ön hipofize gelen bu hormon hipofizin tirotrof hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek TSH ve ayrıca prolaktin salgılanmasını artırır, bu olaya fosfoinozitid hidrolizinin artırılması sonucu hücrede oluşan DAG ve $İP_3$ (bak. s. 76. Konu) aracılık eder. Tiroid hormonları, tirotrof hücrelerin TRH'ya duyarlığını azaltarak TSH salgısının negatif feedback inhibisyonunu sağlarlar; ayrıca TRH salgılanması düzeyinde bir etkilerinin olması tartışmalı bir konudur. TRH salgılanması pulsatil şekilde olur. Hipotalamik hormonlardan somatostatin ve dopamin, hipofizden TSH salgılanmasını tonik inhibitör etki altında tutarlar; bu nedenle antidopaminerjik ilaçlar (haloperidol gibi) TSH salgılanmasını artırırlar. Suprafizyolojik dozda glukokortikoid ilaç verilmesi, TSH salgılanmasını kısmen inhibe eder.

Kanda Bulunuşları ve Eliminasyonları

T_3 ve T_4 plazmada %99'dan fazla bir oranda bağlanmış durumda bulunur. İlkinin serbest fraksiyonu % 0.3 oranında, ikincininki ise % 0.02 oranındadır. Hormonal etkinlik gösteren kısım serbest fraksiyondur. T_3 diğer hormona oranla daha fazla serbest durumda olduğu için daha fazla etkinlik gösterir; fakat öte yandan daha çabuk parçalanır. Bu hormonlar proteinlere reversibl bir şekilde bağlanırlar. Plazmadaki T_4 konsantrasyonu normal durumda 4-11 μg/dl (ortalama 8 μg/dl veya 100 nM*) kadardır; T_3 konsantrasyonu ise 80-180 ng/dl, ortalama 1.8 nM kadardır. O halde plazmada T_4, T_3'e göre çok daha fazla miktarda bulunur.

Bu hormonların büyük bir kısmının plazmada bağlandığı protein, **tiroksin bağlayıcı globülin (TBG)** denilen globulin türüdür. Bu globulin'in miktarı az (yaklaşık 2 mg/dl), fakat hormona karşı afinitesi çok fazladır. Molekül ağırlığı 5 kilodalton olan karaciğer kaynaklı bir glikoproteindir. Plazmadaki tiroid hormonlarının yaklaşık %70'ini bu protein bağlar. T_3'ün yaklaşık %20'si **tiroksin bağlayıcı prealbümin** denilen diğer bir protein türüne bağlıdır. Triiyotironin bu proteine hemen hemen hiç bağlanmaz. T4'ün %10'u ve T_3'ün %30'u **plazma albüminine** bağlanır. Son iki protein türüne karşı hormonların afinitesi TBG'ye karşı olduğundan çok daha düşüktür. T_3 ve T_4'ün afiniteleri arasında da fark vardır. Her üç protein türüne karşı da T_4 daha fazla afinite gösterir, daha sıkı bağlanır. Bu nedenle T4'ün metabolik klerensi ve eliminasyon hızı, T_3'ünkine göre çok daha düşüktür. Nadir olarak görülen bir durum olan, genetik defekte bağlı kısmi veya tam TBG eksikliğinde, plazma total tiroid hormonu düzeyi düşüktür; fakat genel metabolik durum normaldir.

Serumda proteinlere bağlı tiroid hormonlarının bir göstergesi olarak eskiden **proteine bağlı iyod (PBİ)** değeri kabul edilirdi. Bu değer plazmadaki tiroid hormonlarının (özellikle tiroksinin) miktarı yanında doğal iyodoproteinlerin miktarını da gösterir. Doğal iyodoproteinler

* nM: nanomolar, μM (mikromolar)'ın binde biri.

iyodun kovalent bağla bağlandığı özel proteinler olup tiroidit, guvatr ve tiroid kanseri gibi durumlarda plazmada belirirler. Dışardan iyodlu ilaçlar alındığında PBİ değeri artar. Bu değer, yukarıda belirtilen niteliği nedeniyle serumdaki tiroid hormonu düzeyinin yanıltıcı bir göstergesi olabilir. Tiroidin hiperfonksiyonu ve hiperplazisi halinde PBİ değeri yükselir. **Tiroid fonksiyonunun göstergesi olarak** günümüzde serum total T_4 ve T_3 düzeyi, T_3-rezin uptake değeri ve duruma göre **TSH konsantrasyonu** ölçülür.

Gebelerde, TBG düzeyi, artan estrojen düzeyi nedeniyle, yaklaşık iki kez yükselir. Oral kontraseptif ilaç kullananlarda da benzer şekilde yükselme olur. Fakat serbest fraksiyonun oranı azaldığı için vücutta tiroid hormon etkinliği artmaz. Androjenler, PBİ üzerinde estrojenlerinkine göre aksi yönde etki yaparlar. TBG düzeyinde meydana gelen değişikliklerin yanılmaya yol açmasını önlemek için, serum total T_3 veya T_4 düzeyi ile birlikte, **TBG'nin doygunluğunun derecesini gösteren "T_3-rezin uptake" (kısaca T_3 uptake)** ölçümünün de yapılması tavsiye edilir.

T_3 ve T_4 karaciğerde iyodlarını kısmen kaybetme (deiyodinasyon), oksidatif deaminasyon ve konjügasyon suretiyle biyotransformasyona uğrarlar. **Deiyodinasyon, tip I ve tip II iyodotironin 5'-deiyodinazlar ve iyodotironin 5-deiyodinaz (tip III deiyodinaz)** tarafından yapılır. Tip I enzim selenyumlu bir proteindir. T_4'ün hem iç ve hem de dış (fenolik) halkasındaki iyodu koparır, onu kısmen T_3'e dönüştürür ve propiltiyourasille inhibe edilir; tiroid, karaciğer ve böbrekte bulunur. Bu tip enzim hipertiroidizm durumlarında indüklenir, hipotiroidizm halinde, ise sentezi azaltılır. Tip II sadece dış halkadaki iyodu koparır ve onu T_3'e dönüştürür; beyin, hipofiz ve sıçanda kahverengi (termojenik) yağ dokusunda bulunur. Vücutta tip I enzimle oluşan T_3'ün %20'den azı, tiroid içinde, geri kalanı ise başta karaciğer olmak üzere diğer dokularda meydana gelir. Kanda dolaşan T_3'ün %80'i T_4'ün tiroid dışında T_3'e dönüşmesi sonucu oluşan hormondur. Tip III enzim, T_4'ün iç halkasındaki iyod atomunu koparır ve T_4'ü, **ters (reverse) T_3 (rT_3)**'e dönüştürür. rT_3 pratik olarak inaktif bir metabolittir. Tip III enzim cilt, plasenta ve beyinde bulunur. Salgılanan T_4'ün 1/3'ünden fazlası rT_3'e dönüştürülür ve bu olay hemen hemen tümüyle tiroid dışında olur. Ayrıca, T_3 ve rT_3, deiyodinazlar tarafından 3, 3'-diiyodotironin'e dönüştürür. Tiroid hormonlarının diğer bir metabolik yolağını oluşturan oksidatif deaminasyon (karboksilasyon) sonucu, T_4 ve T_3'ten sırasıyla **tetraiyodotiroasetik asid (TETRAC) ve triiyodotiroasetik asid (TRIAC)** meydana gelir; bunlar zayıf da olsa hormonal etkinlik gösterirler. Tiroid hormonlarının deiyodinasyon ve deaminasyon ürünleri fenolik hidroksil grubu üzerinden glükuronik asid veya sülfatla konjüge edilirler. Glükuronat konjügatları karaciğerden safra içinde ve sülfat konjügatları böbrekten idrar içinde atılır. T_4'ün vücuttaki yarılanma ömrü oldukça uzundur (7 gün). Bu süre hipotirodizm halinde uzar (9–10 gün); hipertiroidizm halinde ise kısalır (3–4 gün). T_3'ün eliminasyonu daha hızlıdır; yarılanma ömrü yaklaşık 1 gün kadardır. Bu iki hormonun vücutta dağıldığı hacimler de farklıdır. T_4 esas olarak plazmada bulunur. T_3 ise daha çok dokularda (özellikle çizgili kaslar ve böbreklerde) toplanır ve dağılım hacmi T_4'ünkinden daha geniştir. T_3 bezden salgılandıktan veya dışardan ilaç olarak verildikten sonra dolaşımdan T_4'e oranla beş kez daha hızlı bir şekilde ekstraselüler sıvıya geçer.

İnsanda aşırı miktarda tiroid hormonu verilmesi tip I 5'-deiyodinaz I aktivitesini artırır, hormon eksikliğinde ise aktivite azalır. Hormon düzeyindeki artma, tip II 5'-deiyodinaz etkinliğinde ters yönde değişme yapar. Fazla iyod içeren iki ilaç, amiodaron (antiaritmik) ve iyopanoik asid (radyokontrast ilaç) 5'-deiyodinaz'ın iki şeklini de inhibe ederler, TSH düzeyini yükseltirler ve tiroid fonksiyon testlerini bozarlar. Glukokortikoidler, beta-blokörler ve propiltiourasil tip I enzimi inhibe eder.

FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Tiroid hormonları, vücutta bütün hücrelerin gelişmesi ve normal çalışması için gerekli temel biyolojik olaylar üzerinde direkt veya indirekt olarak etkilidirler. Hücrelerde çeşitli metabolik olayların normal düzeyde meydana gelmeleri bu hormonlara bağlıdır. İndirekt etkilerinin önemli bir bölümü diğer hormonların salgılanma ve yıkılma hızlarını ve ayrıca hedef hücrelerin hormonlara duyarlığını düzenlemek suretiyle oluşturulur. Tiroid hormonlarının eksikliğinde hücre metabolizması yavaşlar, fazlalığında ise aşırı düzeye çıkar. Tiroid hipofonksiyonu doğuştan varsa veya gelişme dönemi içinde olmuşsa somatik ve mental gelişme belirgin şekilde geri kalır. Erişkinlerde ise hipofonksiyonun en göze çarpan belirtisi metabolizma hızının düşmesidir. Buna ilave olarak letarji, apati, nabızda yavaşlama, soğuğa duyarlık, barsak hareketlerinin azalması ve kabızlık, saç dökülmesi ve plazma kolesterol düzeyinin yükselmesi gibi belirtiler ortaya çıkar.

Hipofonksiyona bağlı olarak erişkinlerde ortaya çıkan belirtiler, dışardan tiroid hormonu verildiğinde ortadan kalkarlar ve hatta tersine çevrilirler. Örneğin, bazal metabolizma, nabız sayısı ve barsak hareketliliği normal kimselerinkine göre daha fazlalaşır; kolesterol düzeyi, normal kimselerdeki değerin altına düşer; sıcağa karşı duyarlık ve soğuğa karşı dayanıklılık oluşur. Tiroid hipofonksiyonu olan bebeklerde ve çocuklarda tedaviye erken başlandığı taktirde, somatik büyümedeki ve mental gelişmedeki gerilik irreversibl duruma geçmeden düzeltilebilir. Tiroidektomi yapılmış yavru deney hayvanlarında gelişme üzerindeki hızlandırıcı etkinin, bazal metabolizmayı değiştirmeyen ufak dozlarda bile meydana geldiği gösterilmiştir.

Serum T_3 düzeyi yaşlanma ile hafif azalır. Bu, tiroid hormon düzeyinde net bir azalma anlamına gelmez. Muhtemelen yaşlılıkta sık görülen hastalık sonucu T_4'ün T_3'e dönüşümündeki bir azalmaya bağlıdır. TRH injeksiyonu ile oluşturulan TSH salgılanması cevabına bakarak yaşlı kimselerde tiroid fonksiyonlarının azalmadığı sonucuna varılmıştır.

T_3 ve T_4, etkilerinin niteliği yönünden birbirine benzerler, fakat niceliği yönünden fark gösterirler. Şöyle ki: i) T_3, T_4'e oranla, etki türüne göre değişmek üzere 3–8 kez daha güçlü etkinlik gösterir. ii) T_3 çabuk etki yapar, maksimum etkisi tedaviye başlandıktan 48 saat sonra başlar; fakat devam süresi kısadır. T_4'ün etkinliğinin daha geç başlaması ve daha düşük olması nedeniyle tiroidin esas hormonunun T_3 olduğu ve T_4'ün onun prekürsörü olduğu kabul edilir.

Hücre düzeyindeki etkileri, reseptörleri ve etki mekanizması: Tiroid hormonlarının hedef hücrelerdeki etkilerinin büyük bir kısmı, hücre çekirdeği içindeki reseptörler aracılığı ile meydana gelen **genomik etkiler**dir. Diğer bazı etkilerini **mitokondriler içindeki reseptörler** aracılığı ile yaparlar. Nükleer tiroid hormon reseptörü, tüm steroid hormon reseptörlerini ve retinoik asid reseptörünü içine alan bir reseptör superfamilyasının üyesidir; bu tür reseptörler esas olarak **gen transkripsiyonu modülatörü** niteliğindedir.

Yukarıda belirtildiği gibi, reseptörün **doğal ligandının** T_3 olduğuna ve T_4'ün prekürsör (prohormon) olarak görev yaptığına inanılmaktadır. Steroid reseptörlerinden farklı olarak, T_3 reseptörü hormon bağlanmadan önce yani serbest iken de çekirdeğe sıkı olarak bağlanmış durumdadır. Bu bağlanma histon-olmayan bir asidik protein üzerinden olur. Reseptör proteininin sentezi c-erbA α ve β genleri tarafından kontrol edilir ve bu genlerin klonlanması yapılmıştır. Tiroid hormon reseptörlerinin (TR), **α_1, β_1 ve β_2 alttipleri** belirlenmiştir. Bunlar sırasıyla 410, 461 ve 465 amino asid rezidüsü içerirler.

Nükleer T_3 reseptörünün bağlama kapasitesi düşüktür (mg DNA başına 1 pmol), fakat T_3'e yüksek afinite gösterir. Şöyle ki T_3'e karşı afinite sabitesinin 2–5 x 10^{11} x M^{-1} olduğu kestirilmiştir; T_4'e afinitesi yaklaşık 10 kez daha düşüktür. Nukleus içine giren tiroid hormonu tarafından bu reseptörlerin aktivasyonu, özel genlerin transkripsiyonunu hızlandırarak özel mRNA'lar aracılığı ile yapısal ve fonksiyonel özel hücre proteinlerinin sentezini artırır. Bu arada hormonun, hücrelerde büyüme hormonu reseptörlerinin sentez hızını ve sayısını artırdığı bulunmuştur. Tiroid hormonlarının bazı proteinlerin sentezini *in vitro* ortamda kısa bir süre içinde artırmaya başladıkları gösterilmiştir. Halbuki transkripsiyon düzeyindeki bir etkiye bağlı protein sentezi artması geç başlar. Bu ve diğer kanıtlar, tiroid hormonlarının protein sentezini ribozomlardaki çeviri (translasyon) olayını hızlandırmak suretiyle de artırdıklarını göstermiştir.

Tiroid hormonu reseptörlerinin ikinci yerleşme yeri **mitokondrilerin iç membranı**dır; buradaki reseptörlerin lipoprotein yapısında oldukları sanılmaktadır. Bu hormonlar bazı hücre türlerinde mitokondrilerin oksidatif metabolizmasını, oksijen tüketimini ve dolayısıyla oksidatif fosforilasyon olayını (ATP oluşumunu) artırırlar. Hücrede oksidasyonun artmasında mitokondrilerin sayısının artması ve her bir mitokondri içindeki oksidasyon yapan birimlerin sayısının artması rol oynar. Tiroid hormonları bazı organların (beyin, testis ve dalak gibi) hücrelerinde oksidasyonu ve oksijen tüketimini artırmazlar; mitokondrilerde yaptıkları yapısal değişikliklerin bazılarını bu yerlerde oluşturmazlar.

Hücre membranında Na^+ ve K^+ değiştokuşundan sorumlu bir aktif transport mekanizmasının esasını oluşturan **Na^+, K^+ -ATPaz** yani sodyum pompasının tiroid hormonları tarafından indüklenerek (sentezi artırılarak) etkinliği artırılır. Bu durum hücrede ATP kullanımını artırır. Yukarıda mitokondriler düzeyinde meydana geldiği belirtilen oksijen tüketimindeki artmanın kısmen bu olaya bağlı ikincil bir etki olduğu sanılmaktadır. Şöyle ki memelilerin çeşitli dokularının çoğunda oksijen tüketiminin yaklaşık %40'ının, bu enzimin normal çalışmasını desteklemek için kullanıldığı bulunmuştur.

Bazı **hedef hücrelerin membranı üzerinde** tiroid hormonları için yüksek afiniteli, fakat düşük kapasiteli bağlanma yerlerinin varlığı gösterilmiştir. Bunların **sitoplazma membranı üzerinde yerleşmiş T_3 reseptörleri** olması muhtemeldir. Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu, kalsiyuma bağımlı olarak sAMP düzeyinin hücre içinde arttığını ve hücre içine glukoz ve amino asid girişindeki artmanın bu olaya bağlı olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Bu non-genomik etkiler hemen başlar ve protein sentezi gerektirmez. Tiroid hormonlarının aktin polimerizaryonu üzerinden hücrelerin sitoarşitektürü'nü etkiledikleri de gösterilmiştir.

Aşağıda belirtildiği gibi, tiroid hormonları myokard hücresi membranında beta-adrenoseptörlerin sıklığını artırırlar. Diğer hücrelerde ise bu reseptörlerin sayısını değiştirmeksizin, onlar aracılığı ile çeşitli etkenlerin adenilil siklazı aktive etmesi olayını potansiyalize (veya amplifiye) ettikleri gösterilmiştir. T_3'ün bir hipofiz hücre dizisinde büyüme hormonu sentezine aracılık eden mRNA'nın konsantrasyonunu artırdığı bulunmuştur.

Somatik ve mental gelişme üzerindeki etkileri: Yukarıda belirtildiği gibi bebeklik ve daha sonraki dönemlerde somatik ve mental gelişmenin yeterli düzeyde sürdü-

rülebilmesi için tiroid hormon salgısının normal düzeyde olması gerekir.

Tiroid hormonları fötusun gelişmesi için de çok önemlidirler; bunların eksikliğinde özellikle fötal sinir sisteminin ve iskelet sisteminin gelişmesi bozulur. Annenin tiroid hormonları plasentayı, fötusun gereksinimine yetecek derecede aşamaz; bu nedenle fötus kendi tiroidinin sentez ettiği hormona önemli ölçüde bağımlıdır. İntrauterin dönemde ve bebeklikte gelişen hipotiroidizm mental retardasyon ve cüceliğin eşlik ettiği **kretinizme** yol açar. Tiroid hormon eksikliği çocuklarda daha sonra gelişirse mental retardasyon daha az belirgin olur ve hastalığın ana belirtisi, lineer büyüme bozukluğu olur.

Gelişme çağındaki bireylerde büyüme, esas olarak büyüme hormonunun etkisi altında cereyan eder; fakat tiroid hormonları bulunmadığı takdirde büyüme hormonunun etkinliği azalır. Bu etkileşme, tiroid hormonlarının hedef hücrelerde büyüme hormonu reseptörü yapımını artırmalarına bağlı olabilir.

Oksijen tüketimi ve ısı oluşumuna etkileri: Tiroid hormonları gerek *in vivo* ve gerekse de *in vitro* koşullarda dokuların oksijen tüketimini artırırlar; buna **kalorijenik etki** adı verilir. Bu etkileri birkaç saatlik veya birkaç günlük bir latent periyoddan sonra ortaya çıkar; bu süre T_3 ile, T_4 ile olana göre, daha kısadır. Bir latent periyoddan sonra oluşması, kalorijenik etkinin, hiç olmazsa kısmen, nükleer T_3 reseptörleri üzerinden kalorijenezle ilişkili enzim sentezinin artırılmasına bağlı olduğunu telkin eder. Kalorijenik etki, tiroid hormonları tarafından membrandaki Na^+, K^+'a-bağımlı ATPaz'ın stimülasyonu ile büyük ölçüde ilişkilidir. Bu enzimin, hücrenin tükettiği total oksijenin büyük kısmını harcadığı bulunmuştur. Tiroid hormonlarının myokardı stimüle etmesi kalorijenik etkinin yaklaşık % 30-40'ından sorumludur. Yukarıda açıklanan mitokondriler üzerindeki etki de kalorijenik etkiye katkıda bulunur.

Kalorijenik etkinin klinik uygulamadaki nesnel bir göstergesi **basal metabolizma** (daha anlamlı adıyla **metabolizma hızı**) değeridir. Bu değer vücudun istirahat halindeki oksijen tüketim hızını gösterir. Tiroid hormonları, metabolizma hızını yükseltirler. Bu etkiye bağlı tipik bir belirti aşırı terleme ve sıcağa dayançsızlıktır.

Protein metabolizması üzerindeki etkileri: Tiroid hormonları fizyolojik düzeyde salgılandıkları zaman ya da hipotiroidizm'li hasta veya deney hayvanlarına ufak dozda verildikleri zaman protein sentezini artırırlar. Büyüme üzerindeki olumlu etkileri kısmen protein sentezini artırmalarına bağlıdır. Protein metabolizması üzerindeki etkileri bifaziktir; şöyle ki yüksek dozda verildiklerinde veya hipertiroidizm olgularında protein sentezini inhibe ederler ve protein yıkımını (katabolizmayı) artırırlar. Protein sentezindeki artma kısmen enzimlerin sentezinde artma şeklinde kendini gösterir. Mitokondri üretimini artırırlar.

Glukoz metabolizması üzerindeki etkileri: Glukoz metabolizması ile ilgili olayların pekçoğunu etkilerler. Bu etkiyi genellikle başta insülin ve katekolaminler olmak üzere diğer hormonların glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini modifiye etmek suretiyle indirekt olarak yaparlar. Fizyolojik dozda, insülin'in etkinliğini potansiyalize ederek glukoz utilizasyonunu (hücrelere glukoz girişini) ve karaciğerde glikojen sentezini artırırlar. Bu etkileri de bifaziktir. Yüksek dozlarda verildiklerinde veya aşırı miktarda salgılandıklarında katekolaminlerin ve glukagonun etkinliğini artırırlar; böylece glikojenolizi ve glukoneojenezi stimüle ederler ve hiperglisemi oluştururlar. Tiroid hormonları glukozun intestinal absorpsiyon hızını ve onun yağ dokusu ve kaslar tarafından uptake'inin hızını artırırlar. İnsülin'in yıkımı üzerinde de etkilidirler; yüksek dozda, insülin yıkımını artırırlar. Diyabetlide insülin gereksinimini artırırlar. Hipotiroidizm halinde insülin yıkımı azalır. Hipertiroidizm'li hastalarda insüline duyarlık genellikle azalır; hipotiroidizmde ise duyarlık artar.

Lipid metabolizması üzerindeki etkileri: Tiroid hormonları kolesterol ve trigliseridlerin sentez, mobilizasyon ve yıkılmalarını da yaygın bir şekilde etkilerler. Yüksek dozda verildiklerinde mobilizasyon ve yıkılma üzerindeki stimüle edici etkileri, sentezi artırıcı etkilerine genellikle üstün gelir. Hipertiroidizm halinde lipid türlerinin çoğunun depo edilen miktarı azalır ve plazmadaki düzeyleri düşer; hipotiroidizmde ise bunun tersi görülür. Lipolizi uyarmaları, yağ dokusu hücrelerinde adenilil siklaz enziminin lipolitik etkisine aracılık eden sAMP'nin yıkımına neden olan fosfodiesterazı inhibe etmelerinden ileri gelir. Lipoliz sonucu serbest yağ asidi ve gliserol gibi substratların artması, hücrelerde oksidasyonun hızlandırılmasına katkıda bulunur. Aynı nedenle, karaciğerde ve yağ dokusunda trigliserid sentezini artırabilirler.

Kolesterol metabolizması üzerinde çeşitli etkileri vardır. Karaciğer hücrelerinde kolesterol sentezini artırırlar; fakat sentez edilen kolesterolun safraya itrahını ve safra asidlerine dönüşümünü de hızlandırırlar. Ayrıca hücrelerin apoprotein reseptörlerinin (bak. 44. Konu) yapımını artırarak, kolesterol taşıyan düşük dansiteli lipoproteinlerin (DDL'lerin) hücrelere girişini ve yıkımını da hızlandırırlar. Böylece belirgin hipokolesterolemi oluştururlar.

Vitamin metabolizması üzerindeki etkileri: Tiroid hormonları, enzim sentezini artırmaları ve metabolik olayları hızlandırmaları nedeniyle, hücrelerin koenzimler ve bunları oluşturan vitaminlere olan gereksinimini artırırlar. Hipertiroidizm olgularında suda-çözünen vitaminlerin (tiamin, riboflavin, B_{12} ve C vitamini gibi) ütilizasyonu artar ve doku düzeyleri düşer. Öte yandan aynı durumda, bazı vitaminlerin koenzim şekline dönüşümü azalabilir. Piridoksin'in piridoksal -5- fosfat (kodekarboksilaz)'a ve nikotinamidin NAD ve NADP'ye dönüşümü hipertiroidizm halinde azalır; fakat riboflavin'in flavin nükleotidlerine dönüşümü hızlandırılır.

Hipertiroidizm'de A vitamini gereksinimi artar ve doku düzeyi düşer. Tiroid hormonları, besinler içinde alınan karotenlerden A vitamininin (retinol) oluşumu ve A vitamininin retinada fonksiyonel türevi olan retinen'e dönüşümü için gereklidir. Hipotiroidizm halinde karoten metabolize edilemez ve vücut sıvılarında biriktiğinden cilt rengini sarıya çevirir.

Sempatik sinir sistemi ile ilişkileri ve kardiyovasküler "sempatomimetik etkileri": Hipertiroidizm halinde veya ilaç olarak tiroid hormonu verildiğinde sempatik sinirlerin deşarj frekansında gerçekte bir artma olmaz; fakat hastalık belirtilerinin veya hormonun yan tesirlerinin bazıları, sempatik aşırı etkinlik oluştuğu izlenimini verir niteliktedir (taşikardi, terleme ve hiperglisemi gibi). Tiroid hormonları, esas olarak, bazı dokuların sempatik uyarılara duyarlığını fazlalaştırırlar; böylece sempatik sistemin kendi içindeki etkinliğini değiştirmeksizin, bazı efektör yapılar üzerindeki etkinliğini artırırlar. Bunun oluşmasını açıklayabilecek aşağıdaki bulgular elde edilmiştir: i) Deney hayvanlarında bir süre tiroid hormonları verilerek oluşturulan deneysel hipertiroidizm, **kalpte β_1-adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu (sayısını) artırır;** tiroidektomi ise bu reseptörlerin sayısını azaltır. Damar düz kaslarının β_2-reseptörlerinin sayısını değiştirmezler. Hipertiroidizmli olgularda beta-adrenerjik reseptör blokörleri, kalpteki hiperaktiviteyi ve gözkapağı retraksiyonunu düzeltirler. ii) Tiroid hormonları adenilil siklazın, yağ dokusu ve karaciğerde, adrenalin yanında glukagona duyarlığını da artırırlar; buna dayanarak hormon reseptörleri ile adenilil siklaz arasındaki G proteinleri aracılığı ile olan etkileşmenin tiroid hormonları tarafından kolaylaştırıldığı ileri sürülmüştür. Tiroid hormonlarının katekolaminlerle diğer post-reseptör basamaklarda da aditif veya fasilite edici yönde etkileşip etkileşmediği (fosfodiesterazın inhibisyonuna bağlı sAMP düzeyinin artması hariç) bilinmemektedir. İlginç olarak, hipertiroidizmde, α-adrenerjik reseptörlerin duyarlığında belirgin bir artma olmaz ve periferik damar rezistansı artmaz; fakat bazı olgularda kalp debisinin artmasından ileri gelen hipertansiyon oluşabilir.

Tiroid hormonlarının myokard üzerinde kontraktilitede artmaya yol açan, beta-adrenerjik reseptörle ilişkili postreseptör olaylardaki değişmelerden bağımsız etkileri de vardır. Şöyle ki myokard hücresinde α-miyozin ağır zincirinin ve Ca^{2+}- ATPazın ekspresyonunu artırırlar.

Hipertiroidizm olgularında veya aşırı dozda tiroid hormonu verilenlerde **hiperdinamik kalp sendromu** oluşur. Kalbin metabolizması, oksijen tüketimi, atış hızı, kontraktilitesi, atış hacmi ve debisi artmıştır. **Atriyum fibrilasyonu eğilimi** gelişir; ektopik atışlar olabilir.

Hematopoieze etkileri: Tiroid hormonları, muhtemel olarak dokuların oksijen utilizasyonunu artırmaları sonucu, eritropoiezi artırırlar. Ayrıca eritrositlerin 2,3-difosfogliserat konsantrasyonlarını yükselterek O_2'nin hemoglobinden ayrılmasını artırırlar ve dokulara O_2 verilmesini kolaylaştırırlar.

Endokrin sisteme etkileri: Yukarıda değinildiği gibi, tiroid hormonlarının indirekt etkilerinin önemli bir bölümü, diğer hormonlarla ilgili etkilerine bağlıdır. Steroid hormonların eliminasyonunu hızlandırırlar; buna bağlı olarak onların sentez hızında sekonder artma yaparlar. Bu etkiler sonucu kortizolun plazma düzeyinde değişme olmaz. Vücutta insülin, paratiroid hormonu, prolaktin, LH ve FSH etkinliğinin normal düzeyde sürdürülmesini sağlarlar. Bazı etkenlere bağlı (hipoglisemi gibi) büyüme hormonu salgılanması, kısmen tiroid hormonlarının kontrolu altındadır ve hipotiroidizm halinde azalır.

TRH ve TSH salıverilmesi üzerine etkileri: T_3 ve T_4 hipotalamustan TRH (tirotropin salıverici hormon) salıverilmesini ve hipofiz ön lobundan TSH salıverilmesini inhibe ederler (negatif feedback inhibisyon) (bak. s. 1253 ve 76. Konu). Bu nedenle, guvatrı küçültürler ve tiroid bezinin ^{131}I uptake'ini inhibe ederler. Tiroid bezinin folikül hücrelerinde yassılaşma ve atrofi oluşturabilirler.

Diğer etkileri: Bunlardan en belirgini **mide-barsak motilitesi** üzerine olandır. Hipertiroidizm'de barsak motilitesi artar: hiperdefekasyon ve bazen diyare oluşabilir. Hipotiroidizm halinde ise sıklıkla motilitede azalma olur ve hastalar konstipasyondan yakınırlar. Tiroid hormonları, hipoksi ve hiperkapninin **solunum merkezi** üzerindeki uyarıcı etkisinin normal düzeyde sürdürülebilmesi için gereklidir. Hipotiroidizm, bu nedenle hipoventilasyona yol açar. Tiroid hormonları **kemiklerin** hem oluşumunu ve hem de rezorpsiyonunu artırırlar ve kemik turnover'ini hızlandırırlar. Bu nedenle hipertiroidizmde bazen hiperkalsemi, ve özellikle postmenopozal kadınlarda osteoporoza meyil ortaya çıkabilir. **Çizgili kasların** gevşeme hızını artırırlar; bu nedenle hipotiroidizmde Achilles tendon refleksinin gevşeme dönemi uzar.

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Hipotiroidizm

Tiroidin oluşmaması veya tiroidde hormon sentez ve salıverilmesinin konjenital bozukluğu gibi nedenlerle fö-

tal yaşamdan itibaren hormon yokluğu, **kretinizm** denilen hipotirodizm türünü meydana getirir. Bu olgularda zamanla çeşitli şekil bozuklukları ve fiziksel ve mental gelişmede gerilik ortaya çıkar; hastalar cüce kalırlar. Çocukluk döneminde başlayan hipotiroidizmde de fiziksel ve mental gelişmede gerilik olur; fakat konjenital tipte olduğu kadar belirgin değildir. Primer hipotiroidizmde serum TSH düzeyi yükselmiş, T_3 ve T_4 düzeyi düşmüştür.

Hipotiroidizmin erişkin tipi **miksödem** adını alır. Tiroidektomi, tiroidit, otoimmün hastalık (Hashimoto tiroiditi gibi) veya radyoaktif iyodla tiroidin tahrip edilmesi gibi tiroiddeki primer bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkar. Nadiren sekonder hipotiroidizm (hipotalamusta TRH sentez ve salıverilmesindeki bozukluğa bağlı) şeklinde olur. Hipotiroidizmde güçsüzlük, fiziksel ve mental etkinliklerde yavaşlama, apati, letarji, ciltte ve ciltaltında anormal bir şekilde glikozaminoglikanların toplanmasına bağlı şişme, göz kapağı ödemi, terlemenin azalması ve ciltte kuruma, bazal metabolizmada düşüklük, bradikardi, konstipasyon, anemi, soğuğa duyarlılık ve saç dökülmesi gibi belirtiler gelişir. Ödem başta olmak üzere diğer klinik bulgular sekonder tipte, primere göre daha az belirgindir. Miksödem tedavi edilmezse ağırlaşır ve miksödem komasına yol açar.

Hipotiroidizmin sık görülen hafif bir şekli diyetle eksik iyod alınmasına bağlı ve bazen diyetle doğal guvatrojen maddelerin alınmasına bağlı bir endemik hastalık olan **basit guvatr**'dır. Belirli bazı ilaçların (bak. s. 1264) uzun süre kullanılmasına bağlı olarak iyatrojenik hipotiroidizm de oluşabilir.

Hipotiroidizm ve guvatr'ın bazı ülkelerde sık görülen bir şekli **kronik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)**'dir. Bu, otoimmün bir hastalıktır ve kadınlarda erkeklerden 4 kez daha fazla görülür.

Tirotoksikoz

Tiroid hormonlarının aşırı miktarda salgılanmasına ve dokuların aşırı miktarda hormona maruz kalmasına bağlı bir klinik sendromdur. Olguların pekçoğunda tiroid bezinin hiperaktivitesine bağlıdır; bu şekline **hipertiroidizm** denilir. Seyrek olarak ektopik dokulardan salgılanma, veya aşırı miktarda tiroid hormonunu ilaç olarak alma sonucu ortaya çıkar. **Hipertiroidizm çeşitli şekillerde olur** (difüz toksik guvatr, toksik mültinodüler guvatr, aşırı çalışan tek nodül ve aşırı-salgılayan tiroid gibi). Tirotoksikozun en sık görülen şekli, Avrupada Basedow hastalığı ve Anglosakson ülkelerinde Graves hastalığı diye adlandırılan **difüz toksik guvatr** (Graves-Basedow hastalığı) ve bir de toksik nodüler guvatr'dır. Birinci hastalık, hipertiroidizme ilave olarak **infiltratif oftalmopati ve dermatopati (tibia önünde ciltaltına mukopolisakkarid infiltrasyonuna bağlı pretibial miksödem)** de vardır. Oftalmopatinin oto-immün bir hastalık olduğu genellikle kabul edilir; fakat hipertiroidizmin tamamlayıcı parçası mı, yoksa ayrı bir antite mi olduğu belli değildir. Graves-Basedow hastalığında ve daha seyrek olarak toksik mültinodüler guvatr olgularında, tirotoksikozun şiddetlenmesine bağlı **tiroid krizi** veya **tiroid fırtınası** denilen akut acil bir tablo ortaya çıkabilir. Folliküler tiroid kanseri de nadiren hipertirodizm durumu oluşturabilir.

Hipertiroidizm'de plazmada T_4:T_3 oranı değişkendir ve genellikle normalden farklıdır. Eğer T_3, T_4'e oranla belirgin şekilde daha fazla artmışsa bu klinik duruma T_3 tirotoksikozu adı verilir. Bu durumda bazen T_4 düzeyi normal sınırlar içinde olabilir. T_3 tirotoksikozunun, kan hormon düzeyi hariç, diğer semptom ve işaretleri ve tedavi yönünden diğer hipertiroidizm şekillerinden bir farkı yoktur. T_3 tirotoksikozu, iyod eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür.

Hipertiroidizmin başlıca belirtileri bazal metabolizmada artma, guvatr, kilo kaybı, taşikardi, palpitasyon, aşırı terleme, sıcağa dayanıksızlık, anksiyete, sinirlilik, tremor, güçsüzlük, dispne ve iştah artmasıdır. Graves-Basedow hastalığında onlara ilave olarak retrobülber dokunun infiltrasyonuna bağlı ekzoftalmos ve diğer oftalmolojik bozukluklar ile seyrek olarak infiltratif cilt bozuklukları görülür.

Graves-Basedow hastalığı otoimmün nitelikli bir hastalıktır. Tiroid folikül hücrelerinin membranlarındaki bazı kritik makromoleküllere (TSH reseptörleri ve onun çevresindeki diğer makromoleküllere) karşı aşırı miktarda antikor oluşmuştur. Bunlar IgG sınıfı immünoglobülinlerdir; **tiroid stimüle edici immünoglobülinler (TSİ)** diye adlandırılırlar ve olguların yaklaşık % 80'inde plazmada bulunurlar. Bu antikorların etkinlikleri bakımından çeşitli türleri vardır. Bunların kaynağının tiroid bezi içindeki lenfositler olduğu sanılmaktadır. Sözkonusu hastalıkta olguların yaklaşık %50'sinde plazmada varolduğu gösterilen **uzun etkili tiroid stimülatörü** (LATS, long-acting thyroid stimulator) adlı madde, bu spesifik antikorların bir türüdür. Benzer nitelikte ve belki de kısmen aynı olması muhtemel bulunan, fakat farklı test sistemlerinde incelendikleri için ayrı adlar verilen diğer aktif IgG türleri, LATS-protector (LATS'a karşı tiroid hücre membranını koruyucu faktör) ve TSH-displacing antibody (membrana TSH- bağlanmasını inhibe edici antikor)dur. Bu patolojik faktörlerin önemli bir özelliği, tiroid hücre membranı üzerinde TSH'ye özgü reseptörleri aktive ederek tiroid hücresinde hormon sentezini ve salgılanmasını aşırı derecede stimüle etmeleridir; böylece TSH'yi taklit ederler. Bu faktörlere bağlı stimülasyon, salgılanan T_3 ve T_4 tarafından feedback inhibisyonla frenlenmez; fakat tiroid hormonları sözkonusu hastalıkta hipofiz ön lobundan TSH salgılanmasını normalde olduğu gibi inhibe etmeye devam ederler. Graves-Basedow hastalığında tiroidde hormon sentez ve salgılanması hipotalamik-pitüiter eksenin kontrolundan kurtulmuştur. Bu nedenle tiroiddeki hiperaktivite, TSH tarafından değil, TSİ'ler tarafından sürdürülür. Oftalmopatili olgularda yukardakilerden farklı ve retro-orbital fibroblastlarda eksprese edilen TSH reseptörüne bağlanan özel bir immünoglobülin G'nin varlığı gösterilmiştir.

TİROİD HORMON PREPARATLARI

Hipotiroidizmin tedavisinde **replasman için** ilaç olarak tiroid ekstresi günümüzde yaygın kullanılmamaktadır. Saf sentetik tiroid hormonları veya hormon karışımı ise daha sık kullanılmaktadır. Tiroksin'in levo izomerinin hormonal etkinliği dekstro izomerininkinden 10-20 kez daha fazladır. İlaç olarak bu izomer kullanılır ve adı levotiroksin'dir. Triiyodotironin'in ilaç olarak adı liyotironin'dir. Her iki ilaç da sodyum tuzu halinde hazırlanırlar.

Levotiroksin sodyum: L- tiroksin'in sodyum tuzudur. Amorf veya kristal toz halindedir; tablet şeklinde hazırlanır. Etkisinin uzunluğu ve plazma düzeyinin kararlılığı nedeniyle **liyotironine tercih edilir.** Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. Absorpsiyon oranı % 50 ve 80 arasında değişkenlik gösterir. Ayrıca çeşitli müstahzarların biyoyararlanımı farklı olabilir. Açkarna alınması absorpsiyonunu artırır. Birlikte adsorban veya metal bileşiği ilaç (sukralfat ve demir gibi) alınması absorpsiyonunu azaltır. 70 kg vücut ağırlıklı bir erişkinde **replasman dozu** başlangıçta 100 μg'dır. Alınan cevaba göre 4-6 haftalık aralarla doz 25–50 μg artırılarabilir. Yaşlılarda ve kalp hastalarında başlangıç dozu günde 25-50 μg olarak tavsiye edilir. İdame dozu 100 - 200 μg'dır. Günde 1 kez, tercihen kahvaltıda verilir. **Etkisi geç başlar** ve uzun sürer. Eliminasyon yarılanma ömrü uzun olduğu için vücutta birikir; tek bir dozdan sonra etkisi, 10-12 gün sonra belirginleşir, yinelenen dozlar halinde verildiğinde kümülatif etkinin maksimuma (platoya) erişmesi için en az dört hafta geçmesi gerekir. Birikmesi nedeniyle tedavi sırasında doz artırılması ve plazma TSH ölçümleri 4-6 haftalık aralıklarla yapılmalıdır. Yan tesirlerine s. 1328'de değinilmiştir.

Bir kez alınan aşırı-dozu, akut toksik etki olarak sadece sinus taşikardisi, aritmiler, hafif ateş, bulantı, diyare, tremor ve anksiyete veya korku hali oluşturur; bu belirtiler hemen değil, 1-5 gün sonra ortaya çıkarlar. Aşırı dozun tedavisi için kusturma ve aktif kömür bulamacı içirmesi gibi absorpsiyonu önlemeye yönelik önlemlere başvurulur; propranolol ile tremorlar ve taşikardi düzeltilebilir.

Liyotironin sodyum: Triiyotironin'in sodyum tuzudur. 10 μg'ının terapötik etkinliği, yaklaşık olarak 30 mg tiroid ekstresininkine veya 50 μg levotiroksin sodyumunkine eşdeğerdir. Tablet şeklinde veya injeksiyonluk steril kuru toz şeklinde müstahzarları vardır. Ağızdan alındığında mide-barsak kanalından tiroksine oranla daha fazla absorbe edilir. Etkisi çabuk başlar, 2 günde maksimuma erişir ve tedavi kesilince çabuk (24-48 saat içinde) kaybolur. Bazal metabolizma üzerinden değerlendirildiğinde, gravimetrik etki gücü tiroksininkine göre beş kez yüksektir. Öte yandan eliminasyon yarılanma ömrü, tiroksininkinden çok daha kısadır. Miksödem koması gibi çabuk etki istenilen acil durumlarda veya tiroid kanseri olan hastanın ^{131}İ tedavisine hazırlanmasında tiroksine tercih edilir. Erişkinlerde başlangıç dozu ağızdan 20-60 μ g'dır. Hipotiroidizmin rutin tedavisinde, liyotironin'in, mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilmesi ve metabolizmasının hızlılığı nedeniyle, dolaşımdan daha çabuk kaybolması bir **sakınca teşkil eder;** bu nedenle rutin tedavide levotiroksin, liyotironin'e tercih edilir. Ağır hipotiroidizm olgularında etkisinin çabuk başlaması nedeniyle liyotironin yeğlenebilir.

Tablet şeklindeki liyotironin sodyum müstahzarlarının biyoyararlanımı, bir müstahzardan diğerine değişiklik gösterebilir. Bu ilaç, tiroksin ve tiroid ekstresi biyoyararlanım sorunu olan ilaçlardır.

İnjeksiyonluk preparatı kullanılmadan önce 0.1 N'lik steril sodyum hidroksid solüsyonu içinde çözülür. Daha sonra izotonik sodyum klorür solüsyonu ile 10 kez dilüe edildikten sonra i.v. injekte edilir.

Tiroid ekstresi: Asetonla kurutulmuş ve yağı alınmış tiroid tozudur. Mezbahalardan alınan sığır, koyun ve domuz tiroid bezlerinden hazırlanır. Sığır tiroidinin hormonal etkinliği, domuz tiroidininkinin yarısı kadardır.

Etkinliği, içindeki tiroksin ve triiyodotironinden ileri gelir; fakat etkinliğinin standardizasyonu için, tiroid ekstresinin organik olarak bağlanmış iyod içeriği ölçülür ve ölçümün ekstresinin ağırlığının %0.17'si ile %0.23'ü arasında olması gerekir. Bazı farmakopelerde liyotironin içeriğinin ölçülmesi ve asgari bir değerin üstünde olması koşulu konulmuştur. 60 mg tiroid ekstresinin etkinliği, 100 μg levotiroksin sodyumun veya 20 μg liyotironin sodyumun terapötik etkinliğine yaklaşık olarak eşdeğerdir. Preparatlar arasında iyod içeriği aynı olsa bile hormon miktarı ve dolayısıyla etkinlik yönünden farklılıklar bulunabilir; bu nedenle tedavide tercih edilmez. Ağız yolundan mutad olarak günde 30-300 mg dozunda ve bir kezde kullanılır; günlük dozun 500 mg'ı geçmemesi gerekir.

Tiroglobulin: Domuz tiroidinden elde edilen tiroglobulin fraksiyonudur. %0.7'den daha az olmamak üzere organik olarak bağlanmış iyod içerir. Tiroid ekstresi gibi, etkinliği içerdiği tiroksin ve triiyodotironin'e bağlıdır. Ağız yolundan kullanılır; mide-barsak kanalından parçalanması sonucu bu hormonlar serbest hale geçerler. Günlük dozu 30-500 mg'dır.

Yan tesirleri: Hipertiroidizm halinde görülen klinik belirtilere benzer. Tiroid yetmezliğinin tedavisinde yüksek dozda ilaç kullanıp hastalık belirtileri çabuk giderilirse, taşikardi ve diğer aritmiler, sinirlilik, tremorlar, uy-

kusuzluk, ateş yükselmesi, terleme, sıcak basması, aşırı zayıflama, diyare, halsizlik ve kalpte dekompansasyon belirtileri gibi yan tesirler ortaya çıkabilir; hasta komaya girebilir. Bu belirtiler ilacın dozunun azaltılması ile ortadan kalkarlar. Kalp yetmezliği olan miksödemlilerde tiroid hormonları yetmezliğin artması sonucu hastayı öldürebilirler. Tiroid hormonları ile tedavi, diyabetli hastalarda insülin ve antidiyabetik ilaçlara karşı duyarlığı azaltır.

Kontrindikasyonları: Koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve miksödeme bağlı kalp yetmezliği olan hastalarda tiroid hormonları kullanmak gerekirse, ufak dozda kullanılmalıdırlar. Koroner kalp hastalığı olan hastalarda kalbin yaptığı işi ve oksijen tüketimini artırarak anginal yetmezlik belirtilerini şiddetlendirirler. Bu hastalıklarda, hipertansiyonda ve adrenal korteks yetmezliği olgularında nisbi kontrindikasyon vardır. Koroner arter hastalığı olanlarda tiroksinin dekstro izomerinin kullanılması, myokard oksijen tüketimini fazla artırmaması sebebiyle tercih edilebilir.

KULLANILIŞ

Yerine koyma (replasman) tedavisi: Tiroid hormonları kretinizm ve miksödem gibi hipotiroidizm durumlarının tedavisinde kullanılır. Kullanılacak doz, hormon yetersizliğinin derece ve süresine, hastanın yaşına ve hormon yetersizliği ile birlikte kalp ve adrenal korteks hastalığı olup olmamasına bağlıdır. Başka bir hastalığı olmayan bebek, çocuk ve genç erişkinlerde mutad dozda ilaç verilebilir; fakat yaşlı hastalarda, koroner yetmezliği eğilimi nedeniyle, mutaddan daha düşük dozda ilaçla tedaviye başlanır. Miksödeme bağlı kalp hastalığı olan çocuklarda da aynı tutum izlenir. Tiroid yetmezliği hipopitüitarizme bağlı ikincil miksödem şeklindeyse, bu hastalarda gizli veya açık olarak varolan adrenal yetmezliği, tiroid hormonları ile tedaviye başlanıldığında şiddetlenir. Bu nedenle tiroid tedavisinden önce kortikosteroid tedavisine başlanarak, akut adrenal yetmezliği oluşması önlenir. Tiroksin tedavisine, takriben bir haftalık kortkosteroid tedavisi sonrası geçilmelidir.

Replasman tedavisi için **ağızdan levotiroksin tercih edilir;** dozlamı s.1335'te açıklanmıştır.

Dozu ayarlarken dikkat edilecek noktalar tedaviye ufak dozla başlamak, alınan cevaba göre dozu belirli intervallerle giderek artırmak, plazma TSH düzeyini normale indirmek, ve hastalık belirtilerini ortadan kaldırmak, fakat hipertiroidizm belirtilerinin oluşmasına olanak vermemektir. Ağır miksödemli hastalar tiroid hormonlarına çok duyarlıdırlar; bunlarda hormon yıkımı yavaşlamıştır. Böyle hastalarda başlangıçta dozun düşük olmasına özellikle dikkat edilmelidir.

Bebeklerin konjenital kretinizminde tiroid ekstresinin günlük dozunun ilk yaşta 60 mg, 2. ve 3. yaşlarda 90 mg, daha sonraki yıllarda 120-180 mg olması tavsiye edilir. Kretinizmin tedavisinde önemli bir nokta tedavinin doğumdan sonra mümkün olduğu kadar erken başlatılmasıdır; böylece fiziksel ve mental gelişme geriliği oluşması önlenebilir.

Tiroid preparatları miksödem ve kretinizmden başka aşağıda belirtildiği gibi basit yani toksik-olmayan guvatrın tedavisinde de kullanılırlar.

Basit (toksik-olmayan) guvatr ve tedavisi: Hipotiroidizmin sık görülen hafif bir şeklidir. Tiroid hormonunun yeterli derecede sentez edilmemesi nedeniyle, TSH salgısının artmasına bağlıdır; bunun sonucu tiroid bezi büyür. Hormon sentezi yetersizliğinin en yaygın görülen nedeni, diyetle yeterli miktarda iyod alınamamasıdır. Su ve topraktaki iyod yetersizliği nedeniyle besin zincirine yeterli miktarda iyod giremeyen bölgelerde endemik olarak görülür. Endemik olduğu bölgelerde idrar içinde günlük iyod itrahı, 50 mg'ın ve iyod eksikliğinin ileri derecede olduğu yerlerde günde 20 mg'ın altına düşer. Türkiye'nin bazı bölgelerindeki (Doğu ve Orta Karadeniz Bölgesi gibi) bazı yerlerde çocukların ve kadınların yarısında, hatta daha fazlasında ortaya çıkabilir. Çin gibi çok büyük nüfuslu ve olanakları kısıtlı bir ülkede basit guvatrı önleme etkinlikleri başarılı olduğu halde Türkiye'de etkin bir önleme programı uygulamaya henüz konulamamıştır. Bir süredir iyodlu tuz kullanımının yaygınlaşmasına çalışılmaktadır. Ancak Türkiye'de mevcut 200'den fazla tuz üreticisinin %10'undan azı iyotlu tuz pazarlar. İyodlanmış (potasyum iyodür veya daha dayanıklı olan potasyum iodat katılmış) tuz ve ekmek uygulaması yapılan ve gübrelere ve hayvan yemlerine veya besin prezervatiflerine iyodür katılan gelişmiş ülkelerde endemik guvatr büyük ölçüde azalmıştır. **İyodlu tuz,** gramında 50-70 μg potasyum iyodür veya eşdeğer miktarda potasyum iyodat içerir. Ancak iyodlu tuz kullanımının yaygınlaşması ile özellikle altta yatan tiroid hastalıkları olanlarda (Hashimoto tiroiditi gibi) tiroid fonksiyonlarında bozulma oluşabileceği unutulmamalıdır.

İyodürle profilaksi için DSÖ tarafından 1 ml'si 480 mg iyoda eşdeğer **"iyodlu yağ"**ın ağız yolundan veya i.m. injeksiyon şeklinde kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu yağ, haşhaş yağının iyodlanması ile elde edilen **"Lipiodol Ultrafluid"** preparatıdır. Erişkinlere ve 1 yaşından büyük çocuklara yılda 1 kez 1 ml ve 0-1 yaş arasındaki bebeklere 0.5 ml verilir. Koruyucu etkisinin uzun sürmesinin yağ dokusunda uzun süre tutulmasına bağlı olduğu sanılmaktadır.

Basit guvatr nadir olarak besinlerle doğal guvatrojen maddelerin veya belirli guvatrojen ilaçların (bak. s. 2505) alınmasına bağlıdır. Etiyolojide rol oynayan diğer nedenler hormon biyosentez basamaklarındaki enzimlerin kısmi eksiklikleri (tiroid dishormojenezi) veya tiroglobulin oluşumunun bozulması ya da anormal tiroglobulin oluşmasıdır.

Başlangıçta tiroid dokusunun diffüz büyümesi şeklinde olan basit guvatr, aradan yıllar geçince nekroz ve doku içine kanama ile birlikte lokal hiperplaziye (nodüle) neden olur; daha sonra nodül sayısı artar ve multinodüler toksik-olmayan guvatr oluşur.

Basit (toksik olmayan) guvatr, **levotiroksin vermek suretiyle** TSH salgılanmasını suprese ederek tedavi edilir. **Supresyon** için erişkinlerde günde ağızdan 150-200 mg levotiroksin yeterlidir. Bu tedavi ile tiroiddeki büyüme yavaş bir şekilde ortadan kalkar; ayrıca büyümeye eşlik eden hipotiroidizm durumu da düzeltilir. Nodüler toksik-olmayan guvatr tek nodül halinde ise levotiroksin tedavisi genellikle nodül dışı dokuda küçülmeye yol açar. Ancak multinodüler toksik-olmayan guvatr tiroksin ile düzelmez ve eğer trakeaya basınç yapmaya başladı ise subtotal tiroidektomi ile küçültülmesi gerekir.

Teşhis amacıyla kullanılmaları: Normal kimselerde veya bazı tiroid hastalıklarında, periferik dokuların gereksinimi için yeterli miktarın üstünde tiroid hormonunun uygulanması, negatif feedback inhibisyonla ön hipofizden TSH salgılanmasını azaltır; buna bağlı olarak tiroidin iyod uptake'i ve hormon salgılaması azalır. Bu esasa dayanarak geliştirilen bir teşhis testi **tiroid süpresyon** testidir. Bu testte süprese edici etken olarak genellikle liyotironin sodyum kullanılır ve ağızdan 75-100 μg dozunda 8-14 gün verilir. Süpresyonun göstergesi olarak genellikle radyoaktif iyod uptake'indeki değişme değerlendirilir. Yirmidört saatlik iyod uptake'inin, hormon verilmeye başlanılmasından önceki değerinin, yarısından aşağı düzeye inmesi normal cevap olarak kabul edilir. **Graves-Basedow hastalığı, tiroid kanseri ve otonom salgılama yapan tiroid nodüllerinde süpresyon olmaz;** diğer hipertiroidizm şekillerinde süpresyon normaldir.

II. Antitiroid İlaçlar

Tiroid folikül hücrelerinde, hormon sentezi ile ilgili olan ve bu konunun başında değinilen üç basamaktan birini veya birkaçını bozmak suretiyle hormon biyosentezini inhibe eden ya da radyoaktif iyod gibi tiroid dokusunda konsantre olan ve ışınla folikül hücrelerini tahrip eden ilaçlardır. Hipertiroidizmin tedavisinde kullanılırlar. Aşağıda 4 grup halinde sunulmuşlardır:

1. TİYOÜRE TÜREVLERİ

Tiyoüre, ürenin oksijen atomu yerine kükürt atomunun girmesi ile elde edilen bir bileşiktir. Antitiroid ilaçların önemli bir bölümü tiyoüre türevleridir; bunlar moleküllerinde, bir kısmını tiyoürenin oluşturduğu beş üyeli (imidazol) veya altı üyeli (tiyourasil) heterosiklik halka içerirler. Bu bileşiklere, **tiyoamid veya tiyokarbamid türevleri veya tiyoureylenler** adı da verilir.

Tiroksin ve triiyodotironin sentezini inhibe ederek plazmada bu hormonların düzeyini düşürdüklerinden, onların hipofiz ön lobundan TSH salgılanması üzerindeki frenleyici etkisinin azalmasına neden olurlar. Bunun sonucu **TSH salgılanmasını artırırlar** ve tiroidin aşırı derecede stimüle edilmesine neden olurlar. Tiroid bezinin aktivitesinin artmasına rağmen, tiroid hormonu sentezi azalmış olarak kalır. Bu ilaçların uygulandığı toksik guvatrlı hastaların yaklaşık yarısında tiroidin büyüklüğü küçüldüğü halde, diğerlerinde guvatr küçülmez; ya olduğu gibi kalır veya daha da büyür. Bu nedenle sözü edilen ilaçlara **guvatrojen ilaçlar** adı da verilir. Artan TSH salgısı, tiroid bezinin vaskülaritesini ve içinden geçen kan akımını çoğaltır; stromasını artırır.

Tiyoüre türevi ilaçların tiroid salgısını azaltmaları, uzunca bir **latent periyoddan sonra** ortaya çıkar. Bunun nedeni ilaçların etkisi altında sentezin inhibe edilmesine rağmen, daha önce sentez edilip foliküllerde depo edilmiş bulunan hormonların salıverilmesinin bir süre daha devam etmesidir. İlacın dozu yeterli değilse ve sentez yeterli derecede inhibe edilmemişse, latent periyod daha uzun olur. Yeterli dozda ilaçla **tedaviye başladıktan 2 hafta** sonra hipertiroidizmli hastada genellikle sinirlilik, taşikardi ve halsizlik azalmaya ve vücut ağırlığı artmaya başlar. Bazal metabolizmanın normale dönmesi tedaviye başlandıktan **1.5-2 ay sonra** olur.

Tiyonamid türevi ilaçlardan başka, bazı sebzeler içinde bulunan ve tiyoüre türevlerine yapıca benzeyen **doğal maddeler** de guvatrojen etki yaparlar. Bunlardan en fazla incelenen Brassicaceae familyasından bazı bitkilerde bulunan **proguvatrin** adlı bir maddedir. Bu madde bir prekürsördür ve mide-barsak kanalında esas guvatrojen madde olan **guvatrin**'e dönüştürülür. Lahanada bulunan tiyoglikozidler ve Amerika'ya özgü "Cassava" bitkisinin syanojenik (tiyosyanat oluşturan) glikozidleri de guvatrojen maddelerdir. Sözü edilen bitkilerin fazla yenildiği bölgelerde guvatr insidensi yüksektir. Bu doğal maddelerden başka tiroidle ilgili olmayan indikasyonlarda kullanılan **bazı ilaçlar** da tiroid hormonlarının sentezini bozarak guvatr yapabilirler (örneğin lityum, fenilbutazon, amiodaron, barbitüratlar, karbutamid, sulfonamidler, metaheksamid ve oral kolesistografi ilacı olan iyopanoik asid gibi). Kronik bronşitli hastaların ekspektoran olarak nisbeten yüksek dozda uzun süre kullandıkları iyodür tuzları da guvatr ve hipotiroidizm oluşturabilirler.

Etki mekanizmaları: Tiyoüre türevleri **başlıca üç mekanizma ile**-tiroksin ve triiyodotironin sentezini inhibe ederler: *i)* Tiroid hücresine giren iyodürün orada oksidlenmesini ve tirozine bağlanmasını (iyodinasyonu) inhibe ederler. Bu olay ilacın, **tiroid peroksidazın** (TPO'nun) **hem demiri oksidlenmiş formu** (TPO^+) ile etkileşmesine bağlıdır. Ortamda yeterli derecede iyod yoksa, tiyoüre

türevleri adıgeçen enzim ile birleşerek onu inhibe ederler. Metimazol enzime kovalent bağlanarak onu irreversibl inhibe eder. İyod yeterli miktarda ortamda varsa, bu kez iyodla birleşmiş enzim (TPO-$\dot{I}^+$) bu ilaçları iyodlar ve sonuçta ilacı oksidler; böylece tirozine bağlanabilecek iyod miktarı azaltılmış olur. Ortamda ilaç yoksa TPO-$\dot{I}^+$ kompleksindeki iyod MİT veya DİT'e transfer edilir. ii) Tioüre bileşikleri, DİT'in, bir MİT ile veya diğer bir DİT ile birleşmesini **(kenetlenme olayını) inhibe ederler.** Bu olay sözkonusu ilaçlara, birinci olaya göre daha duyarlıdır. Kenetlenmenin inhibisyonunun mekanizması tam olarak belli değildir; ilacın tiroglobuline bağlanması sonucu, bu proteinin konfigürasyonunun bozulması ile ilişkili olabilir. iii) Tiroid folikül hücresi içinde ve tiroid dışında monodeiyodinasyonla tiroksin'in daha etkin olan triiyodotironin'e dönüşümünü azaltırlar. Tip I 5'-deiyodinaz enzimini inhibe ederler. Ancak bu son etkinin antitiroid ilacın total inhibitör etkinliğine katkı derecesi tam olarak belirlenmemiştir.

Bu etkilerden ilk ikisine bağlı hormon sentezindeki azalma, serum hormon düzeyine hemen yansımaz; çünkü ilaçla tedaviye başlamadan önce sentez edilip foliküllerde depo edilen tiroglobulinden koparılıp dolaşıma verilen hormonun salgı hızı, bir süre daha yüksek düzeyde kalır. Halbuki **üçüncü etki çabuk ortaya çıkar** ve propiltiourasil tarafından oluşturulduğu halde metimazol tarafından oluşturulmaz. Bu nedenle metimazolun hormon düzeyini azaltıcı (terapötik) etkisi birkaç haftadan önce pek belirmediği halde, bu etkiyi de oluşturan **propiltiourasilin terapötik etkisi daha çabuk başlar.** Sözkonusu etki ile T_4'ün T_3'e dönüşümünü azalttığı için propiltiourasil yaşlı hastalarda, kalp hastalıklarında ve tirotoksikoz krizinde (tiroid fırtınasında) metimazola tercih edilir.

Graves-Basedow olgularında yapılan yeni incelemeler karbimazol ve diğer tiyoürelerin tiroid bezindeki lenfositlerde TSİ (tiroid stimüle edici immunoglobulinler) oluşumunu inhibe ettiklerini göstermiştir. Bu olayın da antitiroid etkinliğe katkısı olabilir.

Tiyoüre türevleri, artmış olan serum serbest T_3 ve tiroksin düzeylerini normale düşürürler; fakat hipertiroidizmli hastalarda artmış olan **iyod uptake'i üzerinde belirgin bir etki yapmazlar.** Hasta ötiroid (tiroid fonksiyonu normal) hale döndükten sonra da $^{131}\dot{I}$ uptake'i yüksek düzeyde kalabilir.

İlaçlar ve Farmakokinetik Özellikleri

Hipertiroidizm tedavisinde kullanılan başlıca üç tiyoüre (tiyonamid) türevi vardır: **propiltiourasil, metimazol ve karbimazol.** Diğer bir ilaç olan ve tiourasil'in iyotlu türevi olan iyotiourasil ve onun metil türevi olan metiltiourasil bu ilaçlara göre bir üstünlük göstermez ve fazla kullanılmaz.

Sayılan ilaçlar ağız yolundan alınırlar ve mide-barsak kanalından tamamiyle absorbe edilirler. **Propiltiourasil** çabuk absorbe edilir ve plazma konsantrasyonu yaklaşık 60 dakikada maksimum düzeye erişir; etkisi 3-4 saat kadar sürer. **Metimazol**'un gravimetrik etki gücü, propiltiourasil'e göre 10 kez daha yüksektir; ancak bunun pratik bir önemi yoktur. Metimazol da çabuk absorbe edilir, fakat eliminasyonu daha yavaştır. Plazmada eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 6 saat kadardır; etkisi propiltiourasil'e oranla daha uzun (8 saat kadar) sürer. Metimazol idame tedavisi için günde bir doz halinde kullanılabilir. Agranülositoz yapma potansiyeli propiltiourasilinkinden daha düşüktür. **Karbimazol** bir ön-ilaçtır ve vücutta hidrolizle metimazola dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır; Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Tiyoüre türevleri vücutta total vücut sıvılarının hacmine yaklaşan geniş bir hacimde dağılırlar. Tiroid bezi içinde birikirler. Tiroid bezinde ve karaciğerde kükürt yerine oksijen gelmesi (transsülfürasyon) suretiyle metabolize edilirler. Plasentayı geçerler ve fötusta guvatr oluşturabilirler. Ancak propiltiourasil'in plasentayı geçme yeteneğinin diğerlerininkinden daha düşük olduğu sanılmaktadır. Süt içinde itrah edilirler ve bu ilaçları alan annelerin sütü ile beslenen bebeklerde guvatr meydana gelebilir.

Kullanılış: Tiyoüre türevlerinin tirotoksikoz tedavisinde kullanılışına s. 1341'de değinilmiştir. Çeşitli ilaçların mutad günlük dozları ve alınış sıklığı Tablo 79.1'de gösterilmiştir.

TABLO 79.1
Tiyoüre türevi antitiroid ilaçların hipertiroidizm tedavisinde günlük erişkin dozları ve alınış sıklıkları

İlaç	Günlük doz (mg)	
	Başlangıç	İdame
Propiltiourasil	300-600 4-6 saatte bir bölünmüş dozlar halinde (genellikle 4-8 hafta)	50-150 (3 kezde) (genellikle 8 ay)
Metimazol	20-60 Yukardaki gibi	5-15 (1-3 kezde) Yukardaki gibi

Yan tesirleri: Çeşitli tiyoüre türevlerinin yan tesir insidensi, Tablo 79.2'de gösterilmiştir. En sık görülen yan tesirleri ciltte döküntüler, ilaç ateşi ve **agranülositoz**dur. Bunlardan en ciddi olanı sonuncusudur ve bu ilaçları alanlarda yüzde bire yakın oranda görülür; bu, agranülositoz gibi ciddi bir yan tesir için oldukça yüksek sayılır. Agranülositoz sıklığının metimazol alanlarda, propiltiourasil alanlardakinden daha seyrek olduğu bazı incelemelerde bulunmuştur. Ancak bu iki ilacın tüm yan tesirlerinin sıklığı yönünden farkı yoktur. Agranülositoz; anjin ve ateş yükselmesi ile başlar; hastaya bu belirtiler

ortaya çıkarsa **derhal doktora başvurması** tavsiye edilir. Böyle bir durumda ilaç kesilir, glukokortikoid ve antibakteriyel ilaçlarla tedavi yapılır. Agranülositoz insidensi yaşlı hastalarda yükselir; bir incelemede sözkonusu ilaçlara bağlı agranülositoz riskinin 40 yaşın üstündeki hastalarda bu yaşın altındakilere göre yaklaşık 6 kez daha yüksek olduğu kestirilmiştir.

Sözkonusu ilaçlar sık olarak granülositopeni yaparlar. Granülositopeni hipertiroidizmin de bir belirtisi olduğu için böyle bir durum saptandığında bunun mutlaka ilacın kemik iliğini deprese etmesine bağlı olması gerekmez. Tedavi sırasında devamlı artan bir azalma granülositopeninin ilaca bağlı olduğunu gösterir. Bazı olgularda granülositopeni, agranülositoza dönüşür ve onun habercisidir.

TABLO 79.2
Tiyoüre türevi antitiroid ilaçların total yan tesir ve agranülositoz insidensi (yüzde olarak)

İlaç	Total insidens	Agranülositoz insidensi
Propiltiourasil	3.3	0.4
Metimazol	7.1	0.1
Karbimazol	1.9	0.8
Metiltiourasil	13.8	0.5

Seyrek görülen yan tesirler arasında artriti taklit eden eklem ağrıları, myalji, nörit, kolestatik sarılık, saç ağarması, trombositopeni, lenf düğümü ve tükrük bezlerinin şişmesi ve toksik psikoz gibi belirtiler bulunur.

Tiyoüre türevi ilaçlarla tedavi sırasında, hipertiroidizm'li hastaların bir kısmında guvatrın büyümeye başlaması sonucu, trakea üzerindeki mekanik baskı belirgin hale gelir ve solunum zorluğuna neden olabilir. **Tiroiddeki büyümeyi önlemek için** böyle olgularda ya tiyoüre türevi ilaçlarla tedaviden vazgeçilir veya tiyoüre türevi ilaçla birlikte tiroid hormonu verilir.

2. İYODÜR

İyodür iyonunun besin ve içme suları içindeki **eksikliği,** tiroid hormonlarının sentezini azaltıp TSH salgısının artmasına neden olduğu için guvatr oluşturur. **Fazla iyodür alınması** da tiroid hormonlarının sentezini ve salıverilmesini azaltır; toksik-olmayan guvatr ve hipotiroidizm (iyoda bağlı miksödem) oluşturabilir. Bu nedenle iyodür tuzları, **hipertiroidizm olgularında ve tirotoksikoz krizinin tedavisinde antitiroid ilaç olarak** kullanılabilirler. Nadir görülen bir durum, yüksek dozdaki iyodürlerin, eğilimi olan normal kimselerde kural-dışı olarak hipertiroidizm yapmasıdır; bu duruma **iyod Basedow'u veya iyodla indüklenen hipertiroidizm** denilir (Almanca bir deyimle Jodbasedow); bunun bir şekli müllinodüler tiroid hastalığı olan olgularda görülür (bak. s. 1265). **Toksik nodüler guvatr** olgularında, iyodürler nisbeten sık olarak, **hipertiroidizmi şiddetlendirirler.**

Farmakolojik dozlarda verilen iyodürün, tiroid bezindeki en belirgin etkisi tiroid hormonu sentez ve salıverilmesini çabuk bir şekilde azaltmasıdır. Bu olay, Wolff-Chaikoff blokuna bağlı gözükmektedir (bak. s. 1252). Azalma, tiyoüre türevi ilaçların yaptığının aksine, **gecikmeli olarak** değil, çabuk meydana gelir. Difüz toksik guvatr'lı hastalarda, yükselmiş olan tiroid hormon düzeyinin iyodür verilmesine bağlı olarak azalması **hipotiroid düzeye inecek kadar fazla olmaz** ve düzey normal veya normal aralığın yukarı bölümündeki bir değerde stabilize edilir. Sağlıklı kimselerde iyodür verilmesine bağlı hormon düzeyi azalması feedback etkiyle, TSH salıverilmesini artırıp iyodür etkisini frenlediği halde, **difüz toksik guvatr'lı hastalarda böyle bir frenleme olmaz.** Çünkü bu hastalıkta TSH salgılanma mekanizması suprese edilmiştir ve hasta tedavi ile ötiroid hale getirildikten sonra da supresyon haftalarca veya aylarca devam eder. Otonom olarak aşırı çalışan toksik nodüler guvatr olgularında da benzer supresyon vardır.

İyodür tedavisinin sözkonusu durumlarda yaptığı çabuk **terapötik etkinin mekanizması** tam olarak bilinmemektedir. Başlangıçtaki etki yukarıda belirtildiği gibi, geçici nitelikteki Wolff-Chaikoff blokuna bağlı olabilir. Sürekli terapötik etki, tiroid bezi içindeki fazla miktardaki iyodürün, **tiroglobulin'in hidrolizini** ve ondan T_3 ve T_4 meydana gelmesini bloke etmesine bağlı olabilir. Ayrıca iyodürün sözü edilen hastalarda, daha belirgin olan, adenilil siklazı inhibe edici etkisi ile de ilgili olabilir. Adenilil siklaz-sAMP sistemi, TSH'nin ve TSH-benzeri etki yapan immunoglobulinlerin tiroid hücresindeki etkisine aracılık eder ve folikül boşluğundaki tiroglobulin jelinin endositozla folikül hücresine girmesini ve orada proteolizi sonucu hormon salıverilmesini stimüle eder.

İyodür tedavisinin avantajı, hormon salıverilmesini tiyoüre türevlerine göre daha hızlı bir şekilde inhibe etmesidir. Bu nedenle **tirotoksikoz krizi ve tirotoksikoza bağlı kalp komplikasyonları gibi acil durumları önlemek ve tedavi etmek için** tercih edilir. Tirotoksikozlu hastada, tiroidle ilgili olmayan acil bir durum nedeniyle ameliyat yapmak gerektiğinde hastayı ameliyata hazırlamak için de kullanılır. Aynı şekilde hastayı subtotal tiroidektomiye hazırlamak için de kullanılabilir; hastalık belirtilerini azalttıktan başka tiroidin vaskülaritesini de azaltır ve ameliyat sırasında kanama sorununu hafifletir. Ayrıca, radioaktif iyod tedavisi uygulanan hastalarda, onun etkisinin ortaya çıkması için geçmesi gerekebilen 2-3 ay zarfında hastayı nüksten korumak için de iyodür tedavisi yapılabilir; bu amaçla iyodüre **radyoaktif iyod verilmesinden 10 gün sonra** başlanır.

İyodür tedavisinin bazı **dezavantajları** da vardır: (i) Bazı hastalarda etkisiz bulunabilir. Etkili olduğu olgularda ise etkisi birkaç hafta sürdükten sonra ilaç verilmesine rağmen ortadan kalkabilir (iyod "escape" fenome-

ni). (ii) Etkili olduğu olgularda iyodür tek başına verilmişse, tiroidde aşırı miktarda biriken tiroglobülin, ilaç kesildikten sonra, bol miktarda hormon salıverilmesine neden olur ve hastalık belirtilerini artırır. Ayrıca iyodürden sonra tiyoüre türevi ilaçla tedaviye başlanırsa tedavinin latent periyodu uzar. iii) İyodür tedavisi, ^{131}İ uptake'ini inhibe eder ve bu inhibisyon ilaç kesildikten sonra haftalar sürer. Bu sırada ^{131}İ tedavisi yapmak gerekirse bu tedavi başarısız kalır.

İyodür tedavisi için, ya **doymuş potasyum iyodür solüsyonu** (1 g/ml) veya **Lugol solüsyonu** (% 5 iyod ve % 10 potasyum iyodür içeren bir solüsyon) günde 3 kez ikişer damla dozunda ağızdan verilir. Acil durumlarda ve ağızdan ilaç alamayan hastalarda i.v. yoldan da iyodür solüsyonu uygulanabilir. Hipertiroidizmli hastayı tiroidektomiye hazırlamak için daha yüksek dozda verilirler (birinci solüsyondan günde 3 kez 2-6 damla veya ikinciden 5 damla). Bu uygulamaya, tiroidektomiden 10 gün önce başlanır.

Çernobil nükleer kazasından sonra aşırı-radyasyona maruz kalan ülkelerde ağızdan iyodür alınması tavsiye edilmiştir; bunun nedeni kaza sonucu atmosfere geçen ve oradan besinlere giren radyoaktif iyodun (^{131}İ ve ^{132}İ) vücuda girdikten sonra tiroide geçerek depolanmasını önlemek ve böbreklerden itrahını hızlandırmaktır.

İyodürlerin uzun süre verilmesi **iyodizm** denilen kronik zehirlenme haline neden olur. Bunun başlıca belirtileri ciltte döküntüler (genellikle akne şeklinde), konjonktivit, rinit, tükrük bezlerinde şişme ve salgı artması, damarlarda periarterite benzeyen lezyonlar, purpura ve lökomoid eozinofilik granülositozdur. İyodürler **gebelerde kontrendikedirler;** fötal tiroidin gelişmesini bozarlar.

İyoda bağlı hipertiroidizm: Mutinodüler tiroid hastalığı olan hastaların büyük miktarda iyoda (fazla iyod içeren radyoopak ilaçlar ve amiodaron gibi) maruz kalması sonucu oluşan iyatrojenik bir hastalıktır. Amiodaron alan hastalarda özel bir fokal tiroidit oluşması sonucu da hipertiroidizm oluşabilir. Patojenezinde tiroidin aşırı iyoda maruz kalması sırasında çalışan oto-kontrol mekanizmasının bozulması rol oynar. Klinik belirtileri toksik multinodular guvatra benzer; fakat antitiroid ilaçlara ileri derecede rezistandır. Propiltiourasilin günde 4 kez 200 mg ve metimazolun günde 4 kez 20 mg verilmesi gerekir.

Basit (endemik) guvatrın önlenmesi için iyod kullanılması: Bazı bölgelerde toprak, su ve bunlara bağlı olarak besinlerin iyodür içeriğinin yeterli olmaması sonucu bireylerin günlük iyod alımının eksik olmasına bağlı basit guvatr gelişir. İnsanın günde en az, yaklaşık 75 μg iyoda gereksinimi olduğu kabul edilir. En zengin iyod kaynağı deniz balıkları ve çevrenin iyod durumuna göre süttür. Endemik olarak basit guvatr oluşan, içme sularında iyod içeriğinin düşük olduğu bölgelerde profilaksi için genellikle başvurulan bir yöntem yemek tuzuna iyodat veya iyodür tuzu şeklinde iyod katılmasıdır. İyodlu tuzlar gram başına 50-70 μg potasyum iyodür ve eşdeğeri miktarda potasyum iyodat içerirler. Bu tür uygulamanın büyük yararı yanında bir sakıncası tiroid nodülünü salgı yapar duruma getirerek bazı olgularda hipertiroidizm oluşturmasıdır. Basit guvatrın nodüler duruma geçmesi uzun yıllardan sonra olduğu için sözkonusu bölgelerde 40 yaşını geçmiş kimselerin iyodlu tuz kullanması tavsiye edilmez.

3. RADYOAKTİF İYOD

Hipertiroidizmin tedavisinde, tiroid bezini kısmen tahrip ederek aşırı hormon salgılanmasını azaltmak amacıyla ^{131}İ kullanılır ve potasyum iyodür şeklinde genellikle ağızdan verilir; bunun yarılanma süresi 2 gündür. Diğer izotoplar olan ^{130}İ (yarılanma süresi 12 saat) veya ^{125}İ (yarılanma süresi 60 gün) de kullanılabilir; fakat bunların ^{131}İ 'e göre bir üstünlükleri yoktur. ^{131}İ, hipertiroidizmin ucuz, kolay ve etkin bir şekilde tedavisine olanak verir. Radyoaktif iyodür, soğuk (normal) iyodür gibi tiroid bezi tarafından yakalanır; tiroglobülin'in yapısına girer ve böylece folikül içindeki kolloidde toplanır. Yayınladığı **beta-ışınları,** çevresinde ortalama yarım mm'lik derinliğe kadar nüfuz eder ve o bölgede tiroid folikül hücrelerini tahrip eder. Ayrıca **gama-ışınları** da yayınlar; bu ışınların tahrip edici gücü çok zayıftır; fakat tiroid dışına da çıkabildiklerinden ^{131}İ uptake testinde belirli sürede tiroidde toplanan iyod miktarının gama-ışını sayaçları ile dışardan kolayca ölçümüne olanak verirler.

Radyoaktif iyod, **uygun görülen hipertiroidizm olgularında** tedavi amacıyla tiroid bezinin tahmin edilen ağırlığının gramı başına, genellikle 140-160 μCi (mikroküri) dozunda verilir; bu şekilde doz saptanmasında hastada daha önce yapılan radyoaktif iyod uptake testinde bulunan iyod uptake yüzdesi de gözönünde tutulur. Diğer bir yaklaşım ilacın 4-10 mCi (milikürі) standart dozunda uygulanmasıdır. Şu anda ülkemizde ambulatuar olarak verilecek dozun üst limiti 10 mCi'dir. Eğer ilk uygulama yeterli derecede tiroid ablasyonu yapmamışsa 6 ay sonra aynı doz tekrar uygulanabilir. **Toksik nodüler guvatrda ve özellikle tiroid kanserinde** radyoaktif iyod daha yüksek dozda kullanılır; atriyal fibrilasyonu olan olgularda da sinus ritmine dönüşü hızlandırmak için yüksek doz (16 mCi gibi) tavsiye edilir. **Tiroid kanserinde** metastazsız olgularda 50 mCi uygulanır; daha sonra metastaz oluştuğunda veya metastazlı olarak başvuran hastalarda 100-150 mCi dozunda verilir. Radyoaktif iyod uygulanmasını izleyen birkaç gün veya birkaç hafta içinde hipertiroidizm belirtileri geçici olarak şiddetlenir. Ayrıca radyoaktivitenin yaptığı tahrişe bağlı reaksiyon **(radyasyon tiroiditi)** nedeniyle, tiroid bölgesinde şişme ve ağrı oluşur. Bu ilacın tiroid kanseri ve lösemi oluşturduğu şeklindeki kuşkuların geçerli olmadığı saptanmıştır.

Radyoaktif iyod tedavi dozunda uygulandığında, hipertiroidizmi düzelttikten sonra 15 yıl izlenen bir hasta grubunda hipotiroidizm insindensi %80 olarak bulunmuştur. Ayrıca gonadlar üzerindeki potansiyel mutajen etkisi nedeniyle, 40 yaşından aşağı olan üretken çağdaki hastalarda veya emziren annelerde kullanılmaması tavsiye edilir. Oftalmopatisi olan hipertiroidizmlilerin çoğunda, radyoaktif iyod uygulanmasından sonra oftalmopati alevlenir; buna karşı sistemik glukokortikoid tedavisi ile birlikte uygulanan radyoaktif iyodda bu riskin daha düşük olduğu saptanmıştır. Tiroid kanserinde maksimum kümülatif radyoaktif iyod dozu 900 mCi'dir.

Radyoaktif iyod uptake (RAIU) testi: Tiroid hastalıklarının teşhisinde sık kullanılan bir testtir. Hastaya ağız yolundan çok küçük ve zararsız dozda radyoaktif iyod verilir ve 24 saat sonra tiroid scanning'i yapılarak tiroid bezinde toplanan radyoaktivite ölçülür. Doz erişkinlerde 10-40 μCi'dir. Bebeklerde 1 μCi'yi ve çocuklarda 10 μCi'yi aşmayan dozlarda vücut ağırlığına göre doz saptanır. Yirmidört saat sonra tiroid bölgesinde ölçülen radyoaktivite uygulanan dozun yüzdesi olarak ifade edilir. Yüzde 5 ile 30 arasındaki değerler, genellikle tiroid fonksiyonunun normal olduğunu gösterir. Hipertiroidizm'de bazı istisna durumları hariç, uptake %30'un üstüne çıkar. Hipotiroidizmde ise uptake %5'in altındadır.

4. İYODÜR GİRİŞİNİ İNHİBE EDEN ANYONİK İLAÇLAR

Tiroid hücresi membranında iyodür uptake'ini yapan aktif transport sistemine karşı bu iyonla yarışan tiyosyanat (SCN^-), perklorat (ClO_4^-), perteknetat (TcO_4^-) ve nitrat (NO_3^-) gibi anyonlar uptake'i inhibe ederek tiroidde hormon sentezini bloke ederler, hipofonksiyon oluştururlar ve guvatr yapabilirler. Bu anyonlardan en güçlüsü perklorat iyonudur; sodyum veya potasyum perklorat şeklinde kullanılır. Günde 1 g'dan daha düşük dozlarda kullanıldığında yan tesir insidensi düşük ise de irreversibl aplastik anemi yapması nedeniyle kullanılması tavsiye edilmez. Ayrıca, bu tür ilaçların etkinliği, besinle fazla iyod alındığında belirgin şekilde azalır. Etkinliklerinin alınan iyod miktarına göre değişmesi bir sakınca oluşturur.

HİPERTİROİDİZMİN TEDAVİSİ

Graves-Basedow hastalığının tedavisi **üç şekilde yapılır:** i) Antitiroid ilaçlarla yapılan palyatif tedavi, ii) Cerrahi girişimle tiroidin bir kısmının çıkartılması (subtotal tiroidektomi). iii) Radyoaktif iyodla tiroid folikül hücrelerinin kısmen tahrip edilmesi (radyoterapi). Son iki yaklaşım radikal tedaviye olanak verir; hastayı kalıcı bir şekilde ötiroid duruma getirirler. Ancak önemli bir sakıncaları nisbeten sık bir şekilde kalıcı hipotiroidizm oluşturmalarıdır. Bu bölümde antitiroid ilaçlarla yapılan tedavi üzerinde durulacaktır.

İlaçla tedavi için **rutin olarak** tiyoüre türevi ilaçlar ve **özel durumlarda** iyodür kullanılır. Tiyoüre türevleri, tiroidi fazla büyümemiş olan ağır olmayan genç hastalarda daha fazla etkili, yaşlı ağır veya tiroidi fazla büyümüş hastalarda ise daha az etkilidirler. Bu ilaçlar hasta ötiroid duruma gelene kadar başlangıçta yüksek dozlarda (örneğin günde 300-600 mg propiltiourasil)genellikle 4-8 hafta verilirler. Bu durum hastaların bir kısmında daha uzun süren bir uygulama sonunda sağlanabilir. Sonra doz azaltılır; hastalık belirtilerinin yeniden ortaya çıkmasını önleyecek, fakat hipotiroidizm oluşturmayacak bir düzeyde tutularak tedavi idame ettirilir (bak. Tablo 79.1). Son zamanlarda bazı araştırmalar, hasta ötiroid hale geldikten sonra antitiroid tedaviye düşük doz (örneğin 25-50 μg) levotiroksin sodium eklenmesi ile remisyon şansının arttığını göstermiştir. Daha önce değinilen nedenlerle (bak. s. 1262) ilaç tedavisi ile hastalığın belirtilerinin düzelmeye başlaması, en az birkaç haftalık **latent periyod**dan sonra olur; propiltiourasil'in etkisi metimazol'unkine göre daha erken başlar. Daha önce hasta iyodlu ilaçlar almışsa, latent periyod daha da uzun olur. İdamenin uzun süre (genellikle 18 ay) devam ettirilmesi gerekir. Uygulamaya son verdikten sonra hastalar uzun süre gözlem altında tutulmalıdırlar; çünkü tedavi edilen olguların % 60-80 kadarında **nüks** (relaps) olur. Ağır ekzoftalmosa karşı, yüksek doz glukokortikoid (örneğin, önce 7-14 gün, bölünmüş dozlar halinde günde 100 mg prednizon ve sonra aynı dozu gün aşırı vererek) uygulanır ve pretibyal ödem için lokal glukokortikoid veya octreotid kullanılır.

Antitiroid ilaçlar hipertiroidizın'de radikal tedavi sağlamazlar. Yukarıda belirtildiği gibi, hastaların ancak %20-40 kadarında remisyon (düzelme) yapabilirler ve remisyon sağlananlarda ilaç kesildikten sonra hastalık yeniden nüksedebilir. Eğer nüks olmamışsa, bu, hastalığın doğal seyri nedeniyle belirtilerin bir süre için gerilediğini gösterir. Tirotoksikozlu hasta ilaçla ötiroid hale getirildiğinde, hastalık sırasında anormal olan tiroid süpresyon testi normal duruma gelir. **Hastada tiroidin süprese edilebilmesi,** hastalık belirtileri tamamen düzelmese bile, antitiroid tedavinin başarılı olduğunu gösteren bir işarettir. Hastaların ancak %50'den düşük bir oranında remisyon yapabilmeleri nedeniyle, hipertiroidizmin inisyel tedavisi için önemleri kısıtlıdır. Bazı hekimler, hipertiroidizm tedavisi için, özellikle hasta orta yaşlı veya yaşlı ise ve/veya hastalık ağırsa, böyle bir tedaviyi denemeksizin **doğrudan doğruya subtotal tiroidektomi** yapılmasını veya radyoaktif iyod uygulanmasını tercih ederler.

Graves-Basedow hastalarının tedavisi için, subtotal tiroidektomiye karar verilmişse, hastanın **cerrahi girişime hazırlanması** için önce tiyoüre türevi ilaçlarla tedavi yapılır ve hasta ötiroid hale getirilir. Bundan sonra, ame-

liyata on gün kala iyodür tedavisine başlanır. İyodür tedavisine ameliyattan sonra 7–10 gün daha devam edilir. **İyodür tedavisinin tiroid salgısını azaltıcı etkisi çabuk (24 saat sonra) başlar ve 10–15 günde maksimuma erişir.**

Toksik adenom, tiroidde unilateral lobektomi yapmak veya düşük dozda (genellikle 20–30 mCi) radyoaktif iyod vermek suretiyle tedavi edilir; ancak bu uygulamalardan önce propiltiourasil veya metimazol verilerek hasta ötiroid duruma getirilmelidir. **Toksik multinodüler guvatr**ın tedavisi güçlük arzeder. Subtotal tiroidektomi ile tam bir tedavi mümkündür; fakat hastaların ameliyata dayanıklılığı düşüktür. Nisbeten yüksek dozda radyoaktif iyod verilerek tedavi edilebilirler; fakat tek dozla bütün nodülleri tahrip etmek zordur ve uygulamanın tekrarlanması gerekebilir. **Antitiroid ilaç**lar, hastayı ancak kısa bir süre için kontrol altına alabilirler; bu ilaçlar sözü edilen durumlarda, sadece, **yukarıdaki uygulamalardan önce hastayı ötiroid hale getirmek** ve böylece ameliyatın veya radyoaktif iyod uygulamanın riskini azaltmak için kullanılırlar.

Sempatolitik ilaçlar: Hipertiroidizm halinde sempatik etkinlik bazı organlarda potansiyalize edilmiş durumda olduğu için hastalığın bazı belirtilerine karşı **propranolol ve diğer β-reseptör blokörleri** kullanılabilir. Bu ilaçlar özellikle kalpteki aşırı etkinliğe ve ekzoftalmosa karşı iyi gelirler. Aynı belirtilere karşı rezerpin ve guanetidin gibi adrenerjik nöron blokörleri de denenmiş, fakat β-blokörler kadar etkili bulunmamışlardır.

III. Tirotropin (TSH)

Tirotropin (TSH) ön hipofizdeki tirotrof hücreler tarafından salgılanan ve tiroid bezinin tiroksin ve triiyodotironin salgısını düzenleyen hormondur. Molekül ağırlığı 28.3 kilodalton olan bir glikoproteindir. Molekülünde amino asidler yanında galaktozamin ve glukozamin rezidüleri bulunur. Tirotropin molekülü, birbirine gevşek olarak (kovalent bağla değil) bağlanmış **iki zincirden oluşur:** i) α zinciri, LH, FSH ve koryonik gonadotropin'in a zincirinin aynıdır; 96 amino asid rezidüsü içerir. ii) β zinciri, 113 amino asidden oluşan ve tiroid hücresindeki reseptöre afiniteden, biyolojik ve immünolojik spesifik etkinlikten sorumlu olan zincirdir. Bu iki zincir birbirinden ayrıldığında tirotropik etkinlik ortadan kalkar. β zincirinin biyolojik etkinlik gösterebilmesi için, a zinciri ile kombine olması gerekir. Tıbbi amaçla kullanılan tirotropin hormonları arasında ufak yapı farkları vardır ve bir memeliden elde edilen hormon diğerinde de etkilidir; ancak yabancı tirotropin'e karşı kısa zamanda antikor oluşturduğundan ve oluşan antikorlar tirotropini bağladıklarından, tirotropin preparatlarına karşı kısa sürede tolerans gelişir.

Fizyolojik etkileri: TSH'nin memeli deney hayvanına injekte edildiğinde, tiroid kan akımını hızlandırdığı ve bezden tiroid hormonlarının salıverilmesini birkaç dakika içinde artırdığı gösterilmiştir. Salıverilmedeki artma, kolloidin içindeki tiroglobülin'in folikül hücresine endositozla alınmasındaki ve orada tiroid hormonlarına parçalanmasındaki artmaya bağlıdır. TSH, ayrıca hormon biyosentezini de hızlandırır. Folikül hücresi içine iyodür transportunu **bifazik** bir biçimde etkiler; önce 4 saat kadar süren inisyel akut azalma yapar, daha sonra artma yapar. İyodürün organikleşmesini folikül hücresinde H_2O_2 oluşumunu artırmak suretiyle hızlandırır. Sentez edilen tiroglobulin'in folikül hücresinden jel içine transferini de hızlandırır.

İnjeksiyonlara yeterli bir süre devam edilirse **tiroidde histolojik değişiklikler** de oluşur. Folikül epitel hücreleri yassı durumdan silindirik duruma geçerler; böylece folikül boşluğu ufaltılır ve içinde depo edilmiş kolloid azaltılır. Kolloidin içinden tiroglobülin kaybolmasının hızlanması vakuol oluşumuna neden olur. Uzun süren (kronik) TSH stimülasyonu, tiroid folikül hücrelerinde transkripsiyonel ve translasyonel etkinliği artırır ve sonuçta **hiperplazi ve guvatr oluşturur.** Plazmada tiroid hormonlarının düzeyi yükselir. Tiroidin iyod uptake hızı fazlalaşır.

Tiroid folikül hücrelerinde, **TSH'ye özgü reseptörler** hücre membranı üzerinde yerleşmişlerdir. Bunlardan TSH tarafından aktive edilmeleri, tiroid hücresinde adenilil siklaz enzimini aktive eder ve siklik AMP oluşumunu artırır. Yukarıdaki etkilerin bir bölümünü bu mekanizma ile oluşturur.

Salgılanması ve eliminasyonu: Hipofiz ön lobundan tirotropin salgılanması iki faktör tarafından kontrol edilir: **i) Tiroid hormonları:** Tiroid hormonları gerek hipotalamus ve gerekse hipofiz ön lobu düzeyinde etki yaparak tirotropin sentez ve salgılanmasını inhibe ederler (bak. 76. Konu Şekil 76.3 ve s. 1320). Bu inhibisyon, serum T_3 düzeyi ile değil, T_4 düzeyi ile korrelasyon gösterir; fakat hücre içine giren T_4 orada monodeiyodinasyona uğrayarak T_3'e dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır. Tiroid hormonlarının tirotrof hücrelerde yaptığı inhibisyon, onların bu hücrelerin TRH'ye duyarlığını azaltmalarına bağlıdır. Uzun süre tiroid hormonu uygulandığında tirotrof hücrelerde **TRH reseptörlerinin azaldığı** bulunmuştur; bu durum uzun sürede gelişen duyarlık azalmasından sorumlu olabilir; fakat tiroid hormonlarının hemen oluşturdukları TRH'ye duyarlık azalmasının mekanizması bilinmemektedir. **Kretinizm ve miksödem**'de tirotrof hücrelerin TRH reseptörlerinin sıklığı artar ve kanda **tirotropin düzeyi yükselir.** Antitiroid ilaçlarla tedavi edilen hastalarda veya tiroidektomi yapılanlarda da aynı durum oluşur. ii) Tirotropin salıverici hormon (TRH): Hipotalamustan salgılanır ve hipofiz ön lobuna

taşınarak tirotrof hücrelerin T_3'ün inhibitör etkisine duyarlığını azaltır ve tirotropin salgılanmasını artırır.

Yukarıdaki duruma göre, ön hipofizdeki tirotrof hücrelerden TSH salgılanma hızı, tiroid hormonları ile TRH arasındaki dengeye bağlı olarak ayarlanır. Ayar mekanizması çok duyarlıdır; tiroid hormon düzeyinde oluşan çok ufak bir değişme bile TSH salgılanmasını etkileyebilir.

Normal kimselerin çoğunda serumdaki tirotropin düzeyi 0.5–5 μÜ/ml'dir; deneklerin %10 kadarında bu değer ölçülemeyecek kadar küçük (1 μÜ/ml>) bulunmuştur. Tirotropinin normal üst limiti laboratuardan laboratuara değişkenlik gösterir. **Hipotiroidizm olgularında** serum tirotropin düzeyinde nadir istisnalar hariç, meydana gelen yükselmenin derecesi ile **hastalığın ağırlığı arasında korrelasyon vardır.** Basit toksik-olmayan guvatrın patojenezinde tirotropin önemli rol oynar; fakat bu tür guvatr olgularında serumda tirotropin düzeyi genellikle artmamıştır. Muhtemelen folikül epitel hücreleri, tirotropinin etkilerine karşı aşırı duyarlılaşmışlardır. Tirotropin hipersekresyonuna bağlı nadir bir hipertiroidizm türü hariç, hipertiroidizm olgularında serum tirotropin düzeyi normalin altındadır. Sekonder (ön hipofiz yetmezliğine bağlı) ve tersiyer (hipotalamik yetmezliğe bağlı) hipotiroidizm olgularında da tirotropin salgılanması ve serumdaki düzeyi düşer.

Tirotropin'in normalde plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 35 dakikadır. Hipotiroidizm halinde yıkımı yavaşlar ve bu süre uzar. Hipertiroidizm halinde yarılanma ömrü kısalır.

Tirotropin'in yan tesirleri ve kontrendikasyonları, tiroid hormonlarınkine benzer. Koroner yetmezliğini, konjestif kalp yetmezliğini ve adrenal korteks yetmezliğini artırır. Bu hastalıkları olan kimselerde ve yeni miyokard infarktusu geçirenlerde kullanılmamalıdır.

Kullanılışı: Sığır hipofizinden elde edilen saflaştırılmış tirotropin ilaç olarak hazırlanmıştır.

Tirotropin preparatı, etkisine karşı kısa zamanda **tolerans** geliştiği (antikor oluşumu nedeniyle) ve tiroid preparatları ile daha kolay ve ucuz tedavi yapıldığı için **hipotiroidizm tedavisinde kullanılmaz.** Toksik guvatr ve tiroid kanseri olgularında, tiroid bezinin daha fazla iyod tutmasını sağlamak ve böylece **radyoaktif iyodun etkinliğini artırmak** için, onunla yapılan tedaviden önce uygulanmak suretiyle yardımcı ilaç olarak kullanılır. Bu amaçla, birkaç gün, günde 3 kez 10 Ü dozunda tirotropin injekte edilir ve sonra radyoaktif iyod verilir.

TSH stimülasyon testi: Hipotiroidizm olgularında tiroid bezinin fonksiyonel kapasitesini kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla kullanılan bir testtir. Üç gün süre ile günde bir kez 5 veya 10 Ü i.m. TSH uygulanır. Son dozdan 24 saat sonra radyoaktif iyod uptake testi yapılarak, tiroidin cevap verme kapasitesinde meydana gelen değişiklik, ilaçtan önceki ölçüme göre değerlendirilir. Hipopitüvitarizme bağlı hipotiroidizm halinde TSH, tiroid salgısını ve dolayısıyla iyod uptake'ini artırdığı halde, tiroid dokusunun harap olmasına bağlı olgularda iyod uptake'ini artırmaz.

TSH stimülasyon testinin diğer bir kullanılış yeri aşağıda belirtilmiştir: Hipertiroidizm bazı olgularda zamanla hipotiroidizme dönüşebilir. Bu hastalarda tedavi için kullanılan antitiroid ilaçların bir yan tesiri olarak da hipotiroidizm ortaya çıkabilir. Doğal olarak oluşan hipotiroidizm ile ilaca bağlı olan hipotiroidizm, **TSH testi ile ayırt edilebilir.** Birinci durumda tiroid bezi TSH'ye cevap verir.

TSH stimülasyon testi, hipertiroidizmi şüphe edilen olgularda tiroid sintigrafisinde inaktif gibi gözüken odakların fonksiyonel durumunu değerlendirmek amacıyla da kullanılabilir.

IV. Tirotropin Salıverici Hormon (TRH)

Hipotalamustan salgılanan ve hipofiz ön lobundaki tirotropin salgılayan hücreleri stimüle eden bir maddedir. Aynı yerdeki hücrelerin **prolaktin** salgısını da artırır. Hipotalamustan başka beynin diğer yerlerinde bulunmuştur; hormonal fonksiyonu yanında nöromediyatör olarak da rol oynar (bak. 54. Konu). Hipotalamustan salgılanması, tiroid hormonları ve sinirsel impulslar tarafından kontrol edilir. Beyinde noradrenerjik yolakların stimülasyonu TRH salgılanmasını artırır; dopaminerjik veya serotonerjik yolakların stimülasyonu ise TRH salgılanmasını inhibe eder. Hipotalamusta, spesifik opioid reseptörlerinin morfin tarafından aktivasyonu da inhibisyona neden olur. TRH'nin farmakolojik dozlarda plazma kortizol düzeyini yükseltiği bulunmuştur; bu muhtemelen ACTH salgılanmasının artmasına bağlıdır.

Kasaplık hayvanların beyin sapından saf olarak izole edilmiş, yapısı aydınlatılmış ve sentezi yapılmıştır. Bir tripeptid olup, kimyasal adı **piroglutamilhistidin-prolinamid**'dir. İlaç olarak adı **protirelin**'dir; sentezle yapılır.

TRH'nin deney hayvanlarında, farmakolojik dozlarda SSS'ni stimüle ettiği, EEG'de ve behevyorda uyanca (arousal'a) ve motor aktivitede ve kas tonusunda artmaya neden olduğu bulunmuştur; ayrıca sempatik hiperaktivite belirtileri oluşturduğu saptanmıştır. SSS'ni deprese eden genel anestezik ilaçların yaptığı depresyonu antagonize eder (**analeptik etki**). Ön hipofizden prolaktin salıverilmesini ve akromegalili hastalarda (fakat normal kimselerde değil) büyüme hormonu salıverilmesini stimüle eder.

TRH, tiroid hastalıklarında bir teşhis testi olan **TRH stimülasyon testi** ile ön hipofiz fonksiyonunun ve indirekt olarak tiroid fonksiyonunun incelenmesi için kullanılır. TRH ile ön hipofizin tirotrof hücreleri stimüle edil-

diği zaman, serum TSH düzeyinde oluşan artma, onun bazal serum düzeyi ile doğru orantılı boyutlarda olur. TRH uygulanması, TSH salgılanmasında mevcut eksikliği veya fazlalığı abartılmış bir şekilde ortaya koyar. Bu testin yapılışına Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2516).

İlginç olarak **majör depresyonlu** (özellikle ünipolar depresyonlu) hastalarda TRH testine verilen TSH cevabının normalin altına düştüğü yani küntlenmiş olduğu bulunmuştur; aynı durum alkoliklerde de olabilir. Bu bulgunun majör depresyonun patojenezinde öneminin olup olmadığı bilinmemektedir. TRH, **SSS'nin travmatik ve dejeneratif bozukluklarının** tedavisi için kullanılmıştır; alınan sonuçlar tartışmalıdır. Endokrin nitelikte olanların dışında önemli bir yan tesiri yoktur.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. TİROİD HORMONLARI

1. Levotiroksin sodyum müstahzarları:
- Levotiron (A. İbrahim): 100 µg'lık tablet. 100 Tablet/kutu.
- Tefor Duotab (Organon): 100 µg'lık tabletler. 100 Tablet/kutu.

2. Liyotironin sodyum müstahzarları:
- Tyromel (A. İbrahim): 25 µg'lık tablet. 50 Tablet/kutu
- Bitiron (A. İbrahim): Bak. 1. Bölüm.

3. Tiroid ekstresi müstahzarları:
- Thyranon (Organon): 100 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu (üretilmiyor).

II. ANTİTİROİD İLAÇLAR

1. Propiltiourasil müstahzarları:
- Propycil (Dr. F. Frik): 50 mg'lık tablet. 20 ve 50 Tablet/kutu.

2. Metimazol müstahzarları:
- Thyromazol (A. İbrahim): 5 mg'lık tablet. 100 Tablet/kutu.

3. Sodyum ve potasyum iyodür:
- Müstahzarları yoktur; reçete ile eczanede "doymuş potasyum iyodür solüsyonu" veya "Lugol Solüsyonu (TF*)" şeklinde yaptırılabilirler.

III. DİĞER İLAÇLAR

1. Tirotropin (TSH) müstahzarları:
- Thyratrop (Ferring, Almanya): 10 Ünitelik viyal. 1 Viyal/ kutu.
- Thyreostimulin (Organon Teknika, Almanya): 30 Ünitelik viyal. 1 Viyal/kutu.

2. TRH (protirelin) müstahzarları:
- Relefact TRH (Aventis): 0.2 mg/1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu ve 10 ampul/kutu.
- Thyroliberin/TRF (Merck, Almanya): 40 mg'lık tablet ve 0.2 mg/2 ml'lik ampul. 1 Tablet/kutu, 5 Tablet/kutu, 1 ampul/kutu ve 5 ampul/kutu.

* Türk Farmakopesi 1974.

80. Konu

KALSİYOTROPİK İLAÇLAR: PARATİROİD HORMONU, D VİTAMİNİ, KALSİTONİN, BİFOSFONATLAR VE DİĞERLERİ

Giriş • Kemik Dokusunun Temel Özellikleri • Kalsiyum ve Kalsiyum Homeostazı • I. Paratiroid Hormonu • II. D Vitamini ve Aktif Metabolitleri • Absorpsiyon, Dağılım Biyoaktivasyon ve Eliminasyon • D vitamini Reseptörleri • Fizyolojik ve Farmakolojik Özellikleri • D Vitamini Preparatları ve Aktif Türevleri • Kullanılış • D Vitamini Zehirlenmesi • III. Kalsitonin - Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Preparatları • Kullanılışı • IV. Bifosfonatlar • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Özellikleri • Kullanılışları • İlaçlar • Yan Tesirleri • Kontrindikasyonları • V. Kalsiyum Metabolizmasını Etkileyen Diğer Hormon ve İlaçlar • Estrojenler ve Androjenler • Büyüme hormonu • Glukokortikoidler • Tiroid hormonları • Sodyum fluorür • Diğerleri • VI. Kalsiyum Bileşikleri • Kalsiyum Metabolizması Bozukluklarında Kullanılan İlaçların Klinik Farmakolojisi • Müstahzar Örnekleri •

Kalsiyotropik ilaçların etkilerinin, etki mekanizmalarının ve klinik önemlerinin iyi anlaşılabilmesi için bu ilaçlara değinmeden önce hepsinin ortak hedef organları olan kemiklerin fizyolojisi ve kalsiyum ve kalsiyum homeostazı hakkında genel bilgi verilmesi uygun görülmüştür.

Kemik Dokusunun Temel Özellikleri

Kemiklerin iki önemli fonksiyonu vücuda destek olma ve **kalsiyum iyonu rezervuarı** olmalarıdır. Bileşiminin yaklaşık 2/3'ünü mineral ve 1/3'ünü organik maddeler oluşturur. Mineralin %95' ini hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) şeklindedir. Kemikte bulunan kalsiyumun bir bölümü vücut sıvılarındaki kalsiyum iyonu ile denge halindedir. Kemiğin organik maddesinin büyük kısmı **tip 1 kollajen** halindedir; kollajen dışındaki önemli organik maddeler arasında osteokalsin ve dönüştürücü ("transforming") büyüme faktörü (TGF) bulunur. Organik matriksin %2' sini ise kemiğin yapılmasından, rezorpsiyonundan ve kemiğin yenilenmesinden ("remodelling"den) sorumlu olan **kemiğe özgü 3 tür hücre** oluşturur. Bunlardan **osteoblastlar**, primitif mezenşimal hücrelerden türerler ve salgıladıkları maddelerle hem kemiğin matriksini oluştururlar ve hem de matriksi mineralize ederler. **Osteoklast hücreler,** prekürsör mononükleer hücrelerden türerler ve oluşmuş kemiği hem hücresel (özellikle H+-ATPazlar aracılığıyla) ve hem de fizikokimyasal proçeslerle yıkarlar ve onun rezorpsiyonuna neden olurlar. **Osteosit hücreler** osteoblastların farklılaşmış şeklidir ve kemik dokusunun beslenmesini sağlarlar. Kemik oluşumunun **(osteoblastik etkinliğin)** serumda ölçülen **göstergelerinden biri kemiğe-özgül alkalin fosfatazdır**; bu madde osteoblastların sitoplazma membranında bulunur ve osteoblastik etkinlik sırasında salgılanır. Diğer bir madde osteoblast kaynaklı, K vitaminine-bağımlı gama-karboksiglutamik asidli protein (kemik Gla proteini) olan **osteokalsin**'dir; serumdaki düzeyi kemik mineralizasyonunun hızına paralel olarak değişir. Osteoblastların kemik matriksine kollajen fibrilleri salgılamasının hızını yansıtan **serum tip 1 prokollajen karboksi-terminal propeptidi (P1CP) düzeyi** de diğer bir göstergedir. Osteoklastik etkinliğin **(kemik rezorpsiyonunun) göstergeleri** plazmadaki "tartrata-rezistan asid fosfataz (TRAP)"düzeyi, "idrardaki tip 1 kollajenin deoksipiridinolin çapraz-bağlanmış (cross-linked) teleopeptid alanı" düzeyi ve idrar kalsiyum/kreatinin oranıdır (Cassidy ve diğ., 1995).

Bebeklikten otuzlu yaşların ortasına kadar kemik oluşumu, kemik rezorpsiyonundan daha hızlı olur ve o yaşlara kadar kemik kitlesi artar (kemik kitle birikmesi). Kitle artması prepubertal ve pubertal dönemde en hızlı olur.

Anatomik bakımdan **iki türlü kemik dokusu** ayırt edilir: **Kortikal kemik** (som kabuk) ve **trabeküler kemik** (süngerimsi öz). İskeletin eklenti (apendiküler) kısmındaki kemikler (ekstremitelerinki gibi), kortikal kemikten zengindir. Vertebralar, pelvis ve kafa kemikleri gibi iskeletin eksen (aksiyel) kısmındaki kemikler ise trabeküler kemikten zengindir. Trabeküler kemik, kalsiyum rezervuarı olarak rezorpsiyona elverişli daha geniş bir yüzey alanı oluşturur.

Gelişme çağında meydana gelen **kemik modelleme** (modelling) ve erişkin çağda yaşam boyu meydana gelen **yeniden modelleme** (remodelling) olayları, osteoblastların ve osteoklastların eşgüdümlü ortak çalışmaları ile olur.Osteoblastlar salgıladıkları faktörlerle osteoklastların sayılarını ve etkinliklerini artırabilirler. Kararlı durumda modelleme sırasında belirli bir zamanda oluşan kemik miktarı rezorpsiyonla kaybolan kemik miktarına eşittir. Rezorpsiyon ve kemik oluşumu olayları arasında bir kenet ("coupling") vardır. Ancak rezorpsiyondaki artma veya azalmanın kemik oluşumuna yansıması **birkaç haftalık latent süreden** sonra olur.

Kalsiyum ve Kalsiyum Homeostazı

Paratiroid hormonu, D vitamini ve daha az derecede olmak üzere kalsitonin vücutta kalsiyum dengesinin dü-

zenlenmesinden sorumludurlar. Bu düzenlemeyi birbirleri ile karmaşık bir şekilde etkileşerek ve böylece biri diğerinin etkisini tamamlayarak integre bir biçimde yaparlar.

Kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesine, yukarıda adı geçen üç ana düzenleyici hormona ilave olarak ikinci planda olmak üzere estrojenler, androjenler, glukokortikoidler, tiroid hormonları ve büyüme hormonu da katkıda bulunur (bak. s. 1292-93).

Plazmada normal kalsiyum düzeyi oldukça sabittir; ortalama 9.5mg/dl'dir ve 8.5 ile 10.4 mg/dl (veya 2.1 mM ile 2.6 mM) arası gibi dar bir aralıkta değişir. Plazmada kalsiyum **3 fraksiyon** halinde bulunur: **(i) İyonize kalsiyum:** Totalin %50'sini teşkil eder. **(ii) Proteine bağlı kalsiyum:** Totalin %40'ını oluşturur. Bu fraksiyondaki kalsiyumun %90'a yakını albumine ve geri kalanı globulinlere bağlanmıştır. Kalsiyumun proteinlere bağlanması pH'ye bağımlı olduğu için kan pH'sinin değişmesi bağlı kalsiyumun total içindeki payını değiştirir. Şöyle ki asidoz bağlanmayı azaltır ve iyonize kalsiyum düzeyini yükseltir. Alkaloz ise (hiperventilasyona bağlı akut respiratuvar alkaloz sırasında olduğu gibi), bağlanmayı artırır, iyonize kalsiyum düzeyini düşürür ve tetani belirtilerine yol açabilir. Hipoproteinemi durumunda plazmadaki total kalsiyum düzeyi düşer; fakat iyonize kalsiyumun düzeyi değişmez. **(iii) Suda çözünen kompleks şeklindeki kalsiyum:** Plazmadaki total kalsiyumun %10'unu teşkil eder; kompleks, kalsiyumun plazmadaki fosfat, sitrat, bikarbonat ve benzeri anyonlarla birleşmesi sonucu oluşur. Bu fraksiyondaki kalsiyum iyonize değildir. Birinci ve üçüncü fraksiyonlar kapillerlerin çeperinden difüze olabilir ve ikisi birlikte **difüzyona veya ultrafiltrasyona elverişli fraksiyonu** oluşturur; bu fraksiyon ekstraselüler sıvıdaki kalsiyumla denge halindedir. İkinci fraksiyon difüzyona elverişli değildir.

Kalsiyumun bir kısmı hücre içinde, membran, mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi çeşitli hücre organellerine bağlanmış durumdadır; diğer kısmı ise sitosolda serbest durumdadır.

Kalsiyumun başlıca fonksiyonlarına ve kalsiyotropik hormonlar tarafından etkilenen olaylar olan kemiklerde kalsiyum toplanması ve salıverilmesi (mobilizasyonu) barsakta kalsiyum absorpsiyonu ve böbreklerden ve barsaktan kalsiyum itrahı olaylarına Kitabın 6. Baskı 3. Cildinde ayrıntılı olarak değinilmiştir (bak. s. 2665-69).

Kalsiyum dengesi: Kararlı durumda vücuttaki günlük kalsiyum bilançosu aşağıdaki şekildedir. Gelişmiş ülkelerin diyet düzeyinde, yiyecek ve içeceklerden günde ortalama yaklaşık **1000 mg kalsiyum alındığı** bulunmuştur. Bunun yaklaşık 1/3'ü (360 mg) barsaklardan absorbe edilir ve ekstraselüler sıvı kompartmanına girer. **Postmenopozal dönemde** estrojen salgısının azalması nisbi D vitamini eksikliği yapar ve absorpsiyon oranını aşağı düşürür; bu nedenle bu dönemde kadınların, kalsiyum dengesini sıfırlayabilmek (negatifleşmesini önlemek) için günde ilave olarak 500-1500 mg kalsiyuma gereksinimleri vardır. **Normal erişkinlerde** absorbe edilen ortalama 360 mg kalsiyumun yarıdan biraz fazlası (190 mg), barsak salgı bezleri tarafından dışarı salgılandığından **net absorpsiyon 170 mg kadardır.** Bu miktar idrarla bir günde itrah edilen miktara eşittir. Ancak **büyüme çağında** olanlarda giriş çıkıştan fazladır ve fazlalık kemik oluşumu için kandan çekilen miktarı karşılar.

Kalsiyumun büyük bir bölümü (yaklaşık 1000g), kemiklere bağlanmış durumdadır; kemikler ana kalsiyum rezervuarını teşkil ederler. Kemiklerle vücut sıvıları arasında devamlı kalsiyum alışverişi yapılır; kararlı durumda günlük giriş ve çıkış birbirine eşittir. Şöyle ki erişkinlerde hergün 550 mg kalsiyum kemiklerden vücut sıvılarına salıverilir ve ona eşit miktarda kalsiyum ters yönde kemiklere transfer edilir. Kısaca belirtmek gerekirse, büyümesini tamamlayanlarda gerek vücuda günlük girişle çıkış ve gerekse kemiklere günlük girişle çıkış kendi aralarında eşittir. Kandaki difüzyona elverişli kalsiyum fraksiyonu ile denge halinde (konsantrasyonca yaklaşık ona eşit) olan ekstraselüler kalsiyum düzeyi, hücre içinde sitoplazmadaki kalsiyum düzeyine göre çok yüksektir (10.000 kez daha yüksek). Daha önce belirtildiği gibi hücrelerde kalsiyumun büyük bölümü sitoplazmada değil, çeşitli hücre organelleri içinde ve bağlı durumda bulunur.

I. Paratiroid Hormonu (PTH)

Paratiroid hormonu (1-84 PTH veya kısaca PTH) yaklaşık 9500 dalton molekül ağırlığında ve tek zincir halinde dizilmiş 84 amino asidden oluşan lineer bir polipeptid'dir; paratiroid bezleri tarafından salgılanır. Paratiroid hücrelerinde, kısmen daha uzun zincirli 115 amino asid rezidülü **preproparatiroid hormonu** ve 90 amino asid rezidülü **proparatiroid hormonu** şeklinde bulunur. Prepro- ve prohormon şekilleri salgılanmazlar ve inaktiftirler. İlk 29 veya 34 amino asidden oluşan molekül parçası sentez edilmiş ve tüm molekülünkine yakın derecede etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Etki için önemli olan N- ucundaki ilk 27 amino asiddir; ilk 34 amino asidden oluşan kısım hormonun etkinliğinin tamamını gösterir. Sığır ve domuz paratiroid hormonu molekülünde, bazı amino asidler insan hormonundan farklıdır.

Paratiroid bezleri dışında, overler, böbrekler, ve akciğerler gibi bazı organların maliny tümörleri de paratiroid hormonuna benzer etkinlik gösteren polipeptidler salıverirler.

Paratiroid hormonu, **plazmada değişik zincir uzunluğundaki parçalar (segmentler)** halinde bulunur. Bunların çoğu bu hormona özgü immünoreaktivite gösterirler; fakat hormonunki kadar fazla biyolojik etkinlik göstermezler. Bu nedenle plazmada radyoimmünoeseyle ölçülen hormon etkinliği ile biyoeseyle ölçülen etkinlik arasında büyük fark vardır. Böyle bir farklılık diğer hormonların çoğunda görülmez veya PTH için olduğu kadar fazla olmaz. Paratiroid bezinden PTH ile birlikte **paratiroid hipertansif faktörü (PHF)** adı verilen ve damar düz kaslarında kalsiyum kanallarını açıp onları büzen bir peptid de salgılanır.

Paratiroid bezinde PTH sentezinin ve salgılanmasının **ana düzenleyicisi kandaki iyonize kalsiyum**dur. Kalsiyum sentez ve salgılanmayı negatif feedback mekanizma ile inhibe eder ve PTH salgılanma hızı ile plazma iyonize Ca^{2+} düzeyi arasında ters orantı vardır. Ca^{2+} düzeyi akut olarak düştüğünde PTH salgılanma hızı bazal hızın 5 katına kadar, düşme kronik olduğu takdirde 50 katına kadar artar. Kalsiyum düzeyinin düşmesi salgılanmayı çabuk bir şekilde artırır; yükselmesi ise gene çabuk bir şekilde azaltır. Ca^{2+}'un hormon biyosentezi üzerindeki etkisi ise yavaş gelişir. Uzun süren hipokalsemi bezde **hiperplazi** ve uzun süren hiperkalsemi **atrofi** yapar. Ca^{2+} düzeyindeki azalmaya bağlı salgı hızlanmasına, **adenilil siklaz-sAMP sisteminin aktivasyonu** eşlik eder. Beta-adrenerjik agonist ilaçlar ve adenilil siklazı aktive eden diğer etkenler (PGE'ler gibi) PTH salgılanmasını stimüle ederler; adenilil siklaz inhibisyonu yapan etkenler ise (alfa-adrenerjik agonistler gibi) aksini yaparlar. Ekstraselüler **Mg^{2+} düzeyi**nin PTH salgılanması üzerindeki etkisi Ca^{2+}'unki ile aynı yöndedir, fakat fizyolojik bakımdan daha az önemlidir. Magnezyumun barsaktan absorpsiyonu kalsiyotropik hormonlardan bağımsızdır ve serum magnezyum düzeyi esas olarak renal itrah eşiği ile düzenlenir. Hipomagnezemi şiddetli ise PTH salgılanmasını artıracağı yerde, paradoksik olarak azaltır ve hipokalsemi yapar.

Plazma fosfat düzeyindeki artma, fosfatın serbest kalsiyumla kompleks yaparak onun düzeyini düşürmesi suretiyle, **arteriyel kan pH'sindeki değişmeler** ise Ca^{2+}'un plazma albuminine bağlanma oranını değiştirmek suretiyle PTH salgılanmasını indirekt biçimde değiştirir.

Paratiroid hücrelerinde 1,25-$(OH)_2$ D_3 reseptörleri vardır ve bunların aktivasyonu PTH salgılanmasını suprese eder. **Kalsitonin** salgılanmayı artırabilir; fakat bunun fizyolojik konsantrasyonda önemi yoktur; ancak tiroid medüller karsinomunda salgılanan yüksek konsantrasyondaki kalsitonin, PTH salgılanmasını artırır. Katekolaminler, beta-adrenerjik etkileriyle PTH salgılanmasını stimüle ederler. Prostaglandinler ve histamin de aynı yönde etki gösterir; bu endojen maddelerin PTH salgılanmasının düzenlenmesindeki fizyolojik önemleri şüphelidir.

Eliminasyon: Paratiroid hormonu böbreklerde ve karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir. Az miktarda hormon ve PTH segmentleri değiştirilmeden böbreklerden idrara itrah edilir. Hormonun eliminasyonu oldukça hızlıdır; plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrünün 2-5 dakika arasında olduğu saptanmıştır. Paratiroid bezlerinin dördü birden çıkartıldığında kalsiyum düzeyindeki düşme bir saat içinde belirgin hale gelir.

Paratiroid Hormonu Reseptörü ve Etki Mekanizması: Böbrek tubulus hücrelerinden PTH'ye duyarlı olanlarda ve kemik hücrelerinde PTH'ye özgü reseptörlerin varlığı gösterilmiştir. Bunlar sitoplazma membranı üzerinde yerleşmişlerdir ve aynı yerdeki **adenilil siklazla ilişkili**dir. Reseptörün hormon tarafından aktivasyonu adenilil siklazı stimülatör düzenleyici protein (Gs)'nin aracılığı ile stimüle eder. Bazı **psödoparatiroidizm** olgularında düzenleyici proteinde (G_s'de) bir bozukluk vardır ve GTP ile aktive edilemez; bunun sonucu hedef hücrelerde PTH'ye karşı rezistans oluşur.

Hedef hücrelerde PTH'nin etkileri sAMP aracılığı ile meydana gelir. Hiperparatirodizm halinde idrarla sAMP itrahı artar, hipoparatirodizm halinde ise sAMP itrahı normalin altındadır. Hormonun, kemiğin osteoklast hücrelerinde, membrandaki adenilil siklazdan başka, **hücre çekirdeğini etkilediği** ve orada mRNA sentezini artırdığı gösterilmiştir; ayrıca sitoplazmadaki mRNA'nın olgunlaşmasını da artırır. Bu etkiler sonucu osteoklastlarda çeşitli proteinlerin sentezi artar.

Fizyolojik ve farmakolojik etkileri

Paratiroid hormonunun en başta gelen görevi hipokalsemiyi önlemek ve meydana gelmişse düzeltmektir. İnsanda veya deney hayvanlarında paratiroid bezlerinin çıkarılması kan kalsiyum düzeyini düşürür. Bu durumda kasitonin etkisi egemen duruma geçmiştir.

Dışardan paratiroid hormonu verilmesi ise kalsemiyi yükseltir. Paratiroid bezlerinin hiperplazisinde (hiperparatirodizm) hiperkalsemi oluşur. PTH'nin kalsiyum ve fosfat metabolizması üzerindeki etkileri **D vitaminlerininkilere pekçok yönden benzer; tek önemli fark** PTH'nin böbrekten fosfat itrahını belirgin şekilde stimüle etmesi, D vitamininin ise bu olayı inhibe etmesidir. Etkilerinin yakın benzerliği nedeniyle PTH ve D vitamini, kalsiyum dengesi üzerinde **sinerjistik etkileşme** gösterirler. Bu nedenle bu iki etkin faktörden birinin vücutta eksikliği halinde, diğerinin etkinliğinde de azalma olur. Etkilerinin benzerliği nedeniyle, PTH preparatları yerine,

yüksek dozda D vitamini veya mutad dozda güçlü etkili kalsitriol kullanılar. PTH, D vitaminlerinin vücutta aktif şekilleri olan 1,25-$(OH)_2$ türevlerine dönüşmelerini hızlandırır; bunun nedeni böbreklerde **1α-hidroksilasyon yapan enzimi indüklemesi**dir.

Paratiroid hormonunun **kan kalsiyum düzeyini yükseltmesi** aşağıdaki etkilerine bağlıdır:

(i) Kemiklerde paratiroid hormonu, **osteositik osteolizi ve osteoklastik kemik rezerpsiyonunu** adenilil siklaz /sAMP sistemi aracılığı ile **stimüle ederek** kalsiyum mobilizasyonu yapar. **Osteositler**in stimülasyonu ve osteoliz birkaç dakikada başlar; lakuner osteositlerin Havers kanalları çevresindeki kemiği etkilemesi bu şekilde olur ve net bir kemik rezorpsiyonuna yol açmayabilir. İkinci olayda, önce prekürsör hücrelerin PTH tarafından mültinükleer **osteoklastlar**a dönüştürülmeleri gerekir; bu nedenle osteoklastik kemik rezorpsiyonu saatler veya günlerle ifade edilen **uzun bir gecikmeden sonra** ortaya çıkar ve uzun süren PTH etkisi sırasında belirginleşir. Mobilize edilen kalsiyum dolaşıma ve ekstraselüler sıvı kompartmanına geçer. Kemik rezorpsiyonu sırasında kemiğin protein matriksinin yıkımı hızlanır ve kemikten **hidroksiprolin** ve "deoksipiridinolin çapraz bağlanmış alanı" maddesinin salıverilmesi fazlalaşır. Bu maddelerin idrarla itrahı artar. PTH fazla salıverildiğinde osteoblastları inhibe eder. İntermitent olarak verildiğinde ise osteoblastları aktive eder. Uzun süren hormon etkisi altında osteoblastların sayısı artar ve total etkinliği fazlalaşır. Bu durumda **hem kemik oluşumu hem de rezorpsiyonu artmış**, başka bir deyişle kemik turnover'i (remodeling) hızlanmıştır.

Bu hormonun etkisi altında kemik dokusunda sitrik asid oluşumu artar; bu madde kalsiyumu suda çözünmeyen kompleks halinde bağlar. Bu olayın, hormon etkisi altında kemikten kalsiyumun mobilizasyonundaki önemi belli değildir.

(ii) Paratiroid hormonu **ince barsaktan kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu artırır.** Bu etki PTH'nin böbrekte sentezini artırdığı kalsitriol aracılığı ile olur. D vitamini yetersizliği durumunda, diğer etkiler gibi bu etki de azalır veya ortadan kalkar.

(iii) Hormon **böbrek tubuluslarında üç önemli etki yapar:** a) Ültrafiltrattaki Ca^{2+}'un reabsorpsiyonunu tübüllerin distal kısmını etkileyerek artırır. b) Öte yandan böbreklerde proksimal tübüllerden fosfat reabsorpsiyonunu azaltır; sonuçta fosfatüri artar ve vücut sıvılarında hipofosfatemi gelişir. c) Gerek PTH ve gerekse hipofosfatemi, böbrek tubulus hücrelerinde 1a-hidroksilaz enzimini stimüle eder ve böylece D vitamininin en etkin şekli olan 1,25-dihidroksi türevinin sentez hızını artırır.

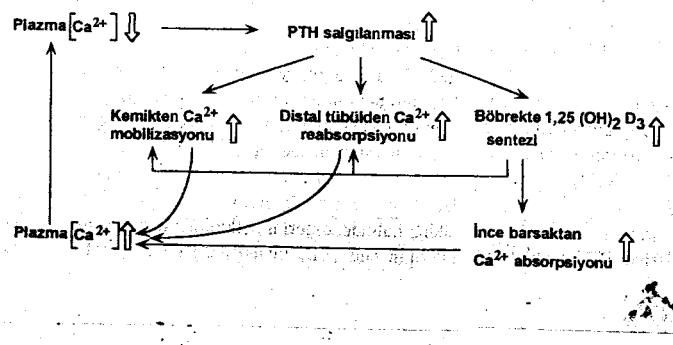
PTH reseptörleri nefronun çeşitli bölümlerinde bulunur ve özellikle proksimal tubulus membranı üzerinde yoğunlaşmışlardır. Hormonun, kalsiyum reabsorpsiyonu üzerindeki etkisi kısmen, Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmının kortikal bölümü düzeyinde olur. Hiperkalsemi halinde, glomerüler filtrattaki Ca^{2+} düzeyi arttığı için PTH'nın etkinliği azalır ve hiperkalsiüri önlenemez. PTH'nin nefron üzerindeki etkilerine de adenilil siklaz-sAMP sistemi aracılık eder.

PTH böbreklerde sodyum ve bikarbonat reabsorpsiyonunu azaltır; diüretik etki yapar; hafif hipokloremik asidoz yapabilir. Ürik asid itrahını azaltır.

Diğer etkiler : Hormonun etkisi altında süt ve salya içinde kalsiyum itrahı azalır. Hormon injeksiyonu kan basıncında kısa süren bir düşmeye neden olur; bunun böbrek ve karaciğer damar yatağında oluşan vazodilatasyona bağlı olduğu ileri sürülmüştür. PTH, kalsiyum kanallarını inhibe etmek ve hücre içinde sAMP düzeyini artırmak suretiyle damar düz kaslarını gevşetir.

Fonksiyon bozuklukları

Hipoparatiroidizm : Özellikle, tiroidektomi sırasında, tiroidin dört köşesi üzerine yerleşmiş ve ufak cüsseli olan paratiroid bezlerinin tiroid dokusu ile birlikte yanlışlıkla çıkarılması sonucu oluşur (post-şirürjikal hipoparatiroidizm). Boyundaki maliny tümörlerin temizlenmesi sırasında da aynı hata yapılabilir. Bazen otoimmün bir hastalık olarak gelişen atrofiye bağlı olabilir (idiyopatik hipoparatiroidizm).



Şekil 80.1 Plazma kalsiyum düzeyi ile paratiroid hormon (PTH) salgılanması arasındaki ilişkiler ve PTH düzeyindeki değişmenin kemik, böbrekte Ca^{2+} reabsorpsiyonu ve 1,25-$(OH)_2D_3$ sentezi ve ince barsaktan Ca^{2+} absorpsiyonu üzerine yansımaları (kalın oklar yönüne göre artmayı veya azalmayı gösterir).

Hipoparatiroidizmi taklid eden ve nadir görülen bir klinik durum **psödohipoparatiroidizm**'dir. Konjenital olan bu hastalıkta paratiroid bezlerinde bir bozukluk ve salgı azalması yoktur. Fakat hedef organların (kemikler gibi) hormona yanıt vermemesi söz konusudur. İskelet ve dişlerde yapı bozukluğu ve yumuşak dokuda kireçlenme olur ve kemikler yeterli derecede büyüyemez. Bu hastalığın patojenezinde anti-reseptör antikor oluşmasının önemi vardır. Bazı olgularda, PTH reseptörünün hedef hücre membranında adenilil siklazı aktive etmesinde aracılık eden stimülatör düzenleyici protein (G_s) düzeyinde bozukluk olduğu saptanmıştır.

Hipoparatiroidizmde en önemli belirti **hipokalsemi**dir; diğer belirtiler buna bağlı ikincil belirtilerdir. İkincil belirtilerin en önemlisi **tetani**dir ve ölüme neden olabilir.

Hiperparatiroidizm : Başlıca iki şekilde oluşur: **(i)** Paratiroid bezlerinin **selim veya malign tümörleri** sonucu bez aşırı derecede hormon salgılar **(primer hiperparatiroidizm). (ii) Kronik hipokalsemi:** Kronik böbrek hastalıkları, D vitamini eksikliği ve bazı kronik barsak hastalıkları hipokalsemiye neden olabilir. Bu durum paratiroid bezlerinde **sekonder hiperplazi ve aşırı salgılama**ya yol açar.

Primer hiperparatirodizm halinde kanda hiperkalsemi ve hipofosfatemi oluşur ve serum alkalin fosfataz düzeyi yükselir. Böbreklerden kalsiyum itrahı fazlalaşır ve idrar taşı (ürolitiyazis) olasılığı artar. Kemiklerde osteoporoz ve deformiteler oluşur. Ekstraselüler sıvıda kalsiyum fazlalığı SSS'ni deprese eder, uyuklama ve koma hali gelişebilir.

Kronik böbrek yetmezliğinde sekonder hiperparatiroidizim gelişir. Bunun nedeni kalsitriol üretiminin azalması sonucu oluşan hipokalsemidir. Bu durumda plazmadaki PTH segmentleri böbrekten atılamadığından düzeyleri çok yükselmiştir. Maliny hastalıkların hiperkalsemisinden ayrılmalıdır; bu son durumda büyüme faktörleri, İL-1 gibi tümör dokusundan salgılanan faktörler veya kemik dokusunun tümör tarafından yıkılması osteoklastik etkinliği artırır.

Kullanılışı

Hipoparatiroidizmin rutin tedavisi için paratiroid hormonu değil, kalsiyum tuzları, kalsitriol, yüksek dozda D vitamini veya bu vitamine benzer etki ve yapıda bir bileşik olan dihidrotaşisterol kullanılır. Bunların paratiroid hormonu preparatlarına üstünlükleri şunlardır: i) ağız yolundan da uygulanabilirler, ii) etkilerine karşı tolerans oluşmaz, devamlı kullanılabilirler, iii) daha ucuzdurlar ve iv) alerjik reaksiyon oluşturmazlar.

PTH'nin yukardaki acil durum dışında tek indikasyonu, **psödohipoparatiroidizmin teşhisi**dir; bu hastalıkta belirli dozda PTH'nin yaptığı plazma kalsiyum düzeyi yükselmesi normalin altındadır.

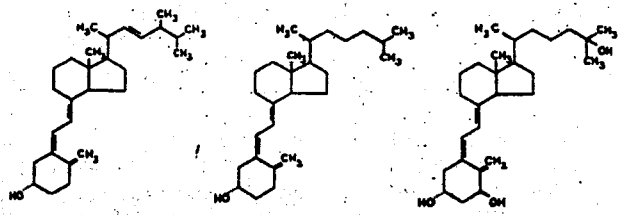
II. D Vitamini ve Aktif Metabolitleri

Kaynakları bakımından farklı, fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen **iki türlü D vitamini** vardır. Bunlardan biri **kalsiferol (D_2 vitamini)** dir. Bu madde bir ön-vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ültraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu **ergosterol,** kalsiferol (ergokalsiferol)'a dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidroksillenmek suretiyle etkin (hormon) şekli olan 1,25 $(OH)_2$ D_2 vitaminine çevrilir.

D vitamininin ikinci türü olan **kolekalsiferol (D_3 vitamini)**'dir. Bu madde dışarıdan alınmaz, vücutta sentez edilir; bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, fakat bir hormon analogunun prekürsörüdür. Kolekalsiferol, vücutta cildin stratum granulosum tabakasında sentez edilip depolanan ve 5a-kolestandan türeyen **7-dehidrokolesterol**'un, cildin güneş ışığı içindeki ültraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu oluşur. Kısmen, hayvansal kaynaklı besinler içinde alınır. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak etkin şekli olan **1,25-dihidroksikolekalsiferol**'a [1,25-$(OH)_2$ D_3 vitamini'ne] dönüşür. İlaç endüstrisinde ergosterol'un ültraviyole ışınları ile irradiyasyonu sonucu yapılır.

D_2 ve D_3 vitaminlerinin vücutta depolanmış prekürsörleri olan, sırasıyla ergosterol ve 7-dehidrokolesterol arasındaki **yapı farkı C-17'ye bağlanmış olan yan zincir bakımındandır.** Molekülün esasını teşkil eden sekosteroid (yani orta halkası açılmış steroid) halka sistemi bakımından fark yoktur. Aynı şekilde, bu prekürsörlerden oluşan kolekalsiferol ve kalsiferol arasındaki yapı farkı yukarıda sözü edilen yan zincire kısıtlıdır.

D vitamini **preparatlarının etkinliği** eskiden biyoesey suretiyle saptanırdı ve miktarı ünite olarak belirtilirdi. Bugün vitamin miktarının ünite olarak belirtilmesine devam edilmekle beraber etkinliğin saptanması biyoeseyle değil, kimyasal yöntemlerle miktar ölçümü suretiyle yapılır. Biyoeseyde denek olarak, D vitamininden yoksun diyetle beslenen civcivler kullanılır ve etkinliği araştırılacak preparatın, intragastrik verilen ^{45}Ca radyoizotopunun plazma düzeyi veya barsaktan absorpsiyon hızı üzerindeki etkisi ölçülür. Son zamanlarda embryonik kemik dokusundan hazırlanan hücre kültürlerinde, hormonun kalsiyum mobilize edici etkisine dayanan **in vitro biyoesey testi geliştirilmiştir.** Kemiklerde osteoid dokununu kalsifikasyon hızı da bir gösterge olarak değerlendirilebilir. Biyoeseyle D vitamini miktarını belirtmek için kullanılan 1 internasyonal ünite (İÜ) 25 ng kolekalsiferol'a eşdeğerdir.



Ergokalsiferol (D_2 vitamini) **Kolekalsiferol** (D_3 vitamini) **1,25-dihidroksikolekalsiferol** (Kalsitriol)

Günlük gereksinim: D vitamini için günlük gereksinim, 18 yaşa kadar günde 400 İÜ'dür (10 μg kolekalsiferol'a eşdeğerdir). 19-23 yaşlar için gereksinim 300 İÜ ve daha yukarı yaşlarda 200 İÜ'dir. Bu değerler A.B.D. 'deki beslenme ve yaşam koşullarına göre saptanmıştır. Türkiye'de gereksinim değerleri saptanmamıştır. Buna yakın olduğu kabul edilebilir. Belirtilen miktarda D vitamini günlük normal diyet içinde genellikle alınır. **Gebelik ve laktasyon** günlük gereksinimi 200 İÜ artırır. Güneş ışığının az olduğu bölgelerde ve özellikle kapalı yerlerde yaşayanlarda günlük D vitamini gereksinimi artar. Ayrıca, bazı incelemeler **yaşlıların** D vitaminine olan günlük gereksiniminin yukarıda belirtilenin en az iki katı kadar olması gerektiğini göstermiştir.

Besinler içinde en fazla D vitamini içerenler balıklar (özellikle sardalya eti ve balık yağı) ve diğer bazı su ürünleridir. Süt ve peynirler her ne kadar kalsiyumdan zengin ise de D vitamininden zengin değildir. Kuvvetlendirilmiş ("fortified") süt litrede 350-400 İÜ D vitamini içerir.

Absorpsiyon, Biyoaktivasyon, Dağılım ve Eliminasyon

Absorpsiyon: D_2 ve D_3 vitaminleri ince barsaktan absorbe edilirler; bu olay besinsel lipidlerin absorpsiyonu gibi safra asidlerinin varlığını gerektirir. D_3 vitamini daha çabuk ve daha fazla absorbe edilir. Karaciğer ve safra hastalıklarında ve steatore durumunda bu vitaminlerin absorpsiyonu azalır. Absorbe edilen D vitaminlerinin büyük kısmı kilomikronlara katılır ve lenf içinde kan dolaşımına geçer. 1,25 (OH)2 D_3 barsaktan yaklaşık % 90 oranında absorbe edilir.

Dağılım: D vitaminleri ve aktif metabolitleri kanda özel bir a-globülin olan **D vitamini-bağlayan protein** tarafından taşınırlar. Yarılanma ömürleri 3-4 hafta kadardır. Kanda en fazla bulunan fraksiyon karaciğerde oluşan 25-(OH) metabolitidir, bunun yarılanma ömrü 19 gün, 1,25-$(OH)_2$ metabolitininki 3-5 gün kadardır. D vitaminleri oldukça lipofilik maddelerdir, karaciğerde ve yağ dokusunda birikirler; buradaki vitamin stoku rezervuar görevi yapar. Günlük vitamin alımındaki eksiklik veya yokluk; bu rezervuar sayesinde altı aya kadar telafi edilebilir.

Biyosentez: Kolekalsiferol besinler içinde dışardan alındıktan başka, vücutta 7-dehidrokolesteroldan sentez edilir. 7-dehidrokolesterol'ün ciltte kolekalsiferol'a dönüşümü, kişinin güneş ışığına maruz kalma derecesi ile orantılı bir şekilde artar. Dünyanın tropikal ve subtropikal bölgeleri dışında kalan, nisbeten az güneş ışığı alan bölgelerinde yaşayanlarda bu dönüşüm yeterli derecede olmayabilir. Bu bölgelerde meslek ve sosyal durumu nedeniyle gündüz vaktini kapalı yerlerde geçirenlerde dönüşüm özellikle yetersiz derecededir ve bu gibi kimseler diyettekine ilave D vitamini almalıdırlar.

Cildi beyaz kimselerde epidermisin içinde ültraviyole ışınlarının geçişi daha fazla olur ve dönüşüm daha hızlıdır. Esmerlerde, siyah derililerde, güneşte esmerleşmiş olan beyaz derililerde ve ırksal özellik nedeniyle cildi kalın olanlarda 7-dehidrokolesterol'un D_3 vitaminine dönüşümü yavaş olur. Melanin ultraviyole ışınlarını absorbe ettiğinden dönüşümü azaltır. **Sözü edilen durumlar ergosterolun D_2 vitaminine dönüşümü için de geçerlidir.** Ortalama bir değer vermek gerekirse, cildi beyaz kimselerde günde ciltte oluşan kolekalsiferol miktarı 200 üniteden daha fazladır. Bir minimal eritem dozunda UV ışını uygulanan insanlardan beyaz derili olanlarda serum D vitamini konsantrasyonunun 60 kata kadar arttığı; fakat siyah derililerde belirgin bir artma olmadığı görülmüştür.

Biyoaktivasyon: Kolekalsiferol **iki basamaklı bir biyotransformasyona** (daha doğrusu biyoaktivasyona) uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25-$(OH)_2$ D_3 'e (**kalsitriol**'a) çevrilir (Şekil 80.1). **İlk basamak 25-hidroksilasyon** basamağıdır. Karaciğer hücrelerinde mikrozomal ve mitokondriyel yerleşim gösteren bir oksidaz tarafından 25-hidroksikolekalsiferol'a dönüştürülür. Bu metabolitin oluşumu sıkı bir kontrol altında değildir ve 1,25-$(OH)_2$ D_3 sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil etmez. Dolaşımda 25-hidroksikolekalsiferol düzeyi, substrat düzeyine yani vücuda D vitamini girişine ve vücutta oluşumuna bağlıdır. Cildin fazla ışınlanması veya ağızdan fazla vitamin D alınması sonucu 25-hidroksilli metabolit düzeyi artar. Fazla miktarda 25-hidroksikolekalsiferol oluşursa, son ürün inhibisyonu sonucu bu dönüşüm frenlenir. Bu nedenle fazla D vitamini alındığında kolekalsiferol (ve kalsiferol)'un metabolize edilmesi yavaşladığından ciltte ve plazmada birikir. D vitaminlerinin 25-hidroksi türevi D vitamini-bağlayan protein'e en fazla afinite gösteren türev olması nedeniyle, kanda en fazla bulunan metabolittir. Kanda eliminasyon yarılanma ömrü 19 gün kadardır.

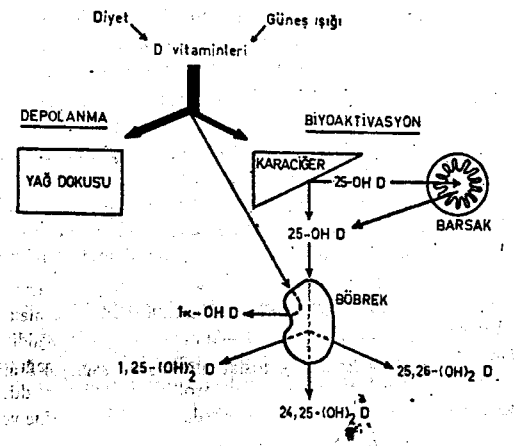
İkinci basamak, 1 α-hidroksilasyon basamağıdır ve böbreklerde proksimal tubuluslarda olur. Orada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1α-**hidroksilaz** tarafından en etkin hormon şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol'a (1,25-$(OH)_2$ D_3'e) dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin plazmadaki konsantrasyonu, 25-OH metabolitininkinin yaklaşık binde biri kadardır. 1 α-hidroksilaz böbrek dışında, plasenta, desidua, cilt ve granulomatoz dokuda ve makrofajlarda bulunur. Bu dönüşüm etkin hormon sentezinde **hız kısıtlayıcı basamağı** oluşturur ve çeşitli düzenleyici faktörler tarafından etkilenir. Bu enzim etkinliğinin **ana düzenleyicisi** PTH ve enzimin substratı olan 1,25 -$(OH)_2$ D_3'tür Adı geçen enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima indüklenir; hiperkalsemi varsa bazen indüklenme olmaz. **Hipokalsemi** 1,25-$(OH)_2$ D_3 oluşumunu hem direkt etkisiyle ve hem de PTH aracılığıyla artırır. 1,25 $(OH)_2$ D_3 ise enzimi son ürün inhibisyonu olayı ile inhibe eder. Ayrıca, 1,25-$(OH)_2$ D_3 paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek PTH salgılanmasını suprese eder ve böylece de kendi sentezini düzenler. Diğer bir düzenleyici faktör **fosfattır.** Hipofosfatemi, 1 α-hidroksilazı indükler; hiperfosfatemi ise inhibe eder. Fosfatın enzim üzerindeki etkisi direkttir; paratiroid bezinin yokluğunda bile, fosfat yüklenmesi enzimi inhibe eder. Adı geçen enzim, kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde inhibe edilebilir.

Büyüme hormonu ve prolaktin 1,25-$(OH)_2$ D_3 sentezini stimüle eder; büyüme, gebelik ve laktasyon sırasında artmış olan etkin D vitamini gereksinimi esas olarak bu mekanizma ile karşılanır. Estrojenler karaciğerde D vitamini bağlayan protein sentezini ve dolayısıyla plazma düzeyini artırarak 125-$(OH)_2$ D_3 düzeyini artırırlar; 1 a-hidroksilaza dokunmazlar.

1,25-$(OH)_2$ D_3'ün eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3-5 gün kadardır. Yağ dokusunda birikme eğilimi göstermez. Böbrekte 25-hidroksikolekalsiferol kısmen 24,25-dehidroksikolekalsiferol'a dönüştürülür; bunun kalsiyotropik etkinliği düşüktür. Plazmadaki konsantrasyonu 1,25-$(OH)_2D_3$'ünkinin 100 katıdır ve fizyolojik önemi tartışmalıdır. Diğer metabolitleri 25,26-$(OH)_2$ D_2, 1,24,25-$(OH)_3$ D_3, 1,25,26-$(OH)_3$ D_3 ve 25-OH-26, 23-laktondur. D vitamini metabolitlerinin itrahı, büyük kısmı itibariyle karaciğerden safra içine olur. 25-hidroksikolekalsiferol ve 1,25-$(OH)_2$ D_3 enterohepatik dolanıma girerler.

D vitamini böbreklerde 1α-hidroksilaz enzimi tarafından doğrudan doğruya da hidroksillenebilir ve sonuçta 1α-hidroksikolekalsiferol (alfakalsidol) oluşur. Bu madde karaciğerde tekrar hidroksillenerek 1,25-dihidroksi şekline dönüşür.

Karaciğer ve böbreklerin D_2 ve D_3 vitamininin biyoaktivasyonundaki önemi nedeniyle, ağır karaciğer veya böbrek yetmezliği olgularında D vitamini eksikliğine bağlı osteomalasi ve diğer Ca^{2+} metabolizma bozuklukları oluşur. Normal durumda bu organlardan bozuk ola-



Şekil 80.2. Doğal (prekürsör) D vitaminlerinin vücutta biyoaktivasyon ve depolanmaları. D_2 ve D_3 vitaminlerinin etkin metabolitleri içinde en güçlü olan 1,25-dihidroksi türevleri, karaciğer ve böbrekteki enzimlerin ortak katkısı ile oluşur. Karaciğerde oluşan 25-hidroksi türevleri kısmen enterohepatik siklusa girerler.

nında oluşan 1α-OH ve 25-OH metabolitleri ve son ürün olan 1,25 $(OH)_2$-D_3 vitamini ilaç olarak sentezle hazırlanmıştır; adı geçen yetmezlik hallerinde doğal D vitaminlerinin etkinliği azaldığından onlar yerine bu sentetik ilaçlar kullanılır. Örneğin renal osteodistrofi veya hipoparatiroidizm olgularında ilaç olarak 1α-hidroksi grubu katılmış olan türevler tercih edilir.

Vücutta D vitamininden oluşan veya dışardan ilaç olarak verilen **kalsitriol** (1.25$(OH)_2$-D_3) D vitaminlerinin aksine yağ dokusunda toplanmaz. Mono hidroksilli türevler (25-veya 1α-hidroksi D vitamini gibi), D vitaminleri kadar fazla olmasa bile yağ dokusunda tutulabilirler. Hidroksilli türevlerin daha ufak dozda etkinlik göstermelerinde ve etkilerinin çabuk başlayıp çabuk kaybolmasında, kısmen (fakat tamamen değil) yağda hiç veya az toplanmalarının katkısı vardır.

Normal kimselerde kan dolaşımında 1,25-$(OH)_2$ D_3 düzeyi 20-50 pg*/ml kadardır; D vitamininden oluşan esas kalsiyotropik hormon olarak kabul edilen bu madde barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu artırıcı etkisi bakımından 25-hidroksikolekalsiferol'dan gravimetrik olarak yaklaşık 100 kez daha güçlüdür; fakat daha fazla sentez edilen ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olan 25-hidroksikolekalsiferol kanda 1000 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunduğundan, bu metabolit D vitamini metabolitlerinin fizyolojik total kalsiyotropik etkinliğinde önemli bir paya sahiptir. Biyoesey için civcivlerde yapılan deneylerde, 1,25-dihidroksikolekalsiferol verildiğinde kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin iki saatte başladığı ve yaklaşık sekiz saatte maksimuma eriştiği saptanmıştır. 25-hidroksi türevi verildiğinde ise etki 6-8 saatten önce başlamaz ve maksimuma erişmesi için 1.5-2 gün geçmesi gerekir.

Vurgulanması gereken önemli bir nokta, yukarıda sadece kolekalsiferol için **belirtilen dönüşümlere, aynı yerlerde ve aynı şekilde ergokalsiferol**'un da uğramasıdır.

Ekstrarenal 1,25-$(OH)_2$ D_3 üretimi: Yakın zamana kadar, adı geçen etkin hormonun sadece böbrekte sentez edildiği sanılırdı. Son zamanlarda bazı durumlarda böbrek dışında yani ektopik bir şekilde plasentada, desidua'da granülamatöz dokuda, aktive edilmiş makrofajlarda (sarkoidoz ve tüberküloz olgularının az bir kısmında olduğu gibi) ve ciltte keratinositlerde 1,25-$(OH)_2$ D_3 sentez edildiği bulunmuştur. Bu olayın adı geçen durumlarda metabolit düzeyindeki yükselmeye katkısı vardır.

Eliminasyon: D vitaminleri ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde hidroksillenmek ve konjügasyon suretiyle inaktive edilirler. Bu olayda karaciğerin mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazları (sitokrom P450 enzim türleri) kısmen rol oynarlar. **1,25-$(OH)_2$ D_3 'ün yarılanma ömrü 3-5 gün** kadardır. D vitamini metabolitlerinin büyük kısmı safra içinde atılırlar ve enterohepatik dolanıma girerler. Fenitoin ve fenobarbital gibi epilepsili hastalarda uzun süre kullanılan ilaçlar, bu enzimleri indükleyip D vitamini ile onun etkin metabolitlerinin inaktivasyonunu hızlandırdıkları için nisbi D vitamini yetersizliği oluşturabilirler (bak. 68. konu). Bu ilaçları alanlarda karaciğerde 25-OH D vitaminlerinin oluşumu da azalır. Bir tüberküloz ilacı olan izoniazid ise D vitamininin aktif hidroksilli türevlerine dönüşmesini inhibe eder; bu nedenle izoniazid alanlara profilaktik dozda D vitamini verilmelidir.

* pikogram: 1 nanogramın 1000'de biri veya 1 mikrogramın milyonda biri.

D VİTAMİNİ RESEPTÖRLERİ

D vitaminin aktif metabolitlerini spesifik olarak yüksek afiniteli bir şekilde bağlayan ve onun hedef hücrelerdeki etkisine aracılık eden özel reseptörler, barsak epiteli, böbrek tubulus hücreleri ve kemik hücreleri gibi hedef hücrelerde sitoplazma ve nukleus içinde bulunmuştur. Bunlar steroid ve tiroid hormon reseptörlerine özellikleri bakımından benzer. Aktif D vitamini molekülünün sitosolik reseptörle kombinasyonu sonucu oluşan kompleks, nukleusa geçer ve orada özel genleri aktive ederek, özel mRNA'ların sentezini artırır; böylece hücrelerde D vitamini etkisi için gerekli proteinlerin (barsakta kalsiyum-bağlayan protein gibi) ve enzimlerin sentezi artırılır. Trityumlanmış 1,25-$(OH)_2$ D_3 vitamini ile işaretlemeden sonra memeli barsak mukozasındaki sitoplazmik D vitamini reseptörü kısmen saflaştırılmış ve 55 kilodalton molekül ağırlığında bir protein olduğu saptanmıştır.

D vitamini reseptörüne en yüksek afinitesi olan madde 1,25-dihidroksikolekalsiferoldur. 1α-hidroksikolekalsiferolunki ona yakındır, 25-hidroksikolekalsiferolun afinitesi 500 kez daha zayıftır. Belirtilen durumun bir sonucu olarak son madde, ilk iki maddeye oranla çok daha yüksek miktarı ile D vitamini etkinliği gösterirler.

Kemiklerdeki bazı anabolik olayların (tavşanlarda kondroşitlerde protoglikan sentezi gibi), 24, 25-dihidroksikolekalsiferol'e, **1,25-dihidroksi türevine** oranla çok daha duyarlı olduğu görülmüştür. Renal osteodistrofi olgularında gelişen osteomalasi'nin sadece, 1,25-dihidroksi türevi ile tedavi edilemediği, bununla birlikte, 24,25-dihidroksi türevinin verilmesinin de gerektiği bildirilmiştir.

FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

D vitamininin iki temel fizyolojik görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp bunların

kan düzeyini yükseltmek ve ikincisi de tutulan bu iki iyonun kandan kemik matriksine geçmesini sağlamaktır. Böylece **kemiklerin mineralizasyonu** mümkün olur.

D vitamini, bu ana görevi başlıca üç hedef yapıyı etkilemek suretiyle yapar:

1. Barsaktan kalsiyum ve fosfat absorpsiyonu D vitamini ve onun aktif metabolitleri ince barsak epiteli tarafından Ca^{2+} absorpsiyonunu artırırlar. Daha ufak ölçüde olmak üzere fosfat ve magnezyum absorpsiyonunu da artırırlar. Ca^{2+} ince barsak hücresine apikal membrandaki özgül Ca^{2+} kanallarından girer. Hücre içi lumene göre elektriksel bakımdan negatiftir ve bu şekilde oluşan elektrokimyasal gradient girişi kolaylaştırır. Daha az miktarda Ca^{2+} barsak epitelini, hücreler arasındaki aralıktan geçerek (paraselüler) aşar. Proksimal duodenumda absorpsiyon aktif transportla olur. Ca^{2+}'un mukoza epitel hücrelerinde taşınması daha önce belirtildiği gibi, hücre membranında ve sitoplazmada yerleşmiş bulunan ve **intestinal kalbindin** diye adlandırılan spesifik transportör moleküllerin yardımı ile olur. D vitamini eksikliğinde hücrede kalbindin azalır ve absorpsiyon yavaşlar. Ca^{2+} sitoplazma içinden geçerek epitel hücrelerinin bazolateral membranında yerleşmiş olan Ca^{2+} pompası (Ca^{2+}'ye bağımlı ATPaz) tarafından kapilerler içine aktarılır.

D vitamininin aktif hormon şekli olan 1,25-$(OH)_2$ D_3, bu etkisini, **epitel hücresinde kendine özgü reseptörü** aktive ederek ve böylece hücre nukleusundaki spesifik bir genin transkripsiyonunu artırarak hücrede kalbindin ve Ca^{2+} pompası ekspresyonunu stimüle etmek suretiyle yapar. Hücrede kalbindin düzeyindeki artma 2 saat gecikmeyle başlar. D vitamini ayrıca hemen başlayan non-genomik etkisiyle barsak epitelinin kalsiyum kanallarını açar ve Ca^{2+}'a permeabiliteyi artırır. D vitamini, yukarıda belirtildiği gibi, barsaktan fosfat ve magnezyum absorpsiyonunu da artırır.

1,25-$(OH)_2$ D_3'ün barsak mukoza epiteli üzerindeki Ca^{2+} absorpsiyonunu artırıcı etkisi, glukokortikoidler ve fenitoin tarafından inhibe edilir; büyüme hormonu tarafından ise kolaylaştırılır.

2. Kemikler: D vitaminin **antiraşitik etkisi,** D vitamini yetersizliği yapılmış hayvanlarda osteoid dokuda kalsiyum birikmesini (kalsifikasyonu veya mineralizasyonu) artırması olayı ile değerlendirilir. D vitamininin kemiklerde kalsifikasyonu artırması bir görüşe göre, kalsiyum ve fosfatın barsaktan absorpsiyonunu artırması sonucu kemiğin ekstraseluler sıvısında bu substratların düzeyini artırmasına bağlıdır. Diğer bir görüşe göre, D vitamini bu şekildeki etkisine ilave olarak, daha önce oluşmuş kemik dokusunda dokunun rezorpsiyonunu artırıcı ve iyadaki kalsiyumun mobilizasyonuna neden olur. Kemik dokusu kemiğin neresinde olursa olsun, bir taraftan yıkılırken, öbür taraftan yeniden oluşur (remodeling). Bu olay, vitamin'in, direkt etkisine bağlıdır ve paratiroid hormonundan bağımsız bir şekilde meydana gelir. D vitamini eksikliğinde hormon, kalsiyum mobilizasyonu yapmaz. Öte yandan, yıkımın artması vücut sıvılarının kalsiyum düzeyini yükseltir. Bu durum gelişmekte olan kimselerde epifiz plağında yeni kemik oluşumunu ve mineralizasyonu hızlandırır. Başka bir deyişle D vitamini eskimiş kemik dokusundan mobilize edilen kalsiyum ve fosfat iyonunun, yeni kemik oluşan bölgeye aktarılmasına olanak verir. Böylece, büyüyenlerde yeni kemik yapımını hızlandırır; büyümesini tamamlayan erişkinlerde ise eski kemik dokusunun yenilenme veya turnover hızını artırır.

Dışardan yüksek dozda D vitamini verildiğinde yani vitaminin vücuttaki farmakolojik (suprafizyolojik) konsantrasyonlarında, kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu dengelenemeyecek derecede hızlanır hiperkalsemi gelişir ve vitamin verilmeye uzun süre devam edilirse, kemiklerde belirgin bir osteoporoz oluşur.

1,25-$(OH)_2$ D'nin kemik rezorpsiyonunu artırmasının mekanizması tam olarak belli değildir. Otoradyografik incelemeler osteoklastlarda D vitamini reseptörlerinin bulunmadığını göstermiştir. Osteoblastlarda ve osteoklastların prekürsörü olan kanda dolaşan monositlerde ise reseptör vardır. D vitamini, osteoklastları stimüle etmez; fakat onların prekürsörü olan monositlerin birkaçının füzyonu sonucu, multinükleer osteoklastlara dönüşümünü stimüle eder. Böylece kemik dokusunda osteoklastların sayısını yükselterek onların etkinliğini artırır. Ancak yüksek dozdaki 1,25-$(OH)_2$ D'nin osteoklastları stimüle edebildiği bazı durumlarda gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinde temel bozukluk, kemiklerde mineralizasyonun azalmasıdır. Bir görüşe göre 1,25-$(OH)_2$ D ve PTH kemik rezorpsiyonunu düzenler, fakat kemik mineralizasyonu bu hormonlar tarafından direkt etkilenmez. Şöyle ki mineralizasyon ekstraselüler sıvıdaki "kalsiyum konsantrasyonu x fosfat konsantrasyonu" çarpımı ile orantılı bir şekilde pasif olarak gelişir. D vitamini eksikliği olan kimselerde i.v. kalsiyum ve fosfat infüzyonunun kemiklerde remineralizasyon yapması, bu görüşü desteklerse de bu şekildeki remineralizasyon yer yer ve düzensiz olur, geç gelişir ve D vitamini'nin yaptığından farklıdır.

D vitamininin **anabolik etkisi** de vardır; böylece kemik protein matriksinin yapımından sorumlu olan osteoblastları aktive eder; bu hücrelerde K vitamine bağımlı bir protein olan **osteokalsin**'in sentezini stimüle eder.

3. Böbrekler: 1,25-$(OH)_2$ D_3 ültrafiltrattaki Ca^{2+} ve fosfatın tubulus hücreleri tarafından reabsorpsiyonunu direkt etkisiyle artırır; böylece kalsiyum ve fosfat itrahını azaltır. Öte yandan D vitamininin oluşturduğu hiperkalsemi, paratiroid hormon salgısını azaltarak indirekt

yoldan Ca^{2+} reabsorpsiyonunu azaltmaya çalışır; bu durum, fosfat reabsorpsiyonu üzerindeki direkt etkiyi ise pekiştirir. 1,25-$(OH)_2$ D_3'ün kalsiyum metabolizması üzerindeki genel tesirine en az katkıda bulunan, böbrek üzerindeki etkisidir.

Düzenleyici etkileri: 1,25-$(OH)_2$ D_3, kendi biyosentezi üzerinde negatif feedback inhibitör etki yapar. Proksimal tubulus hücrelerinde 1 α-hidroksilaz etkinliğini inhibe eder, fakat karaciğerdeki 25-hidroksilaz etkinliğini stimüle eder. Paratiroid bezinde PTH biyosentezini ve salıverilmesini inhibe eder. Bu olay böbrek yetmezliğinde gelişen paratiroid hiperplazisine katkıda bulunabilir.

Non-kalsiyotropik etkileri: D vitamini ve aktif metabolitlerinin, kalsiyum homeostazı dışında kalan, **hücre proliferasyonu ve farklılaşması,** hücresel ve humoral immünite ve diğer bazı olaylarla ilgili etkileri de vardır. Hematopoietik ana hücrelerin farklılaşması ve olgunlaşmasında rol oynayabilirler; proliferasyonlarını azaltabilirler. Raşitizmde anemi olması, kemik iliğinin selülaritesinin azalması, nötrofillerin yaptığı fagositozun azalması ve infeksiyon sıklığının artması söz konusu etkilerin varlığını doğrular. D vitamini verilmesi raşitizmin bu belirtilerini de düzeltir. Hücre kültürlerinde promyelositlerin, monositlere farklılaşmasını stimüle ettiği bulunmuştur. Monositler osteoklastların prekürsörüdür. D vitamini; osteoklast oluşturmak üzere, monositlerin füzyonunu kolaylaştırabilir. Bazı lösemik hücre türlerinde ve diğer bir çok maliny hücre türlerinde 1,25-$(OH)_2$ D_3 reseptörleri bulunur; yüksek konsantrasyondaki D vitamininin, bu hücrelerin kültürlerinde hücre çoğalmasını suprese ettiği saptanmıştır.

Psöriyazis gibi, epidermisteki keratinositlerin aşırı proliferasyonuna ve fonksiyonlarının bozulmasına bağlı bir cilt hastalığında lokal 1,25-$(OH)_2$ D_3 merhemi uygulanması lezyonlarda düzelme yapar. Bu hastalıkta plazmada 1,25-$(OH)_2$ D_3 düzeyi normalden daha düşük bulunmuştur. Ciltte keratinositlerde ve fibroblastlarda 1,25-$(OH)_2$ D_3 reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Belirtilen bulgulara dayanarak, 1,25-$(OH)_2$ D_3'ün, kalsiyotropik hormon işlevi yanında, normal gelişmeye katkısı olan bir **gelişme hormonu** işlevi de yaptığı varsayımlanmıştır. Yukarıda belirtilen etkiler yüksek dozdaki ilaçla meydana geldiğinden ve buna hiperkalsemi eşlik ettiğinden, kalsitriolun fazla hiperkalsemi yapmaksızın hücre proliferasyonunu suprese edebilen yeni türevlerinin yapılmasına çalışılmaktadır. 1,25-$(OH)_2$-D_3'e rezistan kimselerde total alopesi oluşmasma dayanarak, bu hormonunu kıl foliküllerinin gelişmesinde ve olgunlaşmasında da rolü olabileceği ileri sürülmüştür.

D vitamininin çizgili kas güçünü artırdığını ve eksikliğinde kasılmada zayıflık olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. D vitamini **immün sistemin** çalışmasının düzenlenmesine katkıda bulunabilir; hem immünostimülan ve hem de immünosüpresif etkilerinin olduğu bulunmuştur. 1,25-$(OH)_2$ D_3, interferon-gama'nın interlökin-1 (İL-1) salgılatıcı etkisini artırır. İL-1 kemiğin rezorpsiyonunun stimüle eden bir lenfokindir.

D vitamini eksikliği: Bu vitaminin eksikliği halinde, bebeklerde ve büyüme çağında olan çocuklarda **raşitizm** (rickets) ve erişkinlerde **osteomalasi** denilen hastalık ortaya çıkar.

D vitamini eksikliği sendromu **üç dönemde oluşur:** i) Birinci dönemde hipokalsemi gelişir, buna bağlı olarak paratiroid hormon salgısı artar. Plazma fosfat düzeyi normaldir. Kemiklerde ancak radyolojik olarak saptanabilen hafif demineralizasyon hali vardır. ii) İkinci dönemde kalsemi normal düzeye çıkar, fakat fosfat düzeyi düşmüştür. Aminoasidüri vardır. Plazmada paratiroid hormonu düzeyi daha da yükselmiştir. Bu dönemde dışardan verilen ilave hormona kemikler cevap verir ve hiperkalsemi oluşur. Kemiklerde belirgin raşitizm veya osteomalasi belirtileri ortaya çıkar. Hidroksiprolin içeren peptid parçalarının idrarla itrahı normal düzeydedir veya hafif artmıştır. iii) Üçüncü dönemde kalıcı hipokalsemi gelişir; plazma fosfat düzeyindeki düşme daha belirginleşir. Paratiroid hormon konsantrasyonu daha da artar. Dışardan verilen hormon kalsemiyi yükseltmez. Kemiklerin büyümesi ve yenilenmesi durmuştur. Demineralizasyon gayet belirgindir.

Bütün bu dönemler boyunca plazmada **alkalin fosfataz** düzeyi yükselmiştir. Zamanla **paratiroid bezlerde hipertrofi** gelişir; hormon düzeyi vücut sıvılarında fazla yükseldiği halde, kemiklerde mobilizasyona uğrayacak kalsiyum fosfat kalmadığından kalsemi ve fosfatemi düşük düzeyde kalır.

Bu hastalarda D vitamini tedavisi uygulandığında başlangıçta birkaç gün süreyle plazma kalsiyum ve fosfat düzeyi daha da düşer; ondan sonra yükselme başlayarak normal düzeye çıkar. Kalsiyumun barsaktan absorpsiyon hızındaki azalma çabuk bir şekilde normale döner.

Raşitizmin veya osteomalasinin, **D vitaminine rezistan tipleri** de vardır. Bunların bir grubu kalıtsaldır. **Kalıtsal nitelikteki raşitizmin bir türü X-kromozomu ile ilişkili, dominant, D vitaminine-rezistan raşitizm** (hipofosfatemik raşitizm)dir. Nisbeten sık görülen bu durum yüksek dozda D vitamini (günde 50.000-250.000 ünite) ve oral fosfat (günde 1-3 g) ile tedavi edilir. Bu durumda kalsitriol'un fizyolojik dozları daha az etkilidir. Diğer bir tipi **otozomal resesif D vitaminine-bağımlı tip I raşitizmdir;** bu durumda D vitamininin biyoaktivasyonundaki defekte bağlı olarak kalsitriol sentezi bozulmuştur.

Fizyolojik dozda verilen kalsitriol (günde 1-2 μg) ile tedavi edilir. Üçüncü bir kalıtsal raşitizm türü **otozomal resesif tip II raşitizm**'dir; bu, yüksek dozdaki D vitaminine veya kalsitriol'a cevap vermez. Çünkü hedef hücrelerde kalsitriol reseptörlerinde azalma vardır.

D vitaminine rezistan hastalığın **kalıtsal-olmayan** tipi kronik böbrek yetmezliği olgularında gelişen **renal osteodistrofi**'dir. Sözü edilen hastalar, dışardan yeterli miktarda D vitamini alsalar bile, onu böbrekte 1,25-$(OH)_2$ D vitamine yeterli miktarda dönüştüremezler. Sonuçta hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm ve kemiklerde D vitamini eksikliğine bağlı kronik bozukluklar (osteomalasi) ve/veya kistik fibröz osteitte görülene benzer bozukluklar ortaya çıkar. Diyalizle tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği olgularında kemik bozukluğu, olguların % 50-80'inde bulunmuştur.

D VİTAMİNİ PREPARATLARI VE AKTİF TÜREVLERİ

D vitamini, bazı besinlere katılmış olarak alınabilir; örneğin bazı ülkelerde süt, tereyağı ve margarine belirli oranda D vitamini ilave edilir. Bu tür uygulamanın beslensel D vitamini eksikliğini önleme bakımından önemi vardır. Türkiye'de margarine D vitamini katılmakta, fakat diğer besinlere katılmamaktadır.

Klasik D vitamini müstahzarları, tek başına veya diğer vitaminler ve/veya kalsiyum tuzları ile kombine şekilde kolekalsiferol veya ergokalsiferol içerirler. Balık yağı (morina karaciğer yağı) içeren müstahzarlar da vardır. **Tıbbi balık yağı***, morina balığı (Gadus morhua)'nın karaciğerinden ekstraksiyonla elde edilir ve gramı başına en az 85 İÜ D vitamini ve en az 600 İÜ A vitamini içerir.

Vücutta biyoaktivasyon sırasında doğal olarak oluşan **aşağıdaki hidroksilli etkin D vitamini metabolitleri sentezle ilaç olarak yapılmışlar ve tıbbi kullanıma girmişlerdir.**

(i) Kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol): Gravimetrik etki gücü ve efikasitesi en yüksek olan D vitamini türevidir. Bu ilacın belirli bir miktarının gösterdiği D vitamini etkinliği, birkaç bin kez daha büyük miktardaki kolekalsiferol tarafından ancak oluşturulabilir. Etki gücünün fazlalığı nedeniyle, dozu dikkatli bir şeklide ayarlanmalı ve izlenmelidir. Doz fazla geldiğinde hızlı gelişen hiperkalsemi oluşturur; fakat ilaç kesilince hiperkalsemi diğer türevlerin yaptığı hiperkalsemiye oranla daha çabuk kaybolur. Hiperkalsemi yapmasını önlemek için hastanın aldığı günlük kalsiyum miktarının kısıtlanması ve plazma kalsiyum düzeyinin izlenmesi gerekir. Kısaca belirtmek gerekirse kalsitriol'un etkinliğinin güçlü olması bazı yararları yanında sakıncalar da oluşturur.

Klasik D vitaminlerine **başlıca üstünlükleri** şunlardır: (i) kronik böbrek yetmezliği olgularında etkilidir. (ii) etkisi daha çabuk başlar, (iii) eliminasyon yarılanma ömrü (3-5 gün kadar), D vitaminlerininkine göre (3-4 hafta) çok kısa sayılır; bu nedenle aşırı doza bağlı akut intoksikasyon belirtilerinin düzeltilmesi daha kolaydır ve daha kısa zamanda sağlanır.

Beslensel D vitamini eksikliği gibi, D vitamini ile daha ucuza ve daha az risk ve külfetle tedavi edilen durumlarda kalsitriol'un kullanılması gerekmez. Bu ilaç son zamanlarda diyaliz olanaklarının artması ve hastaların ömrünün uzaması nedeniyle daha sık sorun oluşturan ve bayağı D vitaminine rezistan olan kronik böbrek yetmezliğine bağlı **renal osteodistrofi'nin tedavisinde** tercihen kullanılır; günlük dozu, 0.25-1 μg'dır. Diyaliz gören hastalarda diyalizin ardından i.v. 0.5-3 μg haftada 3 kez verilir. **Postmenopozal osteoporozda** kalsiyum suplemantasyonu ile birlikte günde 2 kez 0.25 μg verilebilir. Hipoparatirodizme ve psödohipoparatiroidizme bağlı hipokalsemiyi hızlı bir şekilde düzeltir; bu hastalıkların tedavisi için de kullanılır. Uzun süreli kalsitriol tedavisi metastatik kalsifikasyona ve böbrek fonksiyonunun azalmasına yol açabilir. Bunun nedeni, ilacın etkisi altında barsaktan absorpsiyonu artan kalsiyum ve fosfatın tedavinin başlangıcında kemiklerde toplanması, fakat daha sonra serum alkalin fosfataz düzeyi düşünce, plazma kalsiyum düzeyinin aşırı derecede yükselmesi sonucu kalsiyum fosfatın yumuşak dokularda çökmesidir. Metastatik kalsifikasyonu önlemek için serum alkalin fosafataz düzeyi izlenir, düşme olduğunda kalsitriol dozu azaltılır ve ağızdan fosfat-bağlayan bileşikler (aluminyum hidroksid gibi) verilerek fosfat alımı azaltılır. Aynı nedenle kalsitriol tedavisi sırasında plazma **Ca^{2+} düzeyinin belirli aralarla izlenmesi** de tavsiye edilir. Kalsitriol ve güçlü etkili diğer hidroksilli türevlerin, aşırı hiperkalsemi yapma potansiyelleri nedeniyle, dijital tedavisindeki hastalarda dijital glikozidlerinin toksisitesini artırmaları mümkündür. Tiazid türevi diüretik alanlarda, kalsemiyi daha fazla yükseltirler.

(ii) Alfakalsidol (1α- hidroksikolekalsiferol): Bundan önceki ilaç gibi güçlü, fakat ona oranla biraz daha düşük etkinlik gösterir; etkisi onunkine göre geç başlar ve daha uzun devam eder. Karaciğerde 25-numaralı karbonundan hidrokillenerek kısmen kalsitriola dönüştürülür. Alfakalsidol, kullanış yönünden kalsitriola benzer. En önemli indikasyonu **kronik böbrek yetmezliği hastalarından gelişen renal osteodistrofinin profilaksisi ve tedavisi**dir; günde 0.25-2 μg'dır. D vitamini eksikli-

* Cod liver oil. Başka bir balıktan yağ türü olan "fish oil" ile karıştırılmamalıdır (bak. 89. Konu).

TABLO 80.1
D vitaminine rezistan hipokalsemi, raşitizm ve osteomalasi olgularında D vitamini ve türevlerinin günlük dozları

İlaç	Müstahzar örneği	Rezistan olgularda günlük optimal doz aralığı	Yapabileceği hiperkalseminin düzelme süresi
Ergokalsiferol[1] (D_2 vitamini)	Artık üretilmemektedir	40.000-400.000 Ü	17-60 gün
Kolekalsiferol[1] (D_3 vitamini)	Devit-3 (300.000 Ü'lük ampul)	Yukardaki gibi	Yukardaki gibi
Kalsitriol	Rocaltrol	0.5-6 μg (p.o)	2-10 gün

1. Bu iki ilaç beslensel D vitamini eksikliği olgularında çok daha düşük miktarda kullanılır.

ğinde günlük erişkin dozu 0.25-1 μg'dır. Karaciğer bozukluklarında ortaya çıkan osteomalasilerde kalsitriola dönüşümü azaldığından etkinliği yetersizdir.

(iii) Kalsifediol (25-hidroksikolekalsiferol): Yukarıdaki iki türeve oranla, kitlesine göre gösterdiği etkinlik daha düşüktür. Aktivasyonu için karaciğerde hidroksilasyonu gerekmediğinden malabsorpsiyon sendromu, kronik hepatobiliyer hastalıklar ve antikonvülsan ilaçlarla tedavi sırasında gelişen D vitamini eksikliğine bağlı osteomasinin tedavisinde kullanılır. Aynı indikasyonlarda kalsitriol da kullanılabilir, fakat dozlamı daha kolay olan kalsifediol ona tercih edilir. Kalsifediolun renal osteodistrofide etkinliği azabilir. Kalsifediol'un etkisi kalsitriolunki gibi çabuk başlar ve hiperkalsemi nedeniyle ilacı kesmek gerektiğinde etkisi nisbeten çabuk kaybolur; kalsifediol'un **eliminasyon yarılanma ömrü, kalsitriolunkine yakındır** (ortalama 3-5 gün).

D vitaminleri ile bunların daha etkin türevi olan ilaçların, D vitaminine rezistan hipokalsemi, raşitizm veya osteomalasi durumlarında kullanılan ortalama dozları Tablo 80.1'de gösterilmiştir. D vitaminine rezistansın söz konusu olmadığı durumlarda kullanılan mutad dozları, kullanılışları ile ilgili bölümde belirtilmiştir.

D vitamini ile tedavi sırasında ağızdan tablet veya şurup şeklindeki kalsiyum preparatları da verilir. Bu preparatlar kalsiyumun fosfat, karbonat, laktat, glukonat, glubionat, glukonolaktat, glukoheptonat (gluseptat) gibi tuzlarını içerir (bak. s. 1289).

Hidroksilli D vitamini türevlerinin yüksek dozda deney hayvanlarında teratojenik oldukları saptanmıştır; bunların gebe kadınlarda mutad doz düzeyinde güvenilir olup olmadıkları bilinmediğinden **gebelik sırasında kullanılmaları tavsiye edilmez.**

Kalsipotriol: D vitamininin 1α, 3β, 24-trihidroksi türevidir. Kemikten kalsiyum mobilizasyonu üzerindeki etkinliği kalsitriolunkine göre 100 kez daha düşüktür. Gramında 50 μg ilaç içeren pomadı psöriyazişte cilt lezyonları üzerine lokal uygulanır; antipsöriyatik etki mekanizması halen aydınlatılmamıştır. Türkiye'de pazarlanmıştır.

Dihidrotaşisterol: D_2 vitaminlerinin indirgenmiş bir 3β-hidroksil türevidir. Kalsemiyi yükseltici etkisi yüksek doz D vitamininlerininkine göre çabuk başlar ve daha kısa sürer. Bu nedenle kalsemiyi yükseltmek için kullanılır. Benzer üstünlüklere sahip, önceki üç ilacın çıkması ile önemini kaybetmiştir. Türkiyede pazarlanmamıştır.

KULLANILIŞ

Diyette D vitamini eksikliğine bağlı beslensel (nütrisyonel) raşitizm: Diyette D vitamini eksikliği sonucu veya malabsorpsiyon sendromunda olduğu gibi absorpsiyonun azalması sonucu gelişir. Ağızdan veya i.m. injeksiyonla (absorpsiyon bozulması halinde) günde 3.000-5.000 ünite dozunda D vitamini verilerek tedavi edilir. Tedavinin etkinliği, kalsemi ölçümü ve kemiklerin radyolojik incelenmesi ile izlenir. Kalsemi ve fosfateminin normale dönmesi en az üç haftalık tedaviyi gerektirir. Bu nedenle, yukarıdaki günlük dozda ilaçla bir aylık bir tedavi yapılır ve sonra günlük düz giderek azaltılır. Vitaminle birlikte **kalsiyum** preparatları da verilir. **Raşitizmin önlenmesi** için ağızdan günde 400 ünite verilir; ancak malabsorpsiyon ve kronik karaciğer hastalarında profilaktik suplemantasyon dozu günde 40.000 üniteye kadar çıkartılabilir.

Osteomalasi: Erişkinler genellikle yeterli derecede güneş ışığına maruz kaldıklarından D vitamini eksikliği sonucu onlarda oluşan ostaomalasi daha ziyade barsak bozukluğu (intestinal malabsorpsiyon gibi), böbrek yetmezliği ve gastrektomi-sonrası gibi durumlara bağlı olarak gelişir. Ayrıca fenitoin ve benzeri antiepileptik ilaçların ve diğer bazı hepatik mikrozomal enzim indükleyici ilaçların uzun süre kullanılması halinde ortaya çıkabilir. Tedavi için rutin olarak ağızdan günde 1.500-3.000 ünite ve akut durumlarda ağızdan veya parenteral günde 50.000 ünite vitamin verilir.

Refrakter (D vitaminine rezistan) raşitizm: Çoğu olguda, genetik bozukluğa bağlı olarak, hipofosfateminin

eşlik ettiği bir rezistans vardır. Kalsitriol'un etkinliği de azalmıştır. Günde 40.000-60.000 ünite dozunda D vitamini ve 1-3 g oral fosfat verilerek tedavi edilir; bazı olgularda çok daha yüksek dozda (günde 1.000.000-1.500.000 üniteye kadar) vitamin verilmesi gerekebilir. D vitaminine rezistan raşitizm türlerine s. 1346'da değinilmiştir.

Renal osteodistrofi: Kronik böbrek yetmezliği olgularında gelişen bu klinik durumda **D vitaminine rezistans** vardır; bunun nedeni,böbrek kitlesinin ufalmasına ve hiperfosfatemiye bağlı olarak, D vitaminin biyoaktivasyonunun ileri dercede azalmış olmasıdır. Tedavisi için ya yüksek dozda D vitamini kullanılır veya kalsitriol ve alfakalsidol gibi 1α-hidroksilli ilaçlar verilir. Böbrekteki bozukluğun derecesine göre D vitamini günde 20.000-200.000 ünite dozunda verilir. Artık kalsitriol ve alfakalsidol bu olgularda yüksek doz D vitamini ile tedavinin yerini almıştır. **Kalsitriol** günde ağızdan 1-2.5 μg dozunda uygulanır. Bu hastalarda kalsiyum itrahı da azaldığı için hastanın günlük kalsiyum alımı da düzenlenmelidir. Önlenmesi için böbrek yetmezliğinin erken dönemindeki hastalara günlük gereksiniminin 10 katına kadar varan bir dozda (2.000 İÜ/gün) ağızdan D vitamini verilir. Aynı amaçla kalsitriol ve alfakalsidol da kullanılabilir.

Hipoparatiroidizm: Hipoparatiroidizm'e bağlı hipokalseminin tedavisinde D vitamininin yerinden bu konunun başında söz edilmiştir. Hipoparatiroidizmlilerde PTH eksikliği ve hiperfosfatemi nedeniyle böbrekte 1α-hidroksilaz etkinliği azalmıştır ve buna bağlı olarak D vitamininden, etkin 1,25-$(OH)_2$ D_3 metabolitinin meydana gelmesi azalmıştır. Bu nedenle hipoparatiroidizmli hastalar D vitaminine rezistandırlar; günde 100.000 ünite dozunda verilmesi gerekir. Duruma göre alfakalsidol veya kalsitriol kullanılabilir.

D VİTAMİNİ ZEHİRLENMESİ

Koruyucu olarak veya tedavi amacıyla yüksek dozda **D vitamini veya etkin metabolitleri**nin verilmesi sonucu kemiklerden belirgin derecede kalsiyum mobilizasyonuna bağlı olan aşırı hiperkalsemi hali meydana gelir. D vitaminine duyarlığı olan ve absorpsiyon bozukluğu bulunmayan bir kimsede, günde 10.000 ünite vitaminin üç aydan fazla verilmesi bile hipervitaminoza neden olabilir. Daha yüksek dozlar verilmişse, klinik belirtiler daha kısa zamanda ortaya çıkar. **Kalsitriol ve alfakalsidol gibi güçlü ilaçlarla,** doz iyi ayarlanmadığı takdirde, hiperkalsemi belirtileri dozun aşırılık derecesine göre **birkaç saatten birkaç güne kadar** değişen kısa bir süre içinde ortaya çıkar. Hiperkalseminin önlenmesi için D vitamini 4.000 ünite veya daha yukarı farmakolojik dozda verilmeyorsa ve kalsitriol ve benzeri ilaçlarla tedavi sırasında **kan kalsiyum düzeyi** mutlaka, ayrıca duruma ve olanaklara göre D vitamini metabolitlerinin düzeyi izlenmelidir. Bu hastalarda bulantı ve kusma geliştiğinde de kalsemi ölçümü yapılmalıdır.

D vitamininin **terapötik indeksi** bebek ve çocuklarda oldukça düşüktür. Hiperkalsemi uzun sürerse bebeklerde mental ve fiziksel gelişmede gerileme yapar. Farmakolojik dozda D vitamini alan emziren annelerin bebeklerinde hiperkalsemi riski vardır.

Gebelerde gelişen D hipervitaminozu fötusta şekil bozukluklarına ve fötal hipoparatiroidizm oluşması sonucu; yenidoğanda hipokalsemi, tetani ve konvülsiyonlara neden olur.

III. Kalsitonin

Tiroid bezinin parafoliküler hücreleri (C hücreleri) tarafından salgılanan polipeptid yapılı bir hormondur. Bu hücreler embriyolojik bakımdan nöral kristadan kaynaklanan APUD türü hücrelerdir. Bu nedenle C hücrelerinin tümörü (tiroid medüller karsinomu) diğer APUD hücresi tümörleri ile birlikte gelişebilir. Kalsitonin'in peptid zinciri paratiroid hormonunkine göre oldukça kısadır ve 32 amino asidden oluşur; molekül ağırlığı yaklaşık olarak 3000 dalton'dur. N-terminalinde bir disülfür köprüsü ile 7 amino asidin oluşturduğu bir halka mevcuttur. Etkinlikten sorumlu olan kısım, bu halkadakiler dahil ilk 25 amino asidden oluşan kısımdır. Kasaplık hayvanların (sığır, domuz ve koyun) kalsitonin molekülleri aynı sayıda amino asid içerirler. Kalsitoninin prekürsörü (preprokalsitonin) molekülünde kalsitonin'in yanındaki C-terminaline bitişik 21 amino asidlik segment prekürsörden koptuktan sonra, kalsitoninle birlikte salgılanır; **katakalsin** adı verilen bu peptid, kalsitonin gibi kalsemiyi düşürür.

İnsan tiroid C hücrelerinde kalsitonin sentezi, kromozom 11'de yerleşmiş olan 2 gen (α geni ve β geni) tarafından karmaşık bir şekilde kontrol edilir. (PTH geni de aynı kromozomun aynı bölgesine yerleşmiştir).α geninin transkripsiyonu iki farklı mRNA oluşturur. Bunlardan biri kalsitonin'in prekürsör protein şeklinin sentezine, diğeri ise kalsitonin geniyle-ilişkili peptid (CGRP) sentezine aracılık eder. Adıgeçen hücrelerde kalsitonin ile birlikte CGRP de sentez edilir. Bazı nöronlarda b geni transkripsiyon uğrar ve sadece; CGRP oluşur ve bu madde nörotransmiter görevi yapar.

Kalsitonin'in insanlarda fizyolojik öneminin olup olmadığı tartışmalıdır. Bunun en başta gelen nedeni, vücutta kalsitonin eksikliğinin veya fazlalığının metabolik olayların fizyolojik düzeyinde belirgin bir değişme yapmaması ve bir klinik sendroma yol açmamasıdır. Nitekim tiroid bezi çıkartılıp kalsitonin salgılanması kesildikten

sonra kalsiyum dengesinin düzeni bozulmaz. Tiroidin medüller karsinomunda olduğu gibi aşırı kalsitonin salgılanması kemik dansitesini ve kalsiyum homeostazını pek etkilemez.

Salmo salar türü bir balığın (salmon veya somon) ultimobranşiyal bezinden somon kalsitonini elde edilmiş ve buna **salkatonin** adı verilmiştir. Halen sentetik salkatonin ilaç olarak kullanılır. Salkotonin de 32 amino asidlidir ve sentetik insan kalsitoninine göre 10 kez daha güçlüdür.

Kalsitonin preparatlarındaki hormon etkinliği **genellikle biyoeseyle ölçülür.** Test aracı olarak dört gün düşük kalsiyum diyeti ile beslenen genç sıçanlar kullanılır. Anestezi altındaki sıçana i.v. verilen materyelin etkinliği kan kasiyum düzeyinde meydana gelen azalmaya bakarak standard preparatınki ile karşılaştırılır. Biyolojik materyeldeki veya incelenen preparattaki hormon etkinliği, MRC (Medical Research Council, İngiltere) ünitesi ile belirlenir. Saf domuz kalsitoninin 10μg'ı ve insan kalsitonin'inin 8.5 μg'ı yaklaşık olarak bir MRC ünitesine eşdeğerdir. **Uluslararası ünite ile MRC ünitesi** birbirine **eşdeğer kabul edilir.** Radyoimünoesey yöntemi biyoesey yöntemine göre çok daha duyarlıdır ve vücut sıvılarındaki hormon miktarının ölçümünde tercih edilir.

Salgılanma ve eliminasyon: Parafoliküler hücrelerden hormon salgılanması esas olarak, kan kalsiyum düzeyi ve başta gastrin olmak üzere barsak hormonları tarafından kontrol edilir. Kalseminin yükselmesi hormon salgısını artırır; kalsemi düştüğünde ise hormon salgısı azalır. Gastrin gibi bir barsak hormonu olan kolesistokinin, ayrıca adrenalin ve glukagon, kalsitonin salgılanmasını artırırlar. Midenin gastrin salgılayan hücreleri, besin içindeki kalsiyuma duyarlıdırlar; besindeki kalsiyumun fazlalığı gastrin salgılanmasını ve kan düzeyini artırır; böylece yaklaşan kalsiyum absorpsiyonundan önce tiroid C hücreleri "uyarılır" ve kalsitonin salgısı artırılarak hem hiperkalsemi önlenir ve hem de absorbe edilen kalsiyumun kemikte çökmesi kolaylaştırılır.

Plazma kalsitonin düzeyi erkeklerde, kadınlardakine göre belirgin derecede yüksektir. Kadınlarda menopoz veya overektemi sonucu estrojen düzeyinin azalması, kalsitonin düzeyinde azalmaya neden olur; bu durum dışardan estrojen verildiğinde düzelir.

Normal insanlarda plazmadaki kalsitonin düzeyi 5 ve 100 pg/ml arasında oynama (fluktuasyon) gösterir. Parafoliküler hücrelerden kaynak alan tiroid bezinin medüller kanserinde hormon salgısı çok fazla artmıştır ve idrardaki hormon düzeyi de yükselmiştir. Embriyolojik kaynaklarındaki benzerlik nedeniyle bu tümör hücreleri, adrenal medulla hücreleri gibi katekolamin de salgılarlar; ayrıca ACTH, serotonin ve prostaglandinler salgılayabilirler.

İnsanda salgılanan hormonun plazmadaki **yarılanma ömrü** 5-10 dakika kadardır. Doğal veya sentetik yapılan somon kalsitonini'nin (**salkatonin**'in) plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü, insan veya diğer memelilerin hormonuna oranla **daha uzundur** (70-90 dakika). Hormonun hidroliz suretiyle inaktive edildiği sanılmaktadır; metabolitleri ve kendisi böbreklerden idrar içinde itrah edilir.

Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Kalsitonin kemikler üzerindeki, aşağıda açıklanan **antirezorptif temel etki**siyle plazmadaki kalsiyum konsantrasyonunu düşürür ve yükselmesini baskı altında tutar; **paratiroid hormonunun fizyolojik antagonisti**dir. Kalsitonin'in akut olarak verilişi hipokalsemi ve hipofosfatemiye neden olur; bu etkiler esas olarak hormonun kemik üzerindeki etkilerine bağlıdır. Paratiroid bezleri çıkarılmış insan veya deney hayvanlarında da etkilidir; etkinliği paratiroid hormonundan bağımsızdır. Bu son hormonun aksine, kalsitoninin etkisi D vitaminine pek bağımlı değildir. D vitamini eksikliği kalsitonin'in kalsemi üzerindeki düşürücü etkisini azaltmaz. Kemiklerde **osteoklastların** rezorpsiyon yapan ondüleli yüzünde, kendine özgü reseptörleri etkileyecek yapısal değişiklik yapar ve onların rezorpsiyon yeteneklerini azaltır.

Kan kalsiyum düzeyi kalsitonin'in, paratiroid hormonununkine oranla, çok daha düşük konsantrasyonlarına karşı duyarlıdır. Örneğin genç sıçanlarda 5 μg i.v. kalsitonin plazma kalsiyum düzeyini 1 mg/100 ml kadar düşürmeye yeterlidir; aynı miktar değişme, artma şeklinde, paratiroid hormonunun 200-400 kez büyük dozları ile oluşturulur.

Kalsitonin kemik dokusunun rezorpsiyonunu (kalsiyum mobilizasyonunu) yukarıda açıklandığı şekilde azaltır; protein matriksinin yıkımı da inhibe edildiğinden kemikten hidroksiprolin çıkışı ve itrahı da azalır. Paratiroid hormonunun bu olay üzerindeki artırıcı etkisini inhibe eder. Osteoklastlarda kalsitonin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. İkincil olarak osteoblastların etkinliğini artırdığı ve kemiklerde kalsiyum çökmesini hızlandırdığı da ileri sürülmüştür. Kemik turnoverinin yavaş olduğu normal durumlarda osteoklastik etkinliğin inhibisyonu kalsemide önemli derecede azalma yapmaz ve kalsitonin'in etkinliği düşüktür. Buna karşılık Paget hastalığı gibi kemik turnover'ının hızlandığı durumlarda kalsitonin'in etkisi güçlenir. Kalsitonin'in kemikler üzerinde etkisinin diğer bir özelliği, birkaç gün sürekli kalsitonin uygulandığında kemik hücrelerinde **reseptör "downregulasyon"u oluşması**, etkinliğinin azalması ve başka bir deyişle bu hücrelerin kalsitonin etkinliğinden kısmen

kurtulmasıdır ("escape"). Bu durumda etki tamamiyle ortadan kalkmaz. Nitekim kalsitonin Paget hastalığının tedavisinde uzun süre verilir ve terapötik etkinliğini azalmış da olsa korur.

Barsaklardan kalsiyum absorpsiyonu üzerine etkisi yoktur. İnce barsakları çıkarılmış deney hayvanlarında da etkinliğini korur. Kalsitonin, böbrek tubulus hücrelerinin sitoplazma membranı üzerinde yerleşmiş **kendine özgü reseptörleri** aktive eder. Bu reseptörler, hiç olmazsa kısmen, **adenilil siklazla** ilişkilidirler. Böbreklerde kalsiyum fosfat ve sodyum reabsorpsiyonunu, yeterli dozda verildiği takdirde direkt etkisi ile azaltır. Kalsiüri'yi artırır. Ancak kemik rezorpsiyonunu azalttığı için kalsiyum, magnezyum ve hidroksiprolin itrahı üzerinde indirekt azaltıcı etkisi de vardır. Kalsitonin insanda, PTH gibi, fosfat itrahını artırır; sodyum ve klorür atılmasını hızlandırır ve **diürez** yapar. Böbrekte kalsitonine duyarlı tubulus hücreleri, Henle kıvrımı çıkan kolunda ve distal tubulusun proksimal yarısında bulunur. Kalsitoninin kalsiüri'yi ve fosfatüri'yi artırması, onun kemikler üzerinden oluşan hipokalsemik ve hipofosfatemik etkilerini pekiştirir. Kalsitonin böbrekte 1,25-$(OH)_2$ D sentezini artırır; bu etkisi PTH'den bağımsızdır, paratiroidektomili hayvanlarda da oluşur. Bu son etki kalsitonin'in böbrekte kalsiyum reabsorpsiyonunu artırıcı indirekt potansiyel bir etkinliğinin de bulunduğunu gösterir.

Kalsitonin salgılanmasının azalmasına veya artmasına bağlı spesifik bir metabolizma bozukluğu tanımlanmamıştır. Böbrek taşlarının oluşumu ile kalsitonin salgılanmasının azalması ve buna bağlı olarak hiperkalsemi oluluşması arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür; fakat yeterince kanıtlanmamıştır.

Kalsitonin'i yüksek afiniteli olarak bağlayan yerlerin (reseptör?) varlığı SSS'de gösterilmiştir; ayrıca santral analjezik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. İnsanda intratekal injeksiyonu **analjezi** yapar. SSS'de nöromediyatör rolu yaptığı ileri sürülmüşse de inandırıcı şekilde kanıtlanmamıştır.

Preparatları

Kalsitonin'in balık ultimobranşiyal dokusundan ve domuz tiroidinden hazırlanan preparatları vardır. Günümüzde **sentetik insan kalsitonini ve sentetik somon kalsitonini** (salkatonin)'inden hazırlanan müstahzarlar kullanılmaktadır. İnjeksiyonluk müstahzarlar 50 veya 100 MRC ünitesi hormon içeren ampuller veya viyaller içinde, kuru toz halinde bulunurlar ve kullanılacakları zaman % 16 oranında jelatin içeren 4 ml sudan oluşan solvent içinde çözülürler. Kalsitonin günde 50-100 ünite dozunda i.m. veya s.k. uygulanır. Etkisi 8-10 saat sürer. Somon kalsitoninin intranazal uygulanan nazal sprey şekli pazarlanmıştır. Postmenopozal osteoporozun önlenmesi için kullanılan sentetik salkatonin'in intranazal sprey müstahzarı bir püskürtüşünde 50 ünite ilaç verir.

Kullanılışı

Kalsitonin'in kullanılış yerlerinden biri; hiperparatiroidizm, ve tümörle ilişkili osteolitik kemik hastalığı gibi durumlarda gelişen **hiperkalsemi'nin tedavisi**dir. Bu amaçla 12 saatte bir 4 ünite/kg dozunda s.k. veya i.m. verilir; 1-2 günlük tedavi ile alınan cevap yeterli değilse doz 8 ünite/kg'a çıkarılabilir veya Miacalcic müstahzarı en az 6 saat sürecek şekilde yavaş i.v. infüzyonla verilebilir. Diğer nedenlere bağlı akut hiperkalseminin acil tedavisinde de yararlıdır.

Kalsitonin, kadınlarda, **postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi** için kullanılabilir; ancak bu, osteoporozda en pahalı tedavi yaklaşımıdır. Bu amaçla gün aşırı veya haftada üç kez 5-100 ünite dozunda parenteral yoldan kullanılması yerleşmiş bir yöntemdir. Uygulanması daha elverişli olan intranazal preparatı da bu indikasyonda kullanılabilir. Ayrıca ağızdan D vitamini ve kalsiyum suplemantasyonu yapılır. Orta derecede osteopozlu yaşlı kadınlarda iki yıl süre ile yapılan kontrollü bir denemede intranazal salkatonin uygulamasının, vertebral ve periferik kemik kırılması insidensini anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur (Vergaard ve diğ., 1992). Ancak daha sonra yapılan PROOF çalışmasında 5 yıllık intranazal kalsitonin uygulamasının periferik kırık insidensini azaltmadığı bulunmuştur (Delmas, 2002). Yüksek turnover'li tipteki osteoporozda bir yıllık kalsitonin uygulanmasının vertebral kemiklerde mineral dansitesini artırdığı, fakat normal turnover'li osteoporoz hastalarında artırmadığı bulunmuştur. Kalsitonin hem kemik oluşumunun hem de rezorpsiyonunun hızlanması ve iskelet deformasyonu ile karakterize **Paget hastalığı**'nın (osteitis deformans'ın) spesifik iki ilacından birini teşkil eder (diğeri bifosfonatlar). Bu hastalıkta kemik turnover'inin hızlanmış olması, kalsitonin'in etkinliğinin artmasına neden olur. Bu indikasyonda esas olarak, semptom gösteren orta şiddetteki veya ağır olgularda kullanılır, hafif veya semptom göstermeyen olgularda kullanılmaz. Genellikle başlangıçta haftada üç kez 100 ünite dozunda s.k. veya i.m. injekte edilir; sonra aynı sıklıkta 50 ünite dozunda verilerek tedavi sürdürülür

İnsan-dışı kaynaklı kalsitonine karşı, uzun süre kullanıldığında, kanda antikor oluşur; bu nedenle olguların yaklaşık % 20'sinde bir yıl içinde etkisine karşı **kısmi tolerans** gelişir.

Parenteral uygulandığında, en sık görülen **yan tesiri** bulantı, alerjik döküntü ve anjiyoödemdir. İntranazal uygulanması, burun mukozasındaki lokal etkiye bağlı olarak rinit, rinore, hapşırma, kuruluk ve konjestiyon yapar; bunlar genellikle uygulamanın kesilmesini gerektirmez.

IV. Bifosfonatlar

İnorganik pirofosfatın, P–O–P grubu yerine, P–C–P grubu içeren ve bu gruptaki karbon atomu üzerinden sübstitüe edilmiş organik analoglarıdır. İki C–P bağı aynı karbon üzerinde olduğu için bu bileşiklere kimyaca geminal (ikiz) bifosfonatlar da denilir. İnorganik pirofosfat, kalsiyum fosfata sıkı şekilde bağlanır ve kalsiyum fosfatın dissolüsyonunu ve kristal oluşturmasını bozar, in vivo ektopik kalsifikasyon yapmasını önler. Pirofosfat ağızdan alındığında çok hızlı hidroliz olduğundan, sistemik etkili ilaç olarak değeri kısıtlıdır; sadece, ^{99m}Tc (teknesyum) ile işaretlenmiş olarak iskelet sintigrafisinde ve diş macunları içinde anti-tartar ilaç olarak kullanılır.

Farmakokinetik özellikleri: Bifosfonatlar **oral biyoyararlanımı çok düşük olan** ilaçlardır. Sistemik biyoyararlanımları % 1'in altındaki değerlerden % 10'a kadar değişir; ayrıca bireyler arasında fazla değişme gösterir. Bu durum, etidronat gibi rezorpsiyonu inhibe eden dozu, mineralizasyonu inhibe eden dozuna yakın olan ilaçlarda sorun yaratabilir. Besinle birlikte alınma, özellikle kalsiyum ve demir varlığında, biyoyararlanımlarını kompleks teşkil etme nedeniyle daha da düşürür. Portakal suyu, kahve ve maden suyu da absorpsiyonlarını düşürür. Yemek sırasında ve özellikle süt ve süt ürünleri veya kalsiyum ve demirli ilaçlarla alınmamalıdırlar. Günlük doz **sabah aç karna bir kezde** verilir. Yaklaşık % 30–65 oranında plazma proteinlerine bağlanırlar veya plazmada çok ufak kümeler halinde bulunurlar; kalan kısmı serbest durumdadır. Absorbe edilen ilacın bir kısmı kemiğe geçerek tutulur; bu kemiğe uptake oranı klodronat için yaklaşık % 20, etidronat için % 50 ve alendronat ve pamidronat için daha fazladır; ilacın kalan kısmı böbreklerden hızlı şekilde itrah edilir. İntravenöz yoldan hızlı veya yüksek miktarda verilirlerse kemik dışı dokulara (karaciğer ve dalak gibi) çökebilirler. Kanda dolaşan bifosfonatların **yarılanma ömrü** 0.5–2 saat arasında değişir. Kemiğe çok hızlı geçerler; başka bir deyişle ilk geçişte hepsi tutulur. Kemik turnover'inin fazla olduğu bölgelerde daha fazla tutulurlar. Kronik verilişte iskelet içindeki bağlanma yerlerinin doyurulmasının, onlarca yıllık verilişten sonra bile meydana gelmeyeceği kestirilmiştir. Buna karşılık antirezorptif etkinliklerinin maksimuma erişmesi türe, doza ve ilaca göre değişmek üzere birkaç günle birkaç ay arasında değişir. Maksimum etki meydana geldiği sırada kemiğe uptake'in hala devam ediyor ve devam edecek olması, kemiğe geçen miktarın büyük kısmının dokuya gömülüp inaktif duruma geçtiğini gösterir. Bifosfonatların kandaki yarılanma ömürlerinin aksine, **kemiğe alınan miktarlarının yarılanma ömrü** aylar ölçüsündedir; muhtemelen kemikteki miktarın bir kısmı ilaç kesilse bile ömür boyu kemikte kalır.

Farmakolojik Özellikleri

Bifosfonatlar kimyasal ve enzimatik hidrolize dayanıklıdırlar. Pirofosfat gibi, kalsiyum fosfat kristallerine yüksek afiniteli şekilde bağlanırlar; böylece kristalin büyümesini, kümelenmesini (agregasyonunu) ve çözünmesini inhibe ederler. Bu suretle in vitro hücre ve kemik kültürlerinde meydana getirilen veya osteoklastların in vivo yaptığı kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Kemik dokusunda **hidroksiapatite bağlanırlar.** Osteoklastların bifosfonat içeren hidroksiapatit kristallerini fagosite etmesi, onların metabolik etkinliğini inhibe eder ve daha fazla kemik rezorbe etmelerini önler **(antirezorptif etki).** Osteoklastların bifosfonat içeren kemikle temasa geldiklerinde inhibe edildikleri in vitro olarak gösterilmiştir. Bu durum hücrede morfolojik değişikliğe de neden olur. Osteoklastlarda etkinlik azalması yanında, sayıca azalmaya da neden olurlar. Etkinlik azalması, osteoklastların rezorpsiyon yapan ondüleli yüzündeki, asidifikasyon yapan olayları bozmaları ile ilişkili olabilir. Ayrıca, osteoblastların osteoklastları rezorpsiyon yerine çeken ve onların ömrünü uzatan faktör salgılamasını inhibe ederler. Deney hayvanlarında deneysel olarak oluşturulan yumşak doku kalsifikasyonunu ve idrar yolu taşı ve diş taşı oluşmasını inhibe ettikleri gösterilmiştir. Normal olarak kalsifiye olmuş kemik, kıkırdak, dentin, mine ve ektopik dokunun mineralizasyonunu yüksek dozda bozarlar. Bu nedenle **aşırı dozda raşitizm veya osteomalasi, kırılmayı kolaylaştırma ve kırık onarımında gecikme yapma** riskleri vardır.

Kullanılışları

Bifosfonatlar genellikle ağız yolundan ve acil durumlarda ya da uzun intervalli kronik uygulamada i.v. infüzyonla uygulanırlar. İntravenöz veriliş için injeksiyonluk solüsyonları 250–500 ml salin içinde dilüe edilerek yavaş (en az 2 saatte) infüze edilir.

Bifosfonatların klinikte kullanılışları başlıca **aşağıdaki amaçlara yöneliktir :** (i) Osteoporoz, Paget hastalığı, tümorla ilişkili kemik hastalığı gibi kemik yıkımının arttığı durumlarda antiosteolitik olarak kullanılırlar. (ii) Ektopik kalsifikasyonlu ve kemikleşmeli (osifikasyonlu) hastalarda kalsifikasyon inhibitörü olarak kullanılırlar. Ayrıca nükleer tıpta ^{99m}Tc türevleri şeklinde iskelet marker'i olarak kullanılabilirler.

Başlıca endikasyonları şunlardır:

(i) Osteoporoz: Hayvanlardaki pekçok osteoporoz modellerinde kemik kaybını önledikleri, kitlesini artırdıkları ve kemiklerin mekanik sağlamlıklarını artırdıklarını gösterilmiştir. Osteoporozlu insanlarda da kemik turnover'ini inhibe ederek kemik kaybını yavaşlattıkları saptanmıştır. Yıkımın azalmasına sekonder olarak kemik oluşumunda gelişen azalmanın, kemik yıkımındaki

azalmadan daha az olması nedeniyle bazı osteoporozlularda kemik kitlesini artırırlar. Klodronatla yapılan incelemeler insanlarda kemik oluşumunu artırdıklarını düşündürmektedir; ancak bu nokta halen tartışmalıdır. Yıllarca süren uygulama ile kemik mineral dansitesinde % 10'a yaklaşan hafif bir artma yaparlar. Vertebra kırıkları üzerinde daha belirgin olmak üzere kemik kırığı insidensini azaltırlar. Bu nedenle osteoporozun önlenmesi için ve muhtemelen tedavisi için yararlı olurlar.

(ii) Paget hastalığı: Kemiklerde turnover'in yer yer artmasının eşlik ettiği bu hastalıkta bifosfonatlar, primer olarak kemik rezorpsiyonunu ve onunla kenetli olan kemik oluşumunu sekonder olarak inhibe ederler. Bu iki etkiden birincisi çabuk ortaya çıkar ve ikincisi birkaç haftalık gecikmeden sonra belirir. Bu nedenle sözkonusu ilaçların idrardaki hidroksiprolin düzeyini düşürmeleri çabuk başladığı halde, kemik oluşumundaki azalmanın göstergesi olan serum alkalin fosfatazının azalması, yaklaşık 4 hafta veya daha uzun bir süre sonra başlar. Bifosfonatlar bu hastalıkta ilk seçenek olarak kabul edilirler.

(iii) Tümörle ilişkili osteolitik kemik hastalığı: Maliny tümörler, metastaz sonucu lokal olarak veya **maligniteye bağlı humoral hiperkalsemi** denilen durumda olduğu gibi salgıladıkları **paratiroid hormonu ile ilişkili peptidler** (parathyroid hormone-related peptides) ve kemik rezorbe eden **sitokinler** aracılığı ile osteoliz ve hiperkalsemi yaparlar. Bifosfonatlar kemikte yerleşmiş tümörün veya metastazın yaptığı lokal kemik yıkımını, lokal ağrıyı ve hiperkalsemiyi etkin şekilde azaltabilirler. Ancak kanda dolaşan sitokinlerin ve peptidin yaptığı malinyiteye bağlı hümoral hiperkalsemiye karşı etkinlikleri düşüktür. Hiperkalsemiye karşı, intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilirler.

(iv) Tümörle ilişkili-olmayan hiperkalsemiler: Hiperparatiroidizm, tirotoksikoz, D vitamini intoksikasyonu vb. durumlarda gelişen hiperkalsemilerde oral veya i.v. denenmişlerdir. Ancak etkinlikleri, özellikle hiperparatiroidizme bağlı olanda, tümöre bağlı kemik hastalığında gelişen hiperkalsemiye karşı olana kıyasla düşüktür.

(v) Diğer durumlar: Bifosfonatlar deney hayvanlarında deneysel heterotopik (ektopik) kalsifikasyon ve osifikasyonu önleyebilirler. İnsanlarda etidronat yumuşak dokudaki heterotopik kalsifikasyona karşı denenmiştir, etkinliği tartışmalıdır. Benzer bir durum olan ürolitiyazise karşı kullanılmazlar. Kaslarda gelişen **heterotopik osifikasyon** olan bir fibrodisplazi türünde ve total kalça eklemi replasmanından sonraki lokal osifikasyonda kısıtlı bir yararları olabilir.

Kronik bir hastalık nedeniyle uzun süre günde 7.5 mg prednizon veya eşdeğeri veya daha fazla kortikosteroid alan hastalarda osteoporuzu önlemek için kalsitriolla birlikte kullanılabilirler (bak. 78. Konu).

İlaçlar

Tıbbi kullanıma giren ilk bifosfonat bileşiği etidronat'tır. daha sonra alendronat, klodronat, pamidronat, risedronat ve tiludronat çıkmıştır. Bunlardan halen Türkiye'de pazarlanmış olan risedronat ve alendronat'tır. Osteoporoz tedavisinde kullanılıyorlarsa (günde 500 ünite) bifosfonatlarla birlikte D vitamini (günde 500 ünite) ve kalsiyum suplementi (günde 1000-1500 mg) alınması tavsiye edilir. Ağızdan sabahleyin açkarna ve aşağıda belirtilen tavsiyelere uyarak alınırlar.

Disodyum etidronat, klinik kullanıma ilk giren güçlü antiresorptif etkili bifosfanattır. Bu yararlı etkisi yanında kemik mineralizasyonunu inhibe ettiği için, böyle bir etkisi olmayan aşağıdaki ilaçların çıkmasıyla osteoporoz tedavisindeki değerini kaybetmiştir. Paget hastalığında kullanılabilir.

Alendronat (alendronik asid), aminli bir bifosfonattır. Osteoporoza karşı ağızdan günde 10 mg sürekli verilir. Bir çalışmada 3 yıllık uygulama ile vertebralarda kemik mineral dansitesini % 7 artırdığı ve bu süre içinde ilaç almayan kontrol grubunda %1'lik azalma olduğu bildirilmiştir; vertebra kırıklarını % 50 oranında azaltmıştır. Tümörle ilişkili kemik hastalığında 2.5–10 mg tek doz i.v. infüzyonu hiperkalsemide bir haftada maksimuma varan uzun süreli düşme yapar. Paget hastalığında oral günde 40 mg dozunda verilir ve olguların yaklaşık yarısında kemik turnover'ini normale indirdiği bildirilmiştir.

Risedronat sodyum, postmenopozal ve kortikosteroidlere-bağlı (bak. 78. Konu) osteoporozun profilaksi ve tedavisi ile Paget hastalığının tedavisinde kullanılan yeni bir bifosfonattır. Osteoporoza karşı ağızdan günde tek doz 5 mg sürekli verilir. Haftada bir 30 veya 35 mg verilen şekli de bazı ülkelerde çıkarılmıştır. Paget hastalığı tedavisinde 2 ay süre ile ağızdan günde 30 mg verilir. Gerekirse en az iki ay sonra ikinci bir kür yapılır.

Disodyum pamidronat, önceki ilaç gibi aminli bir bifosfonattır. Paget hastalığında i.v. infüzyonla haftada bir 30 mg veya iki haftada bir 60 mg, 6 hafta boyunca verilir (total doz 180 mg). Tümörle ilişkili kemik hastalığında, 30–90 mg tek doz i.v. infüzyonu hiperkalsemiyi normale düşürmeye yeterlidir. Nüksü ve komplikasyonları önlemek için 3–4 haftada bir tekrarlanabilir. Diğer hiperkalsemi durumlarının tedavisinde de kullanılabilir.

Sodyum klodronat, intravenöz infüzyonla (günde 300 mg, en fazla 7–10 gün) veya ağızdan (günde 1600 mg, en fazla bir ay) verilmek suretiyle tümörle ilişkili kemik hastalığında kullanılabilir.

Tiludronik asid, Paget hastalığının tedavisinde indikedir. Ağızdan günde 400 mg tek doz 12 hafta süreyle verilir. Gerekirse 6 ay sonra kür tekrarlanabilir.

Zolendronik asid, sadece tümörle ilişkili kemik hastalığında hiperkalseminin tedavisi için 4 mg'lık tek doz halinde i.v. infüzyonla kullanılır.

Yan tesirleri: Bifosfonatların oral verildiklerinde ortak yan tesirleri dispepsi, bulantı, kusma, mide ağrısı, diyare ve seyrek olarak ülserasyon yapmalarıdır. İntravenöz yoldan, eskiden yapıldığı gibi, hızlı infüze edilmeleri kanda agregat haline gelmelerine ve akut böbrek yetmezliğine neden olmuştur. Yüksek dozda ve özellikle i.v. verildiklerinde hafif hipokalsemi yapabilirler; birlikte aminoglikozid antibiyotik verilirse bu çok belirginleşir.

Etidronat günde 800 mg'ın üstündeki dozlarda uzun süre verilirse iskeletin mineralizasyonunu inhibe eder, çocuklarda raşitizm ve erişkinlerde ostemalasi yapar. Paget hastaları bu etkiye daha duyarlıdır ve sözkonusu yan tesir onlarda günde 400 mg dozunda bile ortaya çıkar. Üç ayda bir 15 gün süre ile günde 400 mg etidronatın 3 yıllık bir süre boyunca verilmesinin mineralizasyon bozukluğu yapmadığı saptanmıştır. Bu süreden fazla kullanıldığında hafif de olsa böyle bir risk vardır. Diğer bifosfonatlarda terapötik doz ile mineralizasyonu bozan doz arasındaki fark büyüktür. Pamidronat ve diğer aminobifosfonatlar i.v. verilişten sonra geçici hiperpireksi (1-2°C) ve lenfopeni yapabilirler; bu, etidronat ve klodronat ile olmaz. Etidronat, tübüler fosfat reabsorpsiyonunu artırarak plazmanın fosfat düzeyini yükseltebilir; i.v. verilişte ağızda metalik bir tat oluşturabilir. Pamidronatın nadiren uveit, konjonktivit ve benzeri göz lezyonları yaptığı bildirilmiştir.

Bifosfonatlar, yukarıda belirtildiği gibi gastrointestinal kanalda (duodenum, mide ve özellikle özofagusta) tahrişe bağlı bozukluk yapabilirler. **Özofajit, özofagus ülserleri ve erozyonları** bildirilmiştir; bu yan tesirlerin riski, ilaç aldıktan sonra yatan veya en az bir bardak su almayan hastalarda artar. Bu nedenle, bifosfonat tableti alan hastaların ilacı sabah kalktıktan sonra aç karna bol su ile almaları, aldıktan sonra en az 30 dakika yiyecek ve su dışında içecek olmamaları ve **yatmamaları** gerekir. İlacı gece almamaları ve sabah kalktıktan sonra yatacaklarsa kahvaltılarını almadan yatmamaları tavsiye edilir.. Tabletlerin çiğnenerek veya emilerek alınmaması gerekir. Kahve, portakal suyu, maden suyu veya yiyeceklerle birlikte alma absorpsiyonlarını fazla azaltabilir. Günün başka bir zamanında alınacaksa, bifosfonat alınmadan 2 saat önceden 2 saat sonraya kadar yiyecek ve su dışı içecek alınmaması gerekir; özellikle süt, kalsiyum ve demirli ilaçlardan sakınılmalıdır. Bifosfonat alan hastalara, yediğini yutarken zorluk veya ağrı, göğüs ağrısı ya da fazla veya sürekli mide yanması olduğunda doktoruna haber vermesi söylenilmelidir.

Kontrindikasyonları: Bifosfonatlar aşırı dozda böbrek fonksiyonunu bozabilmekle beraber, böbrek yetmezliği bir mutlak kontrindikasyon değildir. Ancak yetmezliğin ağırlığına paralel olarak dozları, normal dozun % 25'ine kadar azaltılmalıdır. Fakat fosfatemiyi artırma riski fazla olan etidronat bu durumda kullanılmamalıdır.

Mineralizasyon bozma riski yararatan etidronat ve diğerleri, yüksek dozları hariç, kemik onarımı döneminde olan veya yeni ortopedik implant takılmış olan hastalarda kontrindike değildirler. Aminoglikozidlerle birlikte, hipokalsemi riski nedeniyle verilmemelidirler. Gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdırlar. Pamidronat peptik ülserli veya ülser geçirmiş hastalarda kontrindikedir.

V. Kalsiyum Metabolizmasını Etkileyen Diğer Hormonlar ve İlaçlar

Başlangıçta belirtildiği gibi, aşağıdaki hormonların kalsiyum metabolizmasının ve kemik yapısının düzenlenmesi üzerine ikincil önemde katkıları vardır.

Estrojenler ve androjenler : Ana estrojen hormon olan estradiol ile ana androjen hormon olan testosteron'un kemikler ve kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri birbirine yakından benzer (bak. 81. ve 82. Konular). Estradiol, adrenal kaynaklı androjenler ve testosteron çocukluk ve puberte sırasında her iki sekste de kemik oluşumunu, kemik resorpsiyonuna egemen kılarlar; pubertedeki hızlı büyümede ve sonunda epifiz plaklarının kapanmasında rol oynarlar. Yukarıda belirtilen temel etkileri nedeniyle osteoporoz oluşmasını önlerler. Menopoz veya her iki sekste de gonadların çıkarılması veya hipofonksiyonu osteoporozu teşvik eder. Bu durum kadınlarda estrojenik ilaç ve erkeklerde androjenik ilaç ile replasman tedavisi yapılarak önlenebilir.

Estrojenler kemiklerde PTH'yi antagonize ederler ve onun rezorpsiyon yapıcı etkisini bloke ederler; ancak böbreklerde, muhtemelen, PTH reseptörlerini artırarak PTH'nın renal etkilerini güçlendirirler. Resorpsiyonu azaltmaları kalsemiyi düşürür ve adaptif olarak PTH salgılanmasını artırır. Bunun sonucu estrojenler 1,25-$(OH)_2$ D sentezini ve ona bağlı intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırırlar. Böylece **kalsiyum dengesini pozitif durumda tutarlar.** İleride belirtildiği gibi postmenopozal veya postooforektomik osteoporozun proflaksisi için ve ayrıca, PTH antagonisti etkileri nedeniyle cerrahi girişimin kontrindike olduğu primer hiperparatiroidizmin palyatif tedavisi için kullanılırlar. **Testosteron**un kemiklerdeki etkisi estrojeninki gibidir; o da erkeklerde ve kadınlarda osteoporuzu önleyebilir. Ancak testosteronun renal kalsiyum itrahı üzerinde estrojenleri taklit edip etmediği bilinmemektedir.

Büyüme hormonu: Karaciğerlerde mitojenik etkili somatomedin C yapımını artırarak, onun aracılığı ile kemik oluşumunu kemik rezorpsiyonuna egemen duruma getirir. Kemiklerde kemik hücrelerinin ve kondrositlerin poliferasyonuna neden olur. Çocukluk ve puberte dönemindeki kemik büyümesine katkıda bulunur. D vitamininden bağımsız bir mekanizma ile barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu ve böbrek tübüllerinden fosfat reabsorpsiyonunu artırır; fosfatemiyi yükseltir. Erişkinlerde aşırı salgılanması akromegaliye yol açar, bu durumda kemiklerin turnover'ı hızlanır; kemik oluşumu kemik rezorpsiyonuna göre çok daha fazla artırıldığı için bazı kemiklerde daha belirgin olmak üzere kemiklerin büyüklüğünde artma olur.

Glukokortikoidler: Yukarıdaki iki hormonun aksine, suprafizyolojik dozlarda veya aşırı salgılanma halinde kemik rezorpsiyonunu artırarak osteoporoza yol açarlar. Direkt etkileriyle PTH salgılanmasını artırırlar. Osteoblastik etkinliği azalttıkları için kemik rezorpsiyonundaki artmaya, osteoblastik kemik oluşumunun adaptif artması eşlik etmez. Akut etkileriyle böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonunu azaltırlar ve kalsiüri'yi artırırlar. Uzun süre verilirlerse barsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu da azaltırlar. Sonuçta sekonder hiperparatiroidizme yol açarlar ve belirgin osteoporoz oluşur. Çocuklarda iskelet büyümesini inhibe ederler.

Tiroid hormonları: Fetal dönemden başlıyarak, büyüme döneminde iskelet gelişmesi için çok önemli olan hormonlardır. Fizyolojik konsantrasyonlarda, kemik oluşumunu hızlandırırlar. Aşırı salgılanmaları halinde ise kemik rezorpsiyonunu artırırlar, kalsiyum mobilizasyonu yaparlar ve bazı olgularda asemptomatik hiperkalsemi yapabilirler; PTH düzeyini ve 1,25-$(OH)_2$ D vitamini düzeyini azaltırlar. Bu hormonlarla yapılan uzun süreli tedavi osteoporoza neden olabilir. Eksikliklerinde bebek ve çocuklarda epifiz kıkırdağının kemikleşmesi yavaşlar ve büyüme gecikmesi olur.

Sodyum fluorür: Osteoblast sayısını artırarak aksiyel iskelete ait kemiklerde (omurlar, pelvis ve kafatası gibi) **trabeküler kemik oluşumunu stimüle eder,** rezorpsiyona dokunmayan tek ilaçtır. Halen deneysel ilaçtır Yararlı etkisi tedavinin ilk yıllarında daha az belirgindir; buna bakarak terapötik etkisinin gecikmeli olduğu bildirilmiştir. Ancak sodyum fluorürle oluşumu artırılan kemiğin normal sağlamlıkta olup olmadığı tartışmalıdır. Sodyum fluorür, bir zamanlar Paget hastalığının tedavisinde kullanılmıştır; fakat daha etkin ilaçların çıkmasıyla bu indikasyonda önemini kaybetmiştir. **Otoskleroz ve osteogenesis imperfecta** olgularında, osteojenezi hızlandırmak amacıyla kullanılır; fakat terapötik etkinliği tartışmalıdır. Ayrıca senil ve postmenopozal osteoporoz profilaksisinde ve tedavisinde denenmiş ve kısıtlı bir yararının olabileceği ileri sürülmüştür. **Osteoporozlularda** kemik kitlesini artırır; fakat vertebral kırıkların insidensini azaltmaz; bunun sodyum florür etkisi altında oluşan kemiğin sağlamlığının subnormal olmasından ileri geldiği sanılmaktadır. Osteojenezi hızlandırmasının, diğer bir deyişle yeni kemik dokusu oluşumunu artırmasının mekanizması belli değildir.

Yukarıda belirtilen indikasyonlarda günde 40-75 mg (ortalama 60 mg) dozunda ağızdan uygulanır. Bu dozlarda uygulandığında en sık görülen yan tesirleri osteofit oluşması, ligamentlerin kalsifikasyonu, bulantı ve kusma, sinovit ve romatizmal (ağrılı) durumdur. Bulantı ve kusma ilacı üç kezde yemek sırasında vermek suretiyle azaltılabilir. Bu yan tesirler, sodyum fluorürü sözkonusu dozda alanların 1/3'ünde, hatta yaklaşık yarısında ortaya çıkabilir. Bazı araştırmalar kalça kırığı insidensini artırdığını göstermişse de diğerlerinde artma bulunmamıştır.

Sodyum fluorür **bebek ve çocuklarda diş çürüklerini önlemek (anti-kariyojenik etki)** için onlara ve gebe kadınlara kronik olarak verilebilir. Bu uygulamaya o bölgede içme suyunun fluorür konsantrasyonu 0.3 ppm'nin altında ise gerek vardır; Türkiye'nin pek çok yerinde gereklidir. Doz 2 yaşın altındaki bebeklerde günde 0.25 mg, 2-3 yaşındakilerde 0.5 mg ve 3 yaşın üstündeki çocuklarda 1 mg'dir. 0.25 mg'lık tabletler halinde pazarlanmıştır. Tabletleri, sistemik etkisine ilave olarak kısa süre de olsa dişlere lokal etki yapabilmesi için **çiğnendikten sonra yutulur.** Uygulamaya 14 yaşa kadar devam edilir. Bu yaşa kadar kalıcı dişlerin oluşumu tamamlandığından, ondan sonra sistemik uygulamaya gerek yoktur; fluorlu diş macunu şeklinde lokal uygulama yapılır. Sodyum fluorürün dişlerde hidroksiapatit kristallerinin stabilizasyonuna neden olduğu, X- ışını kristalografisi yöntemi ile gösterilmiştir; fluorürün dişin çürüğe direncini artırması bu olaya bağlı olabilir. Bazı ülkelerde içme suyunda fluorür oranı düşük bölgelerde, içme suyu optimum konsantrasyonda (0.7-1.2 ppm) fluorür içerecek şekilde fluorlanarak, fluorür alımı normal duruma getirilir; bu maddenin ilaç olarak alınmasına gerek kalmaz. Kalıcı dişlerin çıktığı andan itibaren başlanarak diş macunları içinde fluorür'ün lokal uygulanması da diş çürüklerini azaltabilir. Daha geç başlayan uygulamanın antikariyojenik etkinliği tartışmalıdır.

Uzun süre yüksek konsantrasyonda fluorür alımı (örneğin içme suyundaki fluorür konsantrasyonunun 1.2 ppm'nin üstünde olması durumunda olduğu gibi), **fluorozis** adı verilen **kronik fluorür zehirlenmesi**ne neden olabilir. Başlıca belirtileri çocuklarda diş minesinde lekelenme, erişkinlerde osteomalasi ve osteosklerozdur.

Fluorürler yüksek dozda alındıklarında akut zehirlenme yaparlar. İnsanda sodyum fluorür'ün letal dozunun yaklaşık 5 g olduğu bildirilmiştir. Fluorür iyonunun toksik etkisi vücutta Ca^{2+}'u çöktürmesine ve bazı enzimleri aktive etmesine ve diğer bazılarını inhibe etmesine bağlıdır. Zehirlenmenin başlıca belirtileri, SSS ektitasyonuna ve onu izleyen depresyona bağlı olanlardır. Ölüm, solunum felci veya dolaşım şoku sonucu olur.

Plikamisin (Mitramisin): Bir Streptomyces türünden elde edilen sitotoksik bir madde olan mitramisin kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Yukarıdaki ilaçlara cevap vermeyen Paget olgularında haftada bir i.v. injeksiyonla uygulanmak suretiyle kullanılabilir.

Galyum nitrat: Tümörle ilişkili kemik hastalığı sırasında gelişen hiperkalemiye karşı kullanılır; etkisi çabuk başlar.

VI. Kalsiyum Bileşikleri

D vitamini yetersizliğine bağlı osteomalasi ve raşitizmde, çeşitli nedenlere bağlı osteoporoz olgularında ve renal osteodistrofide kalsiyum alımını artırmak için, diyetle alınana **eklenti** ("suplement") olarak, ağızdan kalsiyum tuzları ilaç şeklinde kullanılırlar **(kalsiyum suplemantasyonu).** Aynı şekilde kalsiyum suplemantasyonu amacıyla gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılabilirler.

Ağızdan alınan kalsiyum miktarının normal durum-

da 300 mg kadarı ince barsaktan aktif transport ve kolaylaştırılmış difüzyonla absorbe edilir. Günlük eliminasyon, her biri ile 150 mg olmak üzere safra ve böbrekten itrah suretiyle olur. Böbrekten günde ortalama 9 g elementel kalsiyum eşdeğeri kalsiyum tuzu filtrasyona uğrar ve bunun yaklaşık %98'i tübüllerde reabsorbe edilir. Reabsorpsiyon, kalseminin durumuna göre esas olarak paratiroid hormonu tarafından düzenlenir. Emziren kadınlarda süte önemli derecede itrah edilir.

İntravenöz yoldan verilebilen kalsiyum tuzlarının (kalsiyum glukonat gibi) solüsyonları **aşağıdaki özel indikasyonlarda** da kullanılabilirler: (i) yenidoğanda, çocuklarda ve erişkinlerde acil olarak düzeltilmesi gereken, tetani yapacak derecede ağır hipokalsemi durumları, (ii) kardiyak resusitasyon, (iii) kardiyopülmoner baypas sırasında hemodilüsyona ve sitrata bağlı hipokalseminin düzeltilmesi (bir tam kan ünitesi veya "şisesi" için 1 g kalsiyum glukonat hesabıyla), (iv) verapamil zehirlenmesi veya verapamile bağlı hipotansiyonun tedavisi için ayrıca, supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılan verapamile yardımcı olarak, (v) hiperkaleminin acil tedavisi, (vi) gastrinoma, β-hücreli pankreas tümörü ve tiroid medüller karsinomu teşhisinde kullanılan supresyon testi için ve (vii) nadir görülen bir durum olan latrodektizmin ("black widow spider" sokmasının) tedavisi için. Ayrıca, süksinikolin kullanılarak yapılan ameliyatlarda bu ilaca bağlı hiperkalemiyi ve postoperatif myaljiyi önlemek için % 10'luk kalsiyum glukonat solüsyonundan 10 ml i.v. kullanılabilir.

Kalsiyum tuzlarının **en yaygın kullanılış yeri** postmenopozal kadınlarda, **osteoporoz tedavisi**dir. Bunun için ağızdan günde 1000 mg kalsiyum eşdeğeri kalsiyum tuzu tavsiye edilir; bu, besin içinde alınan ortalama yaklaşık 500-600 mg kalsiyum ile birlikte günde 1500-1600 mg kalsiyum alınması demektir. Bu indikasyonda genellikle günde **ağızdan 400-800 ünite D vitamini ile birlikte** verilirler.

Ağızdan kullanılan kalsiyum müstahzarları kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat (dibazik veya tribazik), kalsiyum laktat, kalsiyum glukonolaktat, kalsiyum glukonat ve kalsiyum glubionattan birini veya birkaçını içerirler; bazı müstahzarlar D vitamini ile kombine edilmişlerdir. **İnjeksiyonluk** müstahzarlar kalsiyum glukonat, kalsiyum gluseptat (glukoheptonat) veya kalsiyum glubionat solüsyonu içerirler. Kalsiyum tuzları mutad dozlarda uzun süre uygulanırlarsa hiperkalsemiye neden olabilirler. Hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve kalsiyum nefrolitiyazisinde ve Zollinger-Ellison sendromu ve benzeri aşırı gastrik asid salgılanması durumlarında kontrendikedirler. Dijital glikozidleri ile tedavi altındaki hastalarda i.v. kullanılmamalıdırlar (bak. 42. Konu); oral yoldan uygulamaları kalsemiyi izlemek koşuluyla mümkündür.

Kalsiyum karbonat: Yüzde 40 oranında elementel kalsiyum içerir. Midede hidroklorik asid tarafından suda çözünür hale getirilir; bu sırada karbondioksid oluşur. Aklorhidri varsa, suda çözünür hale gelemiyeceğinden absorbe edilmez. Majistral reçete ile paket veya kaşe şeklinde eczanede yaptırılabilir; bu şekilde ucuz tedavi yapılabilir. Erişkinlerde mutad dozu günde 3 kez 0.5-1 g'dır; yemek esnasında alınır. Yemekler üzerine tuz gibi serpmek suretiyle kullanmak da mümkündür. Sık görülen bir yan tesiri kabızlıktır.

Kalsiyum laktat: Yüzde 13 oranında elementel kalsiyum içerir. Kalsiyum suplemantasyonu için günde 3 kez (yemeklerde) 1-1.5 g dozunda alınır. Çocuklarda günlük dozu 50 mg/kg'dır.

Kalsiyum glukonat ve kalsiyum gluseptat: İlki yüzde 10'luk ve ikincisi %22'lik injeksiyonluk solüsyon (ampul) şeklinde kullanılır. Kuru madde halindeki kalsiyum glukonat % 9.31 oranında ve kalsiyum gluseptat % 8.3 oranında elementel kalsiyum içerir. Hipokalsemide dozları 5-20 ml'dir, i.v. olarak yavaş injekte edilirler. İnjeksiyon sırasında geçici olarak yaygın iğne batması duygusu uyandırabilirler. Kalsiyum glukonat ağızdan da kullanılır; injeksiyon yerinde steril abse yapabileceği için i.m. injeksiyonu tavsiye edilmez.

Kalsiyum glubionat: Kuru madde halinde yüzde 9 oranında elementel kalsiyum içerir. % 10'luk injeksiyonluk solüsyon şeklinde hazırlanır. Ağır hipokalsemi durumlarında erişkinlere başlangıçta 20 ml yavaş olarak i.v. injekte edilir; daha sonra 30-40 ml'lik solüsyonu 0.5-1 litre izotonik sodyum klorür veya dekstroz solüsyonuna karıştırılarak, i.v. infüzyonla 3-12 saat sürecek şekilde uygulanır.

Kalsiyum Metabolizması Bozukluklarında Kullanılan İlaçların Klinik Farmakolojisi

Bu konuda değinilen ilaçların uygulamalı farmakolojisi, önemli kalsiyum metabolizması bozuklukları ve onların patojenezi esas alınarak aşağıda özet olarak belirtilmiştir.

Hiperkalsemi: D hipervitaminozu, hiperparatiroidizm, tümörle ilişkili osteolitik kemik hastalığı (bak. s. 1301), sarkoidozis ve benzeri granülomatöz hastalıklar, hipertiroidizm, günümüzde pek görülmeyen süt-alkali sendromu ve bazen de immobilizasyona bağlı akut osteoporoz sırasında ortaya çıkar. Tehlikeli boyutlara ulaşan ve acil tedavi gerektiren hiperkalsemi, özellikle maliny tümör olgularında tümörle ilişkili osteolitik kemik hastalığı bağlamında görülür. Hiperkalsemi eğer 12 mg/dl'nin üstündeyse tedavi gerekir, eğer 15 mg/dl'nin

üstündeyse, hiperkalsemi krizini önlemek için, acil ve yoğun tedavi yapılmalıdır. Tedavi sırasında kalsemi izlenilmelidir. Hiperkalseminin başlıca semptomları uyuşukluk, letarji, EKG bozuklukları ve aritmiler, hipostenüri, nefrokalsinozis, böbrek yetmezliği, kusma, iştahsızlık, konstipasyon ve özgül olmayan psikiyatrik bozukluklardır.

Hiperkalsemi tedavisinde kullanılan ilaçların kalsemiyi düşürmeleri ile ilgili temel **mekanizmalar** ve bunlara ait ilaç örnekleri aşağıda belirtilmiştir: (i) Böbrekten kalsiyum itrahının artırılması (furosemid, izotonik sodyum klorür veya dekstroz solüsyonu ve disodyum EDTA). (ii) Kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu (kalsitonun, plikamisin, bifosfonatlar, fosfatlar ve yüksek dozda glukokortikoidler). (iii) Kalsiyumun kemiğe (bazen kaçınılmaz olarak yumuşak dokuya da) çökmesinin hızlandırılması (inorganik fosfatlar), (iv)Kalsiyumun mide-barsak kanalından absorpsiyonunun azaltılması (fosfatlar ve glukokortikoidler).

Hiperkalseminin tedavisi için diyetle kalsiyum alımı kısıtlanır ve duruma göre aşağıdaki yöntemlere başvurulur:

(i) Furosemid + sıvı tedavisi: Furosemid güçlü diüretik ve natriüretik etkisi (bak. 48. Konu) yanında, Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmında Ca^{2+} reabsorpsiyonunu azaltarak, Ca^{2+} itrahını artırır. Hiperkalseminin acil tedavisi için kullanılır ve kan Ca^{2+} düzeyini kısa zamanda düşürür. Bu kullanılış yerinde diüretik ve natriüretik etkisi birer yan tesir sayılır; bunların sonucu meydana gelebilecek dehidratasyon ve elektrolit kaybı önlenilmelidir. Dehidratasyon (ekstraselüler sıvı hacminin büzülmesi) proksimal tübüllerden Ca^{2+} reabsorpsiyonunu artırır ve furosemidin terapötik etkinliğini azaltır; bu da dehidratasyonun sözkonusu durumda özel bir sakıncasını teşkil eder. Furosemid hiperkalsemi tedavisi için % 0.9'luk (izotonik) sodyum klorür solüsyonu içine katılarak i.v. infüzyonla, zorlu diürez (bak. 14. Konu) uygulamasında olduğu gibi verilir. Ağır hiperkalsemide 1-2 saatte bir erişkinlere 80-100 mg, çocuklara 4 saatte bir 25-50 mg verilir. İnfüzyon hızı ototoksisitesini önlemek için 4 mg/dak hızını geçmemelidir; birlikte verilen izotonik sodyum klorür solüsyonu dehidratasyonu ve elektrolit denge bozukluğunu önler.

(ii) Tümörle ilişkili kemik hastalığında gelişen hiperkalsemide, tümöral hastalığın ve hiperkalseminin kendisinin sıklıkla neden olduğu **dehidratasyon**un böbrek proksimal tübüllerinden kalsiyum reabsorpsiyonunu artırmış olması nedeniyle akut tedavide ilk 24-48 saat zarfında 2-4 litre kadar **izotonik salin infüzyonu** yapılarak dehidratasyonun düzeltilmesi gerekir. Aşırı hidratasyon oluşmamasına dikkat edilmelidir.

(iii) Bifosfonatlar kalsemiyi düşürme bakımından çok etkili ilaçlardır. Tümörle ilişkili kemik hastalığına, özellikle myelomaya, bağlı hiperkalsemi gibi kemik rezorpsiyonunun artmasına bağlı durumlarda tercih edilirler. Ancak i.v. verilişten sonra etkilerinin belirginleşmesi 2-3 günlük bir gecikme ile olur ve 3-5 günde normokalsemi sağlanabilir. Tümörle ilişkili olmayan, bu arada hiperparatiroidizme bağlı olgularda etkinlikleri düşüktür. Hiperkalsemi tedavisi için tavsiye edilen ve en fazla denenmiş bifosfonatlar klodronat ve pamidronattır. Klodronat günde 300 mg dozunda i.v. infüzyonla 5 gün süre ile uygulanır. Bir gün süre ile 600 mg veya daha yukarı dozda tek bir infüzyonu da etkilidir. Pamidronat, hiperkalseminin derecesine göre 60-90 mg dozunda tek bir i.v. infüzyon yapılarak uygulanır. Kalsemi tekrar yükselirse uygulama tekrar edilir. Akut tedaviden sonra nüksleri önlemek için i.v. uygulama periyodik olarak tekrarlanır veya kronik oral uygulama yapılır.

(iv) Glukokortikoidler: Malign tümörlere, D hipervitaminozuna, sarkoidozise ve adrenokortikal yetmezliğe bağlı hiperkalseminin tedavisi için yüksek dozda glukokortikoidler kullanılabilirler (örneğin kısıtlı bir süre günde 30-50 mg prednizon veya eşdeğeri). Glukokortikoidler, D vitamininin barsaktaki etkisini antagonize ederek barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu azaltırlar; maliny tümörlere bağlı hiperkalsemilerde indirekt etkileriyle kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu azaltırlar. Hiperparatiroidizmde yararlı değildirler.

(v) Kalsitonin: Kemik rezorpsiyonunda artmanın eşlik ettiği hiperkalsemilerde etkilidir.

(vi) Disodyum hidrojen fosfat ve potasyum dihidrojen fosfat karışımı : İlkinden 11.5 g ve ikincisinden 2.6 g bir litre suda çözülerek hazırlanan steril solüsyon günde 1-3 litre i.v. uygulanır. Kalsiyumun dokularda çökmesini hızlandırarak, barsaktan absorpsiyonunu azaltarak ve uzun sürede D vitaminin kalsitriola dönüşümünü azaltarak hipokalsemiyi düzeltir. Hipofosfateminin eşlik ettiği olgularda acil tedavi için kullanılır. Hiperkalsemi yanında hiperfosfatemi de varsa kullanılmaz. Acil olan durumlarda adıgeçen fosfatlar ağızdan verilir.

(vii) Disodyum EDTA: Kalsiyumla şelasyon yapar ve onun itrahını hızlandırır. Dozu 15-50 mg/kg hesabıyla saptanır ve 500 ml izotonik glukoz veya sodyum klorür solüsyonu içinde çözülerek i.v. uygulanır. Yan tesir olarak hipokalsemi ve buna bağlı olarak tetani ve konvülsiyon oluşturabilir; bu yan tesirleri nedeniyle daha güvenilir alternatiflere cevap vermeyen olgularda acil tedavi için kullanılır.

Böbrek yetmezliği bulunan olgularda acil tedavi için **hemodiyaliz** başvurulur.

Hipokalsemi: Kalsiyum dengesinin negatifleştiği çeşitli durumlarda görülür. Tedavi yaklaşımı, hipokalsemiye hiperfosfateminin veya hipofosfateminin eşlik ettiği durumlarda farklı olduğu için, önce birlikte bu durumlardan hangisinin bulunduğu saptanmalıdır. **Hiperfosfateminin eşlik ettiği hipokalsemi,** primer hipoparatirodizm, psödohipoparatirodizm ve son-dönem böbrek yetmezliği olgularında ve kemoterapi uygulanan lefoma ve lösemi olgularında (çekirdek yıkımının artması sonucu) görülür. **Hipofosfateminin eşlik ettiği hipokalsemi** ise D vitamini eksikliğine bağlı (alımın azaldığı veya yıkımın arttığı) durumlarda görülür. Kronik hipokalsemi durumlarında, zamanla sekonder hiperparatiroidizm gelişmesi nedeniyle kalsemideki azalma kompanse edilmiş olabilir.

Hipokalsemi tedavisi altta yatan patolojik bozukluk esas alınarak, aşağıdaki esaslara göre yapılır: (i) Ağır, semptomatik derecede hipokalsemi varsa, % 10'luk kal-

siyum glukonat solüsyonu ve benzeri injeksiyonluk kalsiyum preparatları injekte edilerek kalsemi acil olarak düzeltilir. (ii) D vitamini preparatı ile idame tedavisine geçilir. (iii) Primer hipoparatirodizm ve son-dönem böbrek yetmezliğinde kalsitriol ve benzerleri, dihidrotaşisterol veya yüksek dozda klasik D vitaminleri ile idame tedavisi uygulanır. Hiperfosfateminin eşlik ettiği olgularda aluminyum bileşikleri ağızdan verilerek barsaktan fosfat girişi azaltılmalıdır.

Osteomalasi ve raşitizm: Osteomalasi kemiğin organik matriksinin yani osteoid dokunun normal derecede mineralize (kalsifiye) olamaması durumudur. Raşitizm ise çocuklarda kemiklerin epifizindeki büyüme plaklarının olgunlaşamaması ve normal derecede mineralize olamaması halidir. Daha önce belirtildiği gibi, başta D vitamini eksikliği olmak üzere, D vitaminine-rezistan raşitizm (familyal hipofosfatemik raşitizm gibi) zemini ve yağ absorpsiyonunda (buna bağlı olarak D vitamini absorpsiyonunda) bozulmanın eşlik ettiği gastrointestinal veya hepatobilyer hastalıklar gibi durumlar **bebek ve çocuklarda raşitizme ve erişkinlerde osteomalasiye** neden olur. Şurası vurgulanmalıdır ki, başta gelen nedeni oluşturan **D vitamini eksikliği** ya alımın azalması halinde olduğu gibi gerçek bir eksiklik şeklindedir veya güneş ışığına maruz kalmanın azaldığı durumlarda ve kronik böbrek yetmezliği olgularında olduğu gibi biyosentezin azalması şeklindedir, ya da enzim indükliyen ilaçlarla kronik tedavi altındaki hastalarda olduğu gibi yıkımın artması şeklindedir. Osteomalasi ve raşitizmin ortak özelliği kemiklerde kalsifikasyonun bozulması ve normal kemik dokusu yerine kalsifiye olmamış osteoid dokunun veya kıkırdak dokusunun gelişmesidir. Osteomalaside sırt ve bel ağrıları ile kas zayıflığı (yumuşak kalmış omurların basılmasına ve spinal sinir köklerinin kompresyonuna bağlı), kifoz ve bacak kemiklerinin eğrilmesi, yaygın kemik ağrıları ve uzun kemiklerin kolay kırılması sık görülen belirtilerdir. Raşitik çocuklarda büyüme geriliği, iskelet deformiteleri ve kas zayıflığı görülür.

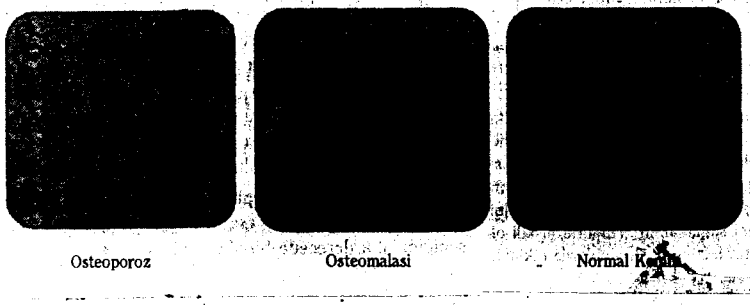
Her iki durumda da D vitamini ile tedavi yapılır. D vitamini alımının azaldığı veya yıkımın arttığı durumlarda D vitamini günlük fizyolojik gereksinim miktarının biraz üstündeki küçük sayılan (fizyolojik) dozlarda kullanılır (bak. s. 1281). D vitaminine-rezistan raşitizmde, absorpsiyon bozukluklarına ve hepatobiliyer hastalıklara bağlı olgularda ve böbrek yetmezliğinde ise yüksek dozda D vitamini kullanılarak tedavi yapılır.

Osteoporoz: Kemiğin kitlesinin ve kalsiyum içeriğinin azalması ve kemiğin mikroarşitektürünün bozulması ile nitelenen, bunun sonucu kemik frajilitesinin ve kırık olasılığının artmasına yol açan jeneralize bir kemik hastalığıdır. Kemik kaybı, kemik oluşumuna göre artmıştır; yukarıda belirtilen özellikleri nedeniyle kemiklerin mekanik direnci minimal bir travmayla veya baskı (kompresyon) altında deforme olacak kadar zayıflamıştır. Benzer bir durum olan osteomalaside kemiğin kitlesi, mikroarşitektürü ve yıkımı bozulmaksızın, sadece mineralizasyonu azaldığı halde osteoporozda bütün bu parametreler bozulmuştur (Şekil 80.3).

Normal ömür boyunca erkekler maksimum (doruk) kemik kitlesinin ortalama % 20–30'unu, kadınlar ise yaklaşık % 30–40'ını kaybederler. Kemik kaybı, 40–50 yaşlar arasında belirginleşmeye başlar ve kadınlarda menopozla birlikte fazla hızlanır. Osteoporozda bozukluk daha belirgindir. Kadınlarda ömür boyu trabeküler kemik kaybı yaklaşık % 50 ve kortikal kemik kaybı % 30 kadardır.

Osteoporozun **tanı kriteri,** hastanın kemik mineral dansitesinin, erkekte genç erişkindeki, kadınlarda menopoz başlamadan önceki normal ortalama değerine göre **2.5 standard sapma** (SS)'den daha fazla azalmış olmasıdır. Kırık meydana gelmiş olgularda **ağır osteoporoz**'dan ve dansite azalmasının osteoporoz sınırının altında (1 SS ile 2.5 SS arasında) olduğu durumlarda **"kemik kitlesi azlığı" (osteopeni)**'den söz edilir. Kemik mineral dansitesinin ölçümü tek foton absorpsiyonu (SPA), dual foton absorpsiyonu (DPA), kantitatif bilgisayarlı tomografi ve dual X-ışını absorpsiyonu (DEXA) yöntemleri ile yapılır.

En sık görülen şekli involüsyonel osteoporozdur; bu, kadınlarda **postmenopozal osteoporoz** ve kadın ve erkeklerde **senil osteoporoz** şeklinde olur. Postmenopozal osteoporoz özellikle trabeküler kemik içeriği fazla olan kemiklerde (vertebralar, distal radius, kostalar, pelvis kemikler gibi) belirginleşir; trabeküler kemik dokusu, kortikal kemik dokusundan farklı olarak estrojenlere fazla duyarlıdır. Bilateral ooforektomi sonucu meydana gelen hipogonadizm, uzun süren glukokortikoid tedavisi, uzun süre yatakta kalma, neoplazmalar, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği, hipertiroidizm, Cushing sendromu, ağır C vitamini yetersizliği, uzun süren feza yolculuğu ve osteogenesis imperfecta da **genel osteoporoza** neden olur. Gençlerde görülen osteoporozun, başta gelen nedeni, uzun süreli glukokortikoid tedavisidir. Ortopedik bozukluklar nedeniyle uzun süre immobilize edilen bölgelerdeki kemiklerde **lokal osteoporoz** gelişir. Kalsiyum, fosfat, D ve C vitaminleri ve proteinden fakir diyetle beslenme ostoporoz eğilimini artırır. Glukokortikoidlerden başka aşağıdaki ilaçların veya maddelerin uzun süre kullanılması da osteoporoz riskini artırır; alkol, tiroid hormonları, fenitoin ve benzerleri antikonvülsan ilaçlar, antineoplastik ilaçlar, heparin ve kafein.



Şekil 80.3.
Osteoporozun ve osteomalasinin kemik mineral dansitesi ve mikroarşitektürü bakımından kendi aralarında ve normal kemik ile karşılaştırılması.

TABLO 80.2 Osteoporoz nedenleri[1]

İdiyopatik
Primer (involüsyonel) osteoporoz
(senil ve postmenopozal)
Juvenil osteoporoz

Endokrin bozukluklar
Aşırı glukokortikoid
salgılanması ve ilaç olarak kullanılması
Tirotoksikoz
Hipogonadizm (estrojen ve androjen eksikliği)
Hiperprolaktinemi
Diabetes mellitus
Hiperparatiroidizm

Malign hastalıklar
Multipl myeloma, lösemiler, lenfomalar, mastositozis

İlaçlar
Etanol, heparin, antiepileptik ilaçlar, aşırı A veya D vitamini alımı

İmmobilizasyon
Uzayda yerçekimi azalması (mikrogravite) dahil

Diğer durumlar
Sigara tiryakiliği, alkolizm
Genetik kolajen sentezi bozuklukları
(osteogenesis imperfecta, homosistinüri aromataz eksikliği vb.)
Primer bilyer siroz, protein-kalori malnütrisyonu, C vitamini eksikliği

1. Aurbach ve diğ. (1992)'den alınmıştır.

Postmenopozal osteoporoz ve erkeklerde 70 yaştan sonra belirginleşen ve kadınlarda postmenopozal olana eklenen **senil osteoporoz,** 50 yaşın üstündeki nüfus kesiminde, hipertansiyon ve aterosklerotik bozukluklar gibi, en yaygın görülen patolojik bozukluklar arasındadır; fakat bunlar üzerinde çeşitli nedenlerle hekimler fazla durmazlar. A.B.D.'de postmenopozal osteoporozun, 50 yaşın üzerindeki kadınların % 35–40'ında görüldüğü, olgu sayısının yaklaşık 25 milyon olduğu ve yılda 1.5 milyondan fazla kemik kırılması olayının osteoporozla ilişkili olduğu, kırık olgularının 200.000 kadarının kalça kırığı olduğu ve bu kırığa bağlı komplikasyonlardan ölümün (altı ay içindeki mortalite yaklaşık % 30) adı geçen ülkede başta gelen ölüm nedenleri arasında 12. sırada yer aldığı bildirilmiştir. Bu ülkede osteoporoza bağlı kırıkların yol açtığı ekonomik zararın 18 milyar dolara yaklaştığı kestirilmiştir. Postmenopozal osteoporoz vertebralarda kompresyon kırıklarına (buna bağlı ağrı, kifoz ve boy kısalmasına), kalça kırıklarına ve Colles tipi kırığa (distal radius kırığına) sık bir şekilde yol açar. Bu tür osteoporoz olgularında yıllık kalsiyum kaybının kemikteki mineralin % 1–2'si kadar olduğu kestirilmiştir. Postmenopozal osteoporoz kuzey Avrupa ırklarında nisbeten fazla, siyah ırkta ise seyrek görülür. Ufak yapılı olanlarda, iri yapılı olanlara göre daha sık görülür.

Osteoporoz tedavisi, kemik kaybının inhibe edilmesi ile daha fazla kemik kaybının önlenilmesi esasına dayanır. Bununla birlikte kemik oluşumunun artırılmasına da çalışılır Estrojenler ve bifosfonatlarla yapılan tedavi esas olarak birinci amacı sağlar; ayrıca kemik oluşumu ve kemik kitlesinde hafif bir artma da yapabilirler.

Başlıca tedavi yöntemleri şunlardır: (i) **Günlük kalsiyum alımının** (elementel kalsiyum eşdeğeri olarak) 1.5 gramın üstünde tutulması: Bu sınırı tutturabilmek için günde diyetle alınan ortalama 500–600 mg kalsiyuma ek olarak 1 g kalsiyum alınması gerekir. Bu tavsiyenin genellikle uygulanmasına karşın, postmenopozal kadınlarda yapılan uzun süreli incelemeler ilave kalsiyum alınmasının osteoporoz gelişimini her zaman yavaşlatmadığını göstermiştir. Görece ucuz bir uygulamadır. Hafif osteoporoz olgularında, ilerlemiş olgulardakinden daha yararlı olur. Kalsiyum tuzlarının kemik rezorpsiyonunu inhibe edici etkisi zayıftır ve indirekt bir etkidir. Şöyle ki negatif feedback mekanizma ile paratiroid hormon salgı-

sını azaltarak antirezorptif etki yaparlar. Son zamanlarda 120 postmenopozal kadında yapılan 2 yıl süreli ve plasebo kontrollu bir incelemede (Reid ve diğ., 1993), günde 1000 mg kalsiyum verilmesinin, aksiyel ve apendiküler kemiklerden kalsiyum kaybını anlamlı derecede yavaşlattığı bulunmuştur. (ii) Kadınlarda küçük dozda **oral estrojenlerle replasman tedavisi** yapılması (optimal günlük doz 0.625 μg konjüge estrojen veya 5-10 μg etinil estradiol veya 1 mg estradiol valerat): Estrojenler genellikle bir projestinle kombine kullanılır. Uzun süre tek başına estrojen uygulanması, doza bağımlı bir oranda endometriyum kanseri olasılığını artırır; bir projestin ile kombine kullanılması, bu olasılığı ortadan kaldırır. Histerektomi ile birlikte overektomi yapılan kadınların osteoporoza karşı korunmasında estrojenler tek başına verilir. Yukarıda belirtilen günlük estrojen dozu, uzun sürede (meme kanseri riskindeki hafif bir artma hariç güvenilir gözükmektedir (bak. 82. Konu). Estradiol ve türevleri yerine selektif estrojen modülatörü (SERM) tipi bir ilaç olan **raloksifen** (günde ağızdan 60 mg) kullanılabilir. (iii) D vitamini eksikliği dışında, **ilave D vitamini alınmasının** involüsyonel osteoporozu önleme yönünden etkisi tartışmalıdır. Ancak kalsitriol'un osteoporoza bağlı kırıkları azalttığı, kısıtlı sayıda olgu üzerinde gösterilmiştir. Tartışmalı duruma karşın osteoporoz profilaksisinde **kalsiyumla birlikte günde 400-800 İÜ D vitamini** verilmesi tavsiye edilir. (iv) **Bifosfonatlar:** Bunların osteoporozun tedavi ve profilaksisinde kullanılmasına s. 1360'ta değinilmiştir. (v) **Kalsitonin:** İlerlemiş osteoporozun tedavisinde de etkili, fakat pahalı olan bir ilaçtır. Osteoporozda kullanışına s. 1353'te değinilmiştir. (vi) **Anabolik steroidler:** Osteoporozu önliyebilirler; fakat bu amaçla kullanılışta yarar/zarar organları yeterli gözükmemektedir. (vii) Günde ortalama 60 mg dozunda ağızdan **sodyum fluorür** verilmesi: Bu şekilde yapılan kronik uygulamanın yararı, birçok incelemeye konu olmuştur. Alınan sonuçlar, birlikte kalsiyum ve kadınlarda estrojen veriliyorsa, genellikle olumlu olmuştur. Ancak sodyum fluorür güvenlik indeksi nisbeten düşük olan bir ilaçtır. Ayrıca, vertebral kemik kazanımının ölçülmesine dayanarak yapılan incelemelerde, sodyum fluorür tedavisinin kemik dansitesini artırdığı, fakat vertebra kırığı insidensini azaltmadığı bulunmuştur. Böbrek yetmezliği bulunan olgularda kontrindikedir.

Tümörle ilişkili kemik hastalığı: Tümör dokusunun kemiğe yayılması sonucu lokal olarak veya tümörün kemiğin uzağından kemik rezorpsiyonunu artırıcı faktörler salgılaması sonucu sistemik olarak gelişen osteolitik kemik bozukluğudur. Tümörün salgıladığı **rezorptif faktörlerin başlıcaları, paratiroid hormonu (PTH) ile ilişkili peptidler, TGFα, TNF-α ve β_1, M-CSF** (makrofaj koloni stimüle edici faktör) gibi **sitokinler,** başta İL-1 ve İL-6 olmak üzere bazı **interlökinler ve prostaglandinler**dir. Sistemik (jeneralize) şekli **özellikle akciğer, meme, baş ve boyun, böbrek ve over kanserlerinde ve multipl myelomada** görülür. Esas olarak tümör hücrelerinin PTH ile ilişkili peptid salgılamasına bağlı ve hiperkalseminin eşlik ettiği şekline **malignite ile ilişkili humoral hiperkalsemi** (humoral hypercalcemia of malignancy, **HHM**) denilir. Myelomada lokal etkinlik de vardır. Lokal osteolitik hastalık esas olarak kemik metastaslarına bağlıdır Hiperkalsemi, kemik rezorpsiyonunun yanında, PTH ile ilişkili peptidler tarafından böbrekte Ca^{2+} reabsorpsiyonunun artırılmasına ve dehidratasyona bağlıdır. Myelomada, kemik oluşumunun (mineralizasyonun) azalması ve 1,25 $(OH)_2$-vitamin D üretiminin artırılması da hiperkalsemiye katkıda bulunur.

Sözkonusu hastalıkta, serum kalsiyum düzeyi yanında kemik oluşumundaki sekonder artmaya bağlı olarak serum alkalin fosfataz düzeyi ve rezorpsiyondaki hızlanmaya bağlı olarak idrarda kalsiyum, hidroksiprolin ve "deoksipiridinolin çapraz-bağlantıları veya çapraz bağlanmış alanları" adlı metabolitin itrahında artma vardır.

Kronik tedavisi ağızdan bifosfonat verilerek (bak. s. 1286) veya intranazal veya parenteral kalsitonin ile yapılır. Hiperkalseminin akut tedavisine yukarıda değinilmiştir.

Nefrolitiyazis: Kalsiyum metabolizması bozukluklarının, osteoporozdan sonra en sık görülen türü, **kalsiyum taşı hastalığı (kalsiyum nefrolitiyazisi)**dir. Bunun en sık görülen şekli olan hiperkalsiürik nefrolitiyazis esas olarak kalsiyum metabolizması bozukluğuna bağlıdır. Diğer şekilleri esas olarak, idrarda aşırı ürik asid veya oksalat itrahına ya da sitrat veya magnezyum itrahının azalmasına bağlıdır.

Kalsiyum taşı hastalığının ana iki şekli: i) hiperkalsiürik nefrolitiyazis (yalın kalsiyum nefrolitiyazisi) ve ii) hiperürikozürinin eşlik ettiği hiperürikozürik kalsiyum nefrolitiyazisidir. Ayrıca daha seyrek hipositratürik, hiperoksalürik ve hipomagnezürik kalsiyum nefrolitiyazisleri vardır.

Kalsiyum nefrolitiyazisi olgularının yaklaşık % 60'ını oluşturan hiperkalsiürik nefrolitiyazis, olguların pek çoğunda idiyopatiktir. Az sayıda olguda sekonderdir (kemiklerde rezorpsiyonun artmasına yol açan hiperparatiroidizm, aşırı D vitamini alımı, glukokortikoid ilaçlarla uzun süreli tedavi, vücutta kortizol, tiroid ve büyüme hormonlarının aşırı salgılanması durumlarında olduğu gibi); buna sekonder hiperkalsiüri adı verilir. Hiperkalsiüri'nin **absorptif, renal, rezorptif ve diğer nedenlere bağlı tipleri** vardır.

Hiperkalsiürik nefrolitiyazisteş taşların yarıya yakın bir kısmı esas olarak sadece kalsiyum oksalattan ve ge-

ne yarıya yakın diğer bir kısmı kalsiyum oksalat+hidroksiapatit kombinasyonundan ibarettir; geri kalan az sayıdaki taş hidroksiapatit'ten veya braşit (brushite) (CaH$PO_4.2H_2O$) dan ibarettir.

İdiyopatik hiperkalsiüri aşağıdaki olaylarla ilgili olabilir: (i) Böbreklerde 1,25- $(OH)_2$ D vitaminlerinin aşırı oluşması veya barsaktaki kalsiyum transport mekanizmasının bu hormona duyarlığının yükselmesi sonucu, barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun artması **(absorptif hiperkalsiüri).** (ii) Böbrekten kalsiyum itrahının bilinmeyen bir nedenle aşırı derecede olması **(böbrekten kalsiyum sızması):** Buna bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizm durumu gelişir ve barsaktan kalsiyum absorpsiyonu da artar. (iii) Böbrekten fosfat itrahının bilinmeyen bir nedenle aşırı derecede olması **(böbrekten fosfat sızması):** Bu durum, 1,25-$(OH)_2$ D vitamini sentezini artırır ve buna bağlı olarak barsaktan kalsiyum absorpsiyonu artar.

İdiyopatik hiperkalsiürinin **absorptif şeklinde**: (i) Ağızdan kalsiyum alımı azaltılır. (ii) Mide barsak kanalında kalsiyumu bağlayan ve absorpsiyonunu azaltan **sodyum selüloz fosfat ve sodyum ve potasyum fosfat** tuzları ağızdan verilir ve (iii) Böbrekten kalsiyum itrahını azaltan tiazid diüretiklerle kronik tedavi yapılır (bak. 52. Konu). Böbrekten kalsiyum "sızması"na bağlı hiperkalsiüride de **tiazidler**le tedavi yapılır. Ancak tiazidler, bir yan tesir olarak hipokalemi yapabilirler. Hipokalemi, muhtemelen intraselüler asidoz yaparak, sitrat itrahını azaltır (hipositratüri yapar). İdrarda sitrat düzeyinin düşmesi kalsiyum tuzlarının çökme eğilimini artırır. Bu nedenle hipokalemi ve hipositratüriyi önlemek için, tiazidlerle birlikte günde 2 kez 15-20 mmol potasyum sitrat ağızdan verilir. **Böbrekten fosfat sızmasına bağlı olgularda,** ağızdan fosfat tuzları verilerek fosfat dengesi düzeltilmeye çalışılır. **Kalsiyum taşı olgularında,** hangi nedenle olursa olsun, **diyetle kalsiyum alımı azaltılır ve günde 2.5-4 litre su içilmesi** tavsiye edilir. Ağızdan günde 0.4-0.5 g magnezyum hidroksid verilmesi, magnezyumun idrarda kalsiyum taşı oluşması olanağını azaltıp çökmesini azaltması nedeniyle yararlı olabilir. **Hiperürisemi** ve ona bağlı **ürikozüri,** kalsiyum taşı oluşması olanağını artırdığı için bu tür bozukluğu olan olgularda **allopurinol** adlı vücutta ürik asid oluşumunu azaltan bir ilaçla (bak. 66. Konu) tedavi yapılır. **Sekonder hiperkalsiüriye** bağlı kalsiyum taşı olgularında, primer neden düzeltilir.

Renal osteodistrofi: Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olgularında, böbrekten fosfat itrahının azalması sonucu meydana gelen hiperfosfatemi ve ona bağlı hipokalsemi eşliğinde yavaş olarak gelişen sekonder hiperparatiroidizm'dir. Hemodiyaliz uygulamasının yaygınlaştırılması sonucu, KBY hastalarının ömürlerinin uzatılması, renal osteodistrofinin nisbeten sık görülmesine ve giderek artan önemde bir tıbbi sorun oluşturmasına yol açmıştır. Fosfat itrahındaki azalma, hiperfosfatemi ve serum immunoreaktif PTH düzeyi yükselmesi, glomerüler fitras-

TABLO 80.3
Nefrolitiyazis türleri ve tüm nefrolitiyazis olgularına kıyasla meydana gelme sıklıkları[1]

	Tek şeklinin sıklığı (%)	Kombine şeklinin sıklığı (%)
A. KALSİYUM NEFROLİTİYAZİSİ		
a) **Hiperkalsiürik nefrolitiyazis**		
-Absorptif		
-Renal	20	40
-Rezorptif	5	8
-Diğerleri (renal fosfat sızması, primer kalsitriol aşırılığı, kombine renal tübüler bozukluklar)	3	5
b) **Hiperürikozürik kalsiyum nefrolitiyazisi**	15	25
c) **Hiperoksalürik kalsiyum nefrolitiyazisi** (diyetik, enterik veya primer hiperoksalüriler)	10	40
d) **Hipositratürik kalsiyum nefrolitiyazisi** (distal renal tübüler asidoz ve kronik diyareal sendrom)	2	15
e) **Hipomagnesemik kalsiyum nefrolitiyazisi**	10	50
	5	10
B. **GUT DİYATEZİ** (gut ve gut eğilimi)	15	30
C. **DÜŞÜK İDRAR HACMİNE BAĞLI**	10	50
D. **DİĞERLERİ** (sistinüri, infeksiyona bağlı taşlar, çeşitli nedenlerden ileri gelenler ve görünür bir nedeni olmayanlar)	5	9

1. Pak, 1992'den kısmen değiştirilerek alınmıştır. Yüzdeler bölgelere veya ülkelere göre değişebilir.

yon hızı 40ml/dak'ın altına düştüğünde başlar. Kalsiyum ve fosfat metabolizmasındaki bozukluklar ile paratiroid bezlerindeki sekonder hiperplazi, böbrek yetmezliğinin artmasına paralel olarak **4 dönem halinde ilerleme** gösterir. Son dönemlerde böbreğin 1,25-$(OH)_2$ D_3 üretme kapasitesi azaldığı için onun plazma düzeyi azalır. 1,25-$(OH)_2$ D_3 yetersizliği ve buna bağlı olarak barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması, başlangıçtan beri hiperfosfatemiye bağlı olarak gelişen hipokalsemiyi şiddetlendirir ve ayrıca PTH'ye karşı kemik dokusunda rezistans geliştirir; bu durum paratiroid hiperplazisini daha da artırır. Böylece ileri dönemde hipokalseminin yerini normokalsemi ve sonra hiperkalsemi alır.

Kemik dokusundaki patalojik bozukluk primer hiperparatiroidizmdekine benzeyen osteitis fibrosa cystica ve düşük-turnoverli ostemalasi şeklindedir; sıklıkla osteoskleroz ve onunla birlikte osteoporoz da ortaya çıkabilir. Osteosklerozun hiperfosfatemiye ve osteoporozun seks hormonlarının etkinliğinin azalmasına ve üreminin yol açtığı metabolik asidoza bağlı olması muhtemeldir. Hemodiyalize başlanılan hastalarda hiperfosfatemi azalacağından hastalık belirtileri kısmen düzelir.

Renal osteodistrofinin son zamanlarda ortaya konulan ve seyrek görülen bir şekli **aluminyum osteodistrofisi**dir. Oluşturulmasında diyaliz sıvısından gelen veya ağızdan alınan fosfat-bağlayıcı aluminyum bileşiklerinden absorbe edilen aluminyumun kemiklerde çökmesinin rol oynadığı ileri sürülmüşse de nedeni tam olarak belli değildir. Aluminyum çökmesi kendini, kemiklerde boyanabilir (stainable) aluminyumun varlığı ile gösterir. Klasik renal osteodistrofiden farkı, ağır hiperparatiroidizm ve osteitis fibrosa cystica belirtilerinin olmaması, immünoreaktif PTH düzeyinin ancak hafif veya orta derecede yükselmesi ve kemikteki bozukluğun osteomalasi ve osteoporoz şeklinde olmasıdır. Aluminyum çökmesi fazlaysa şelatör (desferrioksamin) tedavisi de tavsiye edilir.

Renal osteodistrofinin **profilaksisi ve tedavisi** için şunlar yapılır: (i) Yükselmiş olan serum fosfat düzeyini düşürmek için diyetle **fosfat alımı azaltılır** ve mide-barsak kanalında fosfatı bağlayıp absorpsiyonunu azaltmak için günde 3 kez 30 ml veya daha fazla **aluminyum hidroksid jeli** verilir. Belirtilen günlük doz, kuru aluminyum hidroksid eşdeğeri olarak yaklaşık 3.6 g'dır. Günlük doz iki katına, hatta daha fazlaya çıkarılabilir. Hiperfosfateminin aşırı derecede olmadığı (serum fosfor düzeyi 7 mg/dl'nin altında olan) durumlarda, fosfat-bağlayıcı olarak **kalsiyum karbonat** (günde 2.5-10g) kullanılabilir. Aynı amaçla **kalsiyum asetat** da kullanılabilir. Kalsiyum karbonatın yapabileceği hiperkalseminin yüksek hiperfosfatemi eşliğinde iskelet dışı kalsiyum çökmesine (metastatik kalsifikasyona) neden olmasından dolayı serum fosfat düzeyi 7 mg/dl'nin üstünde ise kalsiyum karbonat, fosfat bağlayıcı olarak tavsiye edilmez. (ii) Omurların kompresyonuna bağlı ağrı, kemik ağrıları, kaslarda güçsüzlük gibi klinik belirti gösteren olgularda **günde 2 µg alfakalsidol veya kalsitrol** ağızdan verilerek tedavi yapılır; tedavinin yaptığı düzelme hemen ortaya çıkmaz, bir yıl kadar uzayan bir sürede belirginleşir. Ayrıca ağızdan günde 1-2 g kalsiyum verilir. Adı geçen D vitamini metabolitleri renal osteodistrofide nisbeten sık hiperkalsemi oluştururlar. Bu sakınca nedeniyle klinik şikayetleri olmayan olgularda bu ilaçlar tedavi dozunda verilmez. Osteodistrofiye ait radyolojik ve biyokimyasal bulguları bulunan, hemodiyalize gerek gösterecek kadar ilerlemiş, fakat **osteodistrofi ile ilgili semptom ve şikayetleri olmayan olgularda,** ağızdan düşük dozda (günde 0.25-0.5 µg) alfakalsidol veya kalsitriol ile profilaksi yapılır ve sekonder hiperparatiroidizm önlenebilir. (iii) Tedavi için, adı geçen ilaçlar sağlanamıyorsa **yüksek dozda klasik D vitaminleri** verilir. Dihidrotaşisterol kullanılabilir. (iv) Hemodiyalize başlanılan hastalarda hiperparatiroidizm durumu hafifledikten sonra, yukarıdaki **genel tedavi uygulamalarına gerek kalmaz;** bunlarda sadece profilaktik olarak klasik D vitamini veya aktif D vitamini metabolitleri verilmesi yeterli olabilir. (v) Son iki dönemdeki renal osteodistrofi olgularında tedavi için **subtotal paratiroidektomi** yapılabilir.

Renal osteodistrofi ve benzeri hiperparatiroidizm olgularında hipokalsemiyi düzeltmek için ağızdan ilave kalsiyum verilmeden veya hiperkalsemi yapma potansiyeli olan D vitaminleri vermeden **önce, fosfatemi yeterli derecede (5 mg/dl'nin altına) düşürülmelidir** ve kalsiyum ve D vitamini uygulanmasına bundan sonra başlanılmalıdır. Eğer bu yapılmaz ve serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinin çarpımı 70'in üstüne çıkarsa, yumuşak dokuda kalsiyum çökmesi **(metastatik kalsifikasyon) eğilimi** ortaya çıkar. Hemodiyaliz yapılan hastalarda kalsiyum dengesinin negatifleşmesini önlemek için hemodiyaliz sıvısının kalsiyum düzeyi biraz artırılmalı ve 6.5-8 mg/dl aralığında olmalıdır. Fosfat bağlayan ilaçlarla tedavi yapılıyorsa, aşırı hipofosfateminin osteomalasiyi daha da artırmasını önlemek için serum fosfat düzeyi izlenmeli ve 4 ve 5 mg/dl arasında tutulmalıdır. **Aktif D vitamini metabolitleri veya yüksek dozda D vitaminleri ile tedavi sırasında hiperkalseminin tehlikeli boyutlara çıkmasını önlemek için kalsemi dikkatle izlenmelidir.**

Paget hastalığı: Genellikle 40 yaşın üstündeki kimselerde meydana gelen ve nedeni bilinmeyen bir kronik kemik hastalığıdır; osteitiş deformans diye de bilinir. En önemli temel özelliği, bazı kemiklerde **fokal olarak** osteoblast ve osteoklast hücrelerinin sayısının artması, hem kemik yapımının ve hem de rezorpsiyonunun yani **kemik turnoverinin,** kemiğin tümünde değil bazı yerlerinde fokal olarak hızlanması ve yapıca kolay kırılabilir (frajil) kemik dokusu oluşmasıdır. Primer olay kalsiyum rezorpsiyonunun hızlanmasıdır, kemik oluşumunun artması buna sekonderdir. Erkeklerde kadınlardan biraz daha fazla görülür. Başlıca iki belirtisi kemik ağrısı ve deformitedir. Türkiye, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde seyrek görülür. Buna karşılık ABD, İngiltere ve Almanyada 55 yaşın yukarısındaki nüfus kesiminde % 3-6 oranında görülür. Olguların çoğu başlangıçta semptom göstermezler. Tedavisi için semptom veren orta şiddetteki ve ağır olgularda kemiklerde rezorpsiyonu inhibe eden **bifosfonat bileşikleri veya kalsitonin** kullanılır. Kalsitonin tedavisi en az 12 ay sürer. Bazı olgular kalsitonine dirençlidir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. PARATİROİD HORMONU MÜSTAHZARLARI

- Para-thor-mone (Lilly, İngiltere): 500 Ü/5 ml'lik viyal. 1 Viyal/kutu.

II. D VİTAMİNİ MÜSTAHZARLARI

1. D_3 vitamini müstahzarları:

- Devit-3 Damla (Deva): Ml'de (20 damlada) 20.000 Ü D_3 vitamini içeren oral solüsyon. 15 ml/şişe.
- Cal-D-Vita ve Calcium-D-Redoxon (bak. V.2).
- Calcidine (bak. V.1).
- Devit-3 Ampul (Deva): 300.000 Ü/1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.

2. D_2 vitamini müstahzarları:

- Vitalon D_2 (A. İbrahim): 1.000.000 Ü/ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu (üretilmiyor).

3. Alfakalsidol müstahzarları:

- One-Alpha 0.25 mcg ve 1 mcg Kapsül (A. İbrahim): 0.25 µg'lık ve 1 µg'lık kapsüller. 100 Kapsül/kutu (ikisi de).
- Alpha D_3 0.25 mcg ve 1 mcg (Med İlaç): 0.25 µg'lık ve 1 µg'lık kapsüller. 50 Kapsül/kutu (ikisi de).
- One-Alpha 1 mcg ve 2 mcg i.v. Ampul (A. İbrahim): 1 µg/0.5 ml'lük ve 2 µg/1 ml'lik ampuller. 10 Ampul/kutu.

4. Kalsitriol müstahzarları:

- Rocaltrol 0.25 mcg ve 0.5 mcg Kapsül (Roche): 0.25 µg ve 0.5 µg kalsitriol içeren yumuşak kapsüller. 30 ve 100 Kapsül/kutu (ikisi de).
- Rocaltrol Ped. Oral Sol. (Roche): Ml'de 1 µg kalsitriol içeren pediyatrik oral solüsyon. 10 ml/şişe.
- Calcijex Amp. 1 mcg ve 2 mcg (Abbott): 1 µg ve 2 µg kalsitriol içeren 1 ml'lik ampuller. 25 Ampul/kutu.

III. SENTETİK KALSİTONİN MÜSTAHZARLARI

a) Salkatonin (sentetik salmon kalsitonini) müstahzarları:

- Miacalcic Ampul (Novartis): 50 ünite (İÜ) salkatonin içeren 1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Miacalcic Nazal (Novartis): Bir püskürtüşünde 50 ünite salkatonin veren nazal sprey. 700 Ünite/şişe (14 dozluk).
- Tonocalcin Ampul ve Nazal Sprey (Santa Farma): 50 ve 100 ünitelik ampuller ve bir püskürtüşünde 100 ünite ilaç veren nazal sprey.
- Calsynar (Aventis): Bir püskürtüşünde 100 ünite kalsitonin veren nazal sprey. 7 tek dozluk şişeler/kutu.

b) Sentetik insan kalsitonini müstahzarları:

- Cibacalcin Ampul (Novartis): 0.25 mg ve 0.5 mg sentetik kalsitonin içeren ampuller. 5 Ampul/kutu (ikisi de)

IV. BİFOSFONAT TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Allendronat müstahzarları:

- Fosamax (MSD): 10 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu.

b) Risedronat sodyum müstahzarları:

- Actonel (Aventis): 5 mg'lık film tablet. 28 Tablet/kutu film.

c) Disodium etidronat müstahzarları:

- Didronat Tablet 200 mg ve 400 mg (Koçak): 200 mg'lık ve 400 mg'lık tabletler. 60 Tablet/kutu (200 mg'lık) ve 30 tablet/kutu (400 mg'lık).

d) Disodyum klodronat müstahzarları:

- Bonefos Kapsül ve Ampul (Er-Kim): 400 mg'lık kapsül ve 300 mg/5 ml'lik ampul. 100 Kapsül/kutu ve 5 ampul/kutu.

e) Pamidronat müstahzarları:

- Aredia 30 mg Inj. Toz (Novartis): 15 mg injeksiyonluk toz içeren viyal. 1 Viyal/kutu (i.v. infüzyon için).

V. KALSİYUM MÜSTAHZARLARI

1. Kalsiyum glukonat (KG) müstahzarları:

- Calcium Picken 10 % (Picken/Adeka): Ml'de 9.31 mg elemental Ca^{2+} 'a eşdeğer KG-levulinat içeren 10 ml'lık ampul. 5 Ampul/kutu.
- Bebekal (İlsan): 2 gramında (1 ölçekte) 210 mg KG ve 400 Ü D vitamini içeren granüle. 100 g/şişe.
- Calcidine (Biofarma): 5 gramında (1 tatlı kaşığında) 375 mg KG, 125 mg kalsiyum magnezyum inositoheksafosfat ve 3.000 Ü D_2 vitamini içeren granüle. 75 g/şişe.

2. Kalsiyum glukonolaktat (KGL), kalsiyum karbonat (KK) ve kalsiyum glukonolaktobinat (glubionat) (KGB) ±D_3 vitamini (veya C vitamini) müstahzarları:

- Cal-D-Vita (Roche): 600 mg kalsiyum eşdeğeri iyonize kalsiyum bileşiği ve 400 ünite D_3 vitamini içeren efervesan tablet. 10 Tablet/kutu.
- Calcium-Sandoz Forte Eff. Tablet (Novartis). Toplam 500 mg elemental Ca^{2+}'a eşdeğer KGL ve KK kombinasyonu içeren efervesan tablet. 10 Tablet/kutu.
- Calcium-Sandoz + Vitamin C Eff. Tablet (Novartis): 260 mg elementel Ca^{2+}'a eşdeğer KGL ve KK kombinasyonu ile 1000 mg C vitamini içeren efervesan tablet. 10 Tablet/kutu.
- Calcium-D- Redoxon Eff. Tablet (Roche): 625 mg KK, 1000 mg C vitamini, 300 İÜ D_3 vitamini ve 15 mg B6 vitamini içeren efervesan tablet. 10 Tablet/kutu.
- Calcium-Sandoz Ampul (Novartis): Ml'de 12.4mg elementel Ca^{2+}'a eşdeğer KGB içeren 10 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

3. Kalsiyum karbonat (KK) müstahzarları:

- Calcia (Assos): 667 mg KK, 1.2 µg D vitamini, 11.3 mg vitamini, diğer bazı vitaminleri ve 23.6 mg demir içeren çiğneme tableti. 90 Tablet/kutu.

VI. SODYUM FLUORÜR MÜSTAHZARLARI

- Zymafluor (Novartis): 1.4 mg sodyum fluorür içeren tablet. 100 Tablet/kutu.

81. Konu

ANDROJENLER, ANABOLİK STEROİDLER VE ANTİANDROJENİK İLAÇLAR

I. Testosteron ve Diğer Androjenler - Testosteron ve dihidrotesteron biyosentezi - Absorpsiyon ve dağılım - Metabolizma - Testosteron salgılanmasının kontrolu ve patolojik bozukluklar - Hipogonadotropik sendromlar - Testosteronun Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri - Androjen Reseptörleri - Androjenik İlaçlar - Testosteron ve Esterleri - Diğerleri - Danazol - Jestrinon - Androjenlerin Kullanılışı - Androjenlerin Yan Tesirleri - Kontrindikasyonları - II. Anabolik Steroidler - Anabolik Steroid Türleri - Anabolik Steroidlerin Kullanılışı - III. Antiandrojenik İlaçlar - Siproteron asetat - Flutamid - Bikalutamid - Finasterid - Diğer antiandrojenik İlaçlar - Müstahzar Örnekleri -

I. Testosteron ve Diğer Androjenler

İnsan ve diğer memeli türlerinde testisin iki önemli fonksiyonu vardır. Birincisi, esas **androjen (erkeklik oluşturan) hormon** olan testosteron'un salgılanmasıdır (endokrin fonksiyon). Bu hormon esas olarak testisin interstisyel hücreleri (Leydig hücreleri) tarafından salgılanır. İkinci fonksiyonu **gametojenik fonksiyon**dur; testosteron testisin seminifer tubuluslarında, erkek gamet hücresi olan spermatozoidlerin çoğalma ve olgunlaşmalarını sağlar.

Testosteron ve dihidrotestosreron biyosentezi: Testosteron, kimyaca 19-karbonlu bir steroid olan androstenol'un türevidir. Açık adıyla 17 β-hidroksi-4-androsten-3-on'dur. Testiste kolesteroldan sentez edilir. Sentez için kullanılan prekürsörler, diğer steroid hormonların sentezinde kullanılanlara benzerler; adrenal korteksinde kortikosteroidlerin ve overlerde estrojenler ile projesteron'un sentezinde de benzer prekürsörler kullanılır. Testiste kolesterolden oluşan **Δ_5-pregnonolon** iki ayrı yolak üzerinden sonuçta testosteron'a dönüştürülür; sentez zinciri Şekil 81.1'de gösterilmiştir. Leydig hücrelerinde **steroidojenez** esas olarak, ön hipofizden salgılanan **luteinleyici hormon** (LH)'nin kontrolu altında yapılır. LH, bu hücrelerde membran üzerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek, adenilil siklaz-sAMP sistemi üzerinden sentezi stimüle eder. Erkeklerde adrenal korteksinde ve kadınlarda adrenal korteksi ve overlerde çok az miktarda olmak üzere testosteron sentez edilir. Ayrıca, testosterondan çok az miktarda oluşan estradiol testislerden salgılanır. Testiste, testosterondan başka, androjenik etkili üç madde daha sentez edilir ve salgılanır: **dihidrotestosteron (DHT), androstenedion ve dehidroepiandrosteron.** Bunlardan ilki hedef organların çoğunda testosteron'a göre daha güçlü androjenik etkinlik gösterir. Ancak erkeklerde testosterondan estradiol oluşması, testislerden ziyade hedef hücrelerde ve yağ dokusu hücrelerdeki aromataz enzimi tarafından katalize edilir. Dehidroepiandrosteron, androstenedion üzerinden testosterona dönüştürülür. Estradiol, yukarıda belirtildiği şekilde, vücutta aromataz tarafından testosterondan üretilebildiği gibi, androstenedion'un aynı enzimle estron'a ve onun da estradiole dönüşmesi suretiyle de üretilebilir. Normal genç bir erkekte günde ortalama 45 µg estradiol üretilir ve bunun % 10-15'i testisden salgılanır; % 80-85'i ise hedef organlarda ve yağ dokusunda yukarıda belirtilen androjenlerden sentez edilir.

Testosteron prekürsörü olan dehidroepinandrosteron ve androstenedion'un androjenik etkinliği belirgin derecede düşüktür; bunlar adrenal korteksinden en fazla salgılanan androjenik maddelerdir ve erkeklerde vücutta salgılanan toplam miktarının 2/3'ü adrenal kaynaklı, 1/3'ü ise testis kaynaklıdır. Kadınlarda aynı prekürsörler overlerden de salgılanırlar. Anılan prekürsörlerin testis dışındaki dokularda testosterona dönüşüm hızları çok yavaştır. Bu nedenle miktarca fazla iseler de testisten salgılanan daha ufak miktardaki testosteron yanında, fonksiyonel önemleri fazla değildir. Testisleri çıkarılmış veya Leydig hücreleri harap olmuş kimselerde, adrenal korteksi tarafından salgılanan bu prekürsörlerden oluşan yetersiz miktardaki testosteron ile androjenik etkinlik (libido, seksüel güç, sekonder seks karakteristikleri, çizgili kas gücü gibi) yeterli düzeyde sürdürülemez. Erkeklerde adrenal korteks hiperplazisi, kadınlarda adrenal korteks veya over hiperplazisi veya kanseri gibi durumlarda, bu yerlerde testosteron ya da prekürsörlerinin sentez ve salgılanması aşırı derecede artar; kadınlarda ve çocuklarda zamanla vücutta androjenik nitelikte belirgin değişiklikler (virilizm) oluşabilir.

Testosteron, daha az miktarda olmak üzere, seminifer tubulusların Sertoli hücreleri ve epididimis hücreleri tarafından da sentez edilir ve adı geçen hücrelerde lokal testosteron konsantrasyonunun yüksek kalmasını sağlar. Bunun sözkonusu hücrelerin gametojenik fonksiyonu yönünden önemi vardır. Ayrıca, Leydig hücrelerinden salıverilen testosteron seminifer tubuluslara difüze olarak parakrin etki yapar.

Normal erkeklerde toplam olarak **günde 2.5-10 mg (ortalama 7 mg)** testosteron sentez edilir. Kadınlarda bu değer günde ortalama 0.23 mg'dır.

Testosteron prostat, epididimis, seminifer tubuluslar

ve cilt (özellikle dış jenital organların cildi) gibi bazı hedef organların hücreleri içine girdiğinde dihidrotestosteron (DHT)'ye dönüşerek etkinliği artar; bu dönüşmeyi, adıgeçen yerlerde hücre sitoplazmasında ve nukleus membranında bol olarak bulunan **5α-redüktaz enzimi** yapar. Belirtilen durum nedeniyle **dihidrostestosteron**'un, erişkinlerdeki sekonder seks karakteristiklerinin çoğundan ve ayrıca embriyojenez esnasında eksternal seks organlarının ve üretranın virilizasyonundan ve urojenital sinusun prostatı oluşturmasından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Öte yandan embriyojenez sırasında Wolf kanalının virilizasyonunu (epididimis, vas deferens ve vesikula seminalis'e dönüşümünü) ve dişilerde gelişecek olan Müller kanalının atrofiye uğramasını **testosteron, doğrudan doğruya (DHT'ye dönüşmeksizin) yapar.** Konjenital 5α-redüktaz eksikliğinde jenital organlarda gözlenen bozuklukların niteliği bu görüşü destekler. Diğer bazı hedef hücrelerde 5α-redüktaz pek bulunmaz ve onlarda da testosteron DHT'ye dönüşmeksizin etkinlik gösterir (çizgili kaslar, kemikler ve kısmen SSS gibi). Nitekim kastre edilmiş deney hayvanlarında dışardan DHT verilmesi hayvanı çiftleşme davranışına sokmadığı halde, testosteron verilmesi bu davranış biçimini oluşturur. 5α-reduktazın jenital kanal ve eklerinde egemen şekli **tip 2** ve cilttеki egemen şekli **tip 1** şeklidir.

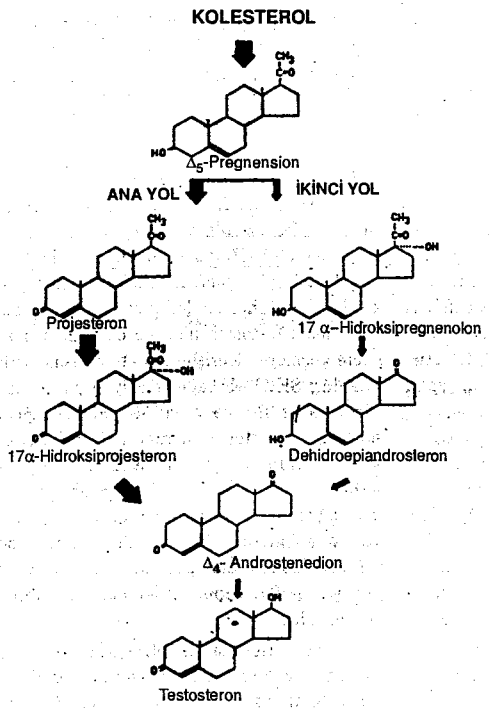
Normal erkeklerde plazmada total testosteron konsantrasyonu 0.35-1.2 µg/dl (ortalama 0.7 µg/dl) kadardır. Bireysel değerler normal kişiler arasında oldukça fazla değişkenlik gösterir Testisten gelen kanı taşıyan vena spermatica'dan alınan kanda bu değer yaklaşık 48 µg/dl olarak bulunmuştur. Plazmadaki testosteron'un aşağı yukarı % 95'inin testislerden geldiği hesaplanmıştır. Kadınlarda plazmadaki ortalama testosteron konsantrasyonu, erkeklerdekine göre çok düşüktür (0.015-0.065 µg/dl). Plazma testosteron düzeyi sabahın erken saatlerinde doruğa erişir. Mental stres ve travmatik stres gibi stres hallerinde plazma testosteron konsantrasyonunun düştüğü gözlemlenmiştir.

Absorpsiyon ve dağılım: Testosteron ağız yolundan verildiğinde mide-barsak kanalından absorbe edilir; ancak karaciğerden ilk geçişi sırasında önemli ölçüde inaktive edildiği için sistemik biyoyararlanımı yetersiz derecededir. Testosteron'un C17-metil türevi hepatik enzimlere nisbeten dayanıklı olduğundan yeterli sistemik biyoyararlanım gösterir; C17'de alkillenmiş türevlerin karaciğer fonksiyonunu bozma potansiyelleri olduğundan ve oral verilme bu potansiyeli artırdığından oral metiltestosteron verilmesi uygun olmaz. Testosteron enantat barsaktan absorbe edildikten sonra büyük kısmı barsak lenf sistemine katılarak karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma girdiğinden ağız yolundan kullanılır.

Plazmada testosteron % 97-99 oranında, özel bir β-globülin olan **seks hormonu bağlayan globülin (SHBG)**'ye ve albümin'e bağlanmış olarak bulunur. Plazmadaki testosteronun % 44'ü SHBG'ye ve % 54'ü albümin ve diğer proteinlere bağlıdır. Albüminin testosterona afinitesi, SHBG'ye göre 1000 kez daha düşüktür. SHBG'nin testosterona olan afinitesi, estrojenlere olana göre daha yüksektir. Plazmada SHBG düzeyi, **androjenler tarafından azaltılır** ve estrojenler tarafından yükseltilir; gebelerde 5-10 kez artar. Bu globülin türünün plazmadaki düzeyi dişilerde, erkeklerdekinin yaklaşık 2-3 katıdır. Diğer hormonlarla veya ilaçlarla olduğu gibi, plazmadaki testosteron'un da ekstraselüler sıvı ve hücrelere geçmeye elverişli olan etkin kısmı, serbest fraksiyonudur; SHGB'ye bağlı fraksiyon plazmada rezervuar görevi yapar. Bu kadar yüksek oranda bağlanmış olmasına rağmen testosteron vücutta hızlı bir şekilde inaktive edilir. Bunun nedeni karaciğerden geçerken sadece serbest testosteronun değil, fakat albümine gevşek olarak bağlanmış testosteronun da kısmen hepatositlerin içine girebilmesidir. Bu nedenle karaciğer, beyin ve diğer bazı dokulardan geçerken kandaki testosteronun yaklaşık % 50'si kapilerlerden dokuya geçmeye elverişli durumdadır.

Yaşın ilerlemesi ile plazmadaki total testosteron konsantrasyonunda azalma olmaz, fakat plazmadaki serbest (etkin) testosteron düzeyi (denge diyaliz yöntemi ile) ölçülürse, bu fraksiyonun yaşlılarda azaldığı görülür; buna paralel olarak yaşlılarda plazmada gonadotropin düzeyi artar. Bu duruma göre, yaşlanma ile testosteron'un proteine bağlanma oranı artar ve yıkılma hızı azalır. Yaşlanma testosteron sentez hızında da azalmaya neden olur. Yaşlanma ile hedef organların androjenlere duyarlığı azalabilir; fakat yaşlanmanın dokularda testosteron reseptörlerinin sayı ve afinitesi üzerindeki etkileri etraflı olarak henüz incelenmemiştir.

Metabolizma: Testosteron, testosteron prekürsörleri ve ilaç olarak kullanılan testosteron-benzeri steroidler, esas olarak karaciğerde metabolize edilirler. Testosteron karaciğerde önce **androstenedion**'a çevrilir, bu iki madde birbirine dönüşebilirler. Androstenedion'dan esas olarak **androsteron ve ondan da etiokolanolon** oluşur. Bu üç testosteron metabolitinin ortak niteliği **17-ketosteroid** olmalarıdır. Adı geçen 17-ketosteroidler ve çok az miktarda olmak üzere değişmeden kalan testosteron, gene karaciğerde glüküronik asid veya sülfürik asid ile konjüge edilir; bu metabolitler esas olarak böbreklerden idrar içinde itrah edilirler. Ancak çok az bir kısımları safra içinde feçese atılır. İdrarda çıkan 17-ketosteroid türevlerinin toplam miktarının % 30'u testosteron kaynaklıdır, % 70'i ise adrenal korteksinden çıkan androjenlerden oluşur.



Şekil 80.1. Testislerde testosteron sentezi şeması.

Testosteron daha önce belirtildiği gibi bazı **hedef hücrelerde** 5α-redüktaz enzimi tarafından, en az iki kez daha güçlü olan **dihidrotestosteron'a indirgenir.** Bu olay bir eliminasyon reaksiyonu değil, bir **biyoaktivasyon reaksiyonu**dur; bir görüşe göre testosteron bir hormon prekürsörüdür. Bu görüş ancak bazı hedef hücreler için geçerli olabilir. 5α-redüktaz enzimi, jenital kanalın aksesuvar organlarında (prostat, vesikula seminalis ve epididimis gibi), karaciğer ve ciltte en yüksek etkinlik düzeyinde bulunur. Jenital organların cildinde bu enzimin etkinliği diğer bölgelerin cildindekinden fazladır; kıl foliküllerinin hücrelerinde de enzim etkinliği fazladır.

Testosteron doğrudan doğruya ve onun prekürsörü olan androstenedion estron üzerinden, aromatizasyon olayı ile, dokularda çok küçük ölçüde olmak üzere estradiol'a dönüşür. Testosteronun estradiol'a dönüşümünü **aromataz** enzimi katalize eder; bu enzim vücutta nisbeten yaygın şekilde bulunur. Dışardan suprafizyolojik dozda **ilaç olarak verilen androjenik steroidler de** bazı durumlarda önemli ölçüde olmak üzere estrojenlere dönüştürülebilirler ve yan tesir olarak **paradoksik feminizasyona** neden olabilirler. Bu olay özellikle çocuklarda ve kronik karaciğer hastalığı olgularında meydana gelir; birinci durumda dokularda aromataz düzeyi yüksektir, ikinci durumda ise androjenik ilaçların karaciğerde parçalanmaları azaldığı için biyotransformasyon için dokulardaki aromatazın "önüne daha fazla sürülürler".

Testosteron salgılanmasının kontrolü ve patolojik bozuklukları: Leydig hücreleri tarafından testosteron salgılanması, hipofiz ön lobu hücrelerinin salgıladığı LH tarafından kontrol edilir; bu gonadotropin türüne interstisyel hücre stimüle edici hormon (İCSH) adı da verilir. Ön hipofiz tarafından salgılanan diğer bir gonadotropin olan folikül stimüle edici hormon (FSH)'nin testisin endokrin fonksiyonu üzerine bir etkisi yoktur; testisin seminifer tubuslarının çeperinde yer alan Sertoli hücrelerini etkiler ve spermatojenezi kontrol eder. Pubertede adı geçen gonadotropinlerin salgılanması artar, buna paralel olarak LH'nin etkisi altında Leydig hücreleri stimüle edilir ve testosteron salgılanması artar; diğer yandan Sertoil hücreleri de stimüle edilir ve spermatojenez başlatılır.

Testisle hipotalamohipofizer sistem arasında çalışan bir **negatif feedback kontrol mekanizması** vardır. Testosteron düzeyinin artması, hipotalamustan gonadotropin salıverici hormonun (GnRH'nin) salgılanmasını inhibe eder; inhibisyonun sonucu olarak, ön hipofizden LH ve FSH salıverilmesi azaltılır (Şekil 76.4). Testosteron

SSS'de nöronların içinde kısmen estradiola dönüşür ve böylece hipotalamustaki nöronlardan GnRH salgılanması, kısmen estradiol tarafından, dişilerde olduğu gibi, inhibe edilir. Ancak, estrojenlere dönüşmeyen dihidrotestosteron da GnRH salgılanmasını inhibe eder. Testosteron ve metabolitleri hipotalamik **atımma (pulse) jeneratörü**nü yavaşlatırlar ve böylece günlük pulsatil GnRH ve LH salgılanması epizodlarının sayısını azaltırlar. Testosteron ön hipofizde LH salgılayan hücreleri direkt olarak da inhibe edebilir; fakat FSH salgılanması üzerinde direkt bir etki yapmaz. Ancak testosteronun etkisi altında pulsatil GnRH ve LH salgılanması seyrekleşince FSH salgılanmasında selektif bir artma olabilir. Testiste sadece Leydig hücrelerinin harap olması durumunda, plazmada LH düzeyi yükseldiği halde, FSH düzeyinde o kadar belirgin bir değişme olmaz. Testiste bulunan ve ön hipofizden FSH salgılanmasını düzenleyen esas etken seminifer tubulusların Sertoli hücreleridir; bu hücreler **inhibin** adı verilen ve yaklaşık 32 kDa molekül ağırlığında olan bir glikoprotein salgılarlar. Bu peptid ön hipofizi ve hipotalamusu etkilemek suretiyle FSH salgılanmasını inhibisyon altında tutar. Seminifer tubulusların harap olması durumunda sadece FSH salgılanmasında artma olur. **Dışardan yüksek dozda uzun süre androjenik ilaç verilmesi,** GnRH ve gonadotropinlerin salgılanmasını inhibe ederek normal insanda spermatojenezi inhibe eder ve azoospermi yapabilir; aynı ilaçlar hipofizektomi yapılmış erişkin erkekte ise spermatojenezi artırırlar.

Hipogonadotropik sendromlar: Erkeklerde panhipopitüvitarizm halinde veya ön hipofizin sadece, gonadotropinleri salgılayan gonadotrof hücrelerinin bozulması halinde, **hipogonadotropik sendromlar** şeklinde beliren **sekonder hipogonadizm** oluşur. Bu durumda spermatojenez ve testosteron salgılanması azalır veya durur. Sadece gonadotropin salgılanmasında bozukluk varsa ve bu, puberteden önce oluşmuşsa, meydana gelen sendrom **hipogonadotropik enükoidizm** adını alır. Eğer puberteden önce panhipopitüvitarizm oluşmuşsa, bu durumda **pititüver cücelik** (dwafism) meydana gelir; puberteden sonra oluşan panhipopitüviter sendrom, **postpubertal pitüviter yetmezlik** diye adlandırılır.

Testiste seminifer tubulusların ve/veya Leydig hücrelerinin harap olmasına bağlı **primer hipogonadizm** halinde, testosteron düzeyi düşer; fakat gonadotropinlerin düzeyi artar. Bu durum orşit, ışınlama ve travma sonucu testisin harap olması sonucu veya Klinefelter sendromunda (seminifer tubulus disjenezi'nde) olduğu gibi kromozom bozukluğu sonucu oluşur. Gonadotropinlerin salgılanmasındaki artmanın nedeni, testosteron veya inhibin salgılanmasının azalması veya durması sonucu, ön hipofiz ve hipotalamus üzerindeki inhibisyonun azalması veya ortadan kalkmasıdır.

Hedef hücrelerde testosteron reseptörü sayısının azalmasına bağlı konjenital bir durum olan **erkek psödohermafroditizm'i** olgularında da hipogonadotropik sendromlar oluşur. Eğer reseptör sayısı ileri derecede azalmışsa **testiküler feminizasyon** adı verilen ve androjenler veya gonadotropinlerle tedaviye cevap vermeyen bir durum oluşur. Azalma orta derecede ise **Reifenstein sendromu** ortaya çıkar; bu olgular ilaçla tedaviye kısıtlı cevap verirler. Reseptör sayısındaki azalma hafif derecede ise seksüel gelişme bozulmaz, fakat kısırlık olabilir. Testosteron reseptörü eksikliğine bağlı bu durumlarda, **androjenlere rezistans** vardır. Androjenlere rezistansın diğer bir türü, nadir görülen **5α-redüktaz enzimi eksikliği** durumudur.

TESTOSTERON'UN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Testosteron'un en önemli fizyolojik görevi, erkekte **seks karakteristikleri**ni geliştirmesi ve onları sürdürmesidir. Ayrıca **anabolik etkinlik** gösterir. Erkek çocuklarda, büyüme hormonu ile birlikte, puberte sırasındaki hızlı büyümeyi sağlar. Erkek seks karakteristikleri ile ilgili etkiler, testosteronun **androjenik etkileri** diye adlandırılır.

Androjenik etkiler: Pubertede testosteron salgılanması çoğaldığı zaman veya testislerin çeşitli nedenlerle gelişmemesinden dolayı puberteye erişememiş enükoidlerde dışardan testosteronla yerine koyma tedavisi yapıldığı zaman, dış ve iç jenital organlar büyür ve **sekonder erkek seks karakteristikleri** ortaya çıkar.

Testislerden fötal ve prepubertal dönemde az miktarda salgılanan ve puberteden itibaren salgılanması çoğalan endojen **testosteronun androjenik etkileri** aşağıdaki şekilde özetlenebilir: (i) Fötusta ürojenital kanalın ve dış jenital organların **erkekleşmesi (virilizasyonu) ve pubertede gelişmesi:** Yaşamın embriyo döneminde erkeklerde Y kromozomundaki bir gen tarafından eksprese edilen Mülleryen inhibe edici madde (MİS, mullerian inhibiting substance) dişi jenital kanal taslağı olan Müller kanalını atrofiye uğratır. Aynı zamanda fötal testisten salgılanan testosteron Wolf kanalının erkekleşmesine yani epididimis, vas deferens ve vesikula seminalis'e dönüşmesine, ürojenital sinustan prostat oluşmasına, üretranın erkekleşmesine ve jenital tüberkül ve çevresindeki dokuların erkek dış jenital organlarına dönüşmesine yol açar. Fötal yaşam sırasında beyinin erkeğe özgü şekilde farklılaşması da testosteron tarafından sağlanır. Puberteye kadar olan dönemde testis ve adrenal korteksten salgılanan az miktardaki testosteron gonadotropin salgılanmasını baskı altında tutar. Pubertenin başlangıcında baskı kalkar ve gonadokropinlerin salgısı artar ve testisten testosteron salgılanması fazlalaşır. Testosteronun stimülan etkisi altında testisler, penis, prostat, vesicula seminalis ve aksesuvar salgı bezleri büyür; spermatojenez* başlar ve spermatozoidler olgunlaşır. Jenital kanalla ilgi-

* Spermatojenez çeşitli hormonların kontrolu altındadır. FSH spermatojenik hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder. LH, interstisyel hücrelerde testosteron sentezini artırır. Prolaktin'in bu hücrelerin LH'ye duyarlılığını artırdığı görünmektedir. Testosteron spermatojenez'in meyotik döneminde önemlidir; epidermal büyüme faktörü (EGF) de bu dönemi stimüle eder.

li bezlerde salgılama etkinliği artar. Spontan ereksiyon, testosteron düzeyindeki artmaya paralel olarak sıklaşır; ejakülasyon başlar. Skrotum derisinde kıvrımlar belirginleşir. Skrotum ve penisi örten deride pigmentasyon artar. Bütün bu sayılan yapıların gelişmelerinden sonra, yapı ve fonksiyonlarının **gelişmiş düzeyde idamesi** de testosteron sayesinde mümkün olur. **(ii) Kullanma:** Pubis, koltukaltı, anal bölge, gövde ve ekstremitelerde kıllar büyür ve kalınlaşır. Yüzde bıyık ve sakal çıkmaya başlar; bu olay yavaş gelişir ve ancak puberte bittikten sonra son durumuna ulaşır. Aynı zamanda alında ve şakaklarda saçlı derinin ön sınırı geriye çekilmeye başlar ve duruma göre diğer bölgelerde de saç dökülmesi olur. **(iii) Ses kalınlaşması:** Testosteron, larenkste büyüme ve ses tellerinde uzama ve kalınlaşma yapar. Bunların sonucu sesin frekansı azalır ve ses kalınlaşır. **(iv) Ruhsal değişiklikler:** Kişi daha agresif ve aktif olur. Enükoidler pasif ve depresif bir davranış biçimi gösterirler. **(v) Libido:** Testosteron etkisi altında karşı sekse karşı seksüel dürtü artar, seksüel performans gücü fazlalaşır. İlginç olarak düşük dozda testosteron verilmesi kadınlarda da libidoyu artırır. Doz artırıldığında ise libidoyu azaltır. **(vi) Cilt:** Ciltte yağ bezlerinin salgısı artar, cilt kalınlaşır, kolajen düzeyi ve cildin kan dolaşımı artar. Aşırı yağ (sebum) salgısının bez içinde hapsolması ve infekte olması sonucu akne oluşabilir. Cilt yağlı bir görünüş alır. Ciltaltı yağ dokusu incelir; cilt altındaki venler dışardan farkedilebilir bir görünüş alırlar.

Yukarda sayılan etkilerden kullanma, ses değişikliği, ruhsal değişiklikler ve cilt ile ilgili değişiklikler, testosteron preparatları **kadınlara** verildiği zaman onlarda da oluşur; onlarda penis büyümesinin eşdeğeri olarak klitoris büyümesi olur. Testosteron, kadınlarda hipofizer gonadotropinlerin salgılanmasını inhibe ederek ovülasyonu ve menstrüel siklusu, yeterli dozda verildiğinde süprese eder; amenoreye neden olur. Emzikli kadınlarda laktasyonu durdurur.

Kastre edilmiş (testisleri çıkarılmış) horozlarda, ibik atrofiye uğrar. Onlara testosteron ve diğer androjen maddeler ya da erişkin erkek idrarı injekte edilirse birkaç gün içinde ibik büyümeye başlar. Bu olaydan eskiden biyoesey için yararlanılırdı.

Erişkin bir kimsede jenital organlar gelişmesini tamamladıktan ve sekonder seks karakteristikleri tam olarak meydana geldikten sonra, **kastrasyon yapılırsa** veya testis dokusu harap olursa, testosteron salgısı azalır veya ortadan kalkar. Bu durumda sekonder seks karakteristiklerinden bazılarının kısa zamanda gerilediği, ufaldığı veya kaybolduğu görülür (libido, ereksiyon, seksüel performans, prostat dokusu, vesicula seminalis ve sperma sıvısı oluşumu gibi); bunlar testosterona yakından bağımlı yapılar ve fonksiyonlardır; diğer bazı fonksiyonların veya yapıların gerilemesi ise yavaş ve daha ufak ölçüde olur (penis, kas kitlesi, ses, bıyık, sakal ve kıllar gibi) ve gerileme belirli bir düzeye indikten sonra durur. Tam bir androjen eksikliği erkekte seksüel dürtüde ve performansta progresif bir azalma yapar ve hastayı birkaç yıl sonra seksüel temas yapamaz hale getirir. Androjenik steroidlerin maymunlarda, hem erkeklerde hem de dişilerde seksüel dürtüyü (libidoyu) stimüle ettiği gösterilmiştir.

Testosteron ve diğer androjenik ilaçlar ufak dozlarda verildiklerinde spermatojenezi stimüle ederler. Deney hayvanlarında hipofizektomi yapıldıktan sonra testosteron verilmesi, seminifer tubulusların atrofiye uğramasını ve spermatojenezin durmasını önler. **Yüksek dozda verildiklerinde** ise testosteron ve diğer androjenik steroidler spermatojenezi inhibe ederler ve azoospermi oluştururlar. Bunun nedeni, normal bir spermatojenez için testosteron yanında gonadotropinlerin de gerekli olması ve yüksek dozdaki testosteronun ve diğer androjenik steroidlerin gonadotropinlerin salgılanmasını inhibe etmeleridir. Bu dozda testosteron ve diğer androjenik steroidler uzun süre verilirse testiste hem seminifer tubulusları ve hem de Leydig hücrelerini içine alan tam bir **atrofi** oluşur. Bu olayda testosteronun ve diğer androjenik ilaçların vücutta estrojenlere dönüşmesinin de katkısı vardır.

Büyüme: Erkek çocuklarda puberte sırasında **hızlı büyüme** veya büyüme fırlaması (growth spurt) esas olarak testosteron salgılanmasındaki artmaya bağlıdır; bu olayda büyüme hormonunun katkısı ikinci derecededir. Şöyle ki primer olay testosteron salgısının artmasıdır; o, muhtemelen hipotalamusu etkileyerek ön hipofizden büyüme hormonu salgılanmasının artmasına neden olur. Puberteden önce yıllık boy uzaması oldukça sabit kalır; çocuk yılda ortalama 4-5 cm uzar. Pubertenin başlaması ile birlikte boy uzaması birden hızlanır; birkaç yıl sürecince boy, yılda yaklaşık 7-8 cm uzar. Bu durum, testosteron etkisi altında, kemiklerde longitüdinal büyümenin hızlanmasına bağlıdır. Bundan sonra epifiz plakları kemikleşmeye başlar. Büyüme birkaç yıl daha, fakat yavaşlamış olarak (yılda 1-2 cm) devam eder. Sonra epifiz plaklarının kemikleşmesi tamamlanır ve büyüme durur.

Anabolik ve diğer metabolik etkileri: Testesteronun androjenik etkilerinden başka **anabolik etkileri** de vardır. Vücutta **protein sentezini artırır;** proteinlerin ve amino asidlerin yıkılmasını inhibe eder. Azotlu maddeler yanında, Ca^{2+}, Na^{+}, K^{+}, Cl^{-} ve fosfat retansiyonuna da neden olur. Anabolik etkisine bağlı olarak pubertede çizgili kas kitlesi gelişir ve kas gücü artar. Estradiol türevleri de testosteron türevlerininkine yakın bir derecede anabolik etkinlik gösterirler. Bu durum, androjenlerle estrojenlerin bazı etkilerinin aynı yönde olmasının çarpıcı bir örneğidir. Projesteronun ise hafif katabolik etkinliği vardır. Testosterondan türeyen bazı bileşiklerde androjenik etkiler zayıf, fakat anabolik etki belirgindir. Bu tür bileşikler ve anabolik etki, bu bölümde ayrı başlık altında incelenmişlerdir (bak. s. 1309). Androjenik steroidler böbreği etkileyerek **su ve tuz tutulması** yaparlar: anabolik etkilerine ilave olarak bu nedenle de vücut ağırlığında artma yapabilirler. Aynı nedenle ayak bileklerinde ödeme neden olabilirler. Öte yandan androjenler karaciğerde **SHGB sentezini** ve onun plazma düzeyini azaltırlar.

Testosteron ve diğer androjenler ve anabolik steroidler çizgili kaslar üzerindeki **etkileri** nedeniyle sporcular tarafından **doping** ilacı olarak suistimal edilirler. Ayrıca bu maddelerin nisbeten ucuz üretilen trenbolon adlı analogu besi çiftliklerinde hayvanların çabuk gelişmesini sağlamak ve **et verimini artırmak** için kullanılır; aynı amaçla zeranol adlı estrojenik madde de kullanılır; bu tür uygulama bazı ülkelerde yasaklanmıştır.

Androjenler protein metabolizmasından başka lipoprotein metabolizmasını da etkiler. Kanda düşük dansiteli lipoprotein **(DDL) düzeyini yükseltirler** ve yüksek dansiteli lipoprotein **(YDL) düzeyini düşürürler.** Androjenik etkinliği bulunan sentetik projestinler de adı geçen lipoproteinlerin düzeyinde aynı değişmeleri yaparlar. Bu değişmeler **ateroskleroz gelişmesi riski**ni artırır.

Eritropoietik ve diğer hematolojik etkiler: Testosteron, hipogonadizm olgularında daha belirgin olmak üzere, kemik iliğinde eritropoiezi stimüle eder; alyuvar yapımını artırır ve hematokriti yükseltir. Alyuvarların 2,3-difosfogliserat düzeyini artırır ve böylece hemoglobin'in oksijene afinitesini azaltıp dokulara oksijen geçişini kolaylaştırır. Erkeklerin alyuvar sayısı, hematokrit ve hemoglobin yüzdesi, dişilerdekinden genellikle daha yüksektir. Alyuvar yapımındaki artma, böbreklerde **eritropoietin sentezi**nin stimüle edilmesine ve ilave olarak kemik iliğinin duyarlı hücrelerinin direkt olarak stimülasyonuna bağlıdır.

Androjenler trombositlerin agregasyonunu hem in vitro ve hem de in vivo koşullarda artırırlar. Bu nedenle kanın koagülabilitesini artırabilirler. Atipik bir androjenik ilaç olan **danazol** klasik hemofili ve Christmas hastalığı olgularında kanda pıhtılaşma faktörleri olan faktör VIII ve faktör IX düzeyini yükseltir. Bazı androjenik steroidlerin (stanozolol gibi) plazmada plazminojen'i ve dokularda plazminojen aktivatörünün etkinliğini artırdığı, ayrıca plazmada fibrinojen düzeyini ve bir plazmin inhibitörü olan makroglobulin'in düzeyini düşürdüğü bulunmuştur. Bu nedenlerle oral antikoagülanlara duyarlılığı artırabilirler.

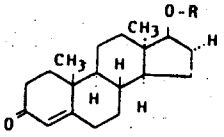
Androjen Reseptörleri

Testosteron, DHT ve diğer androjenler hedef hücrelerde etkilerini tek bir **androjen reseptör türü**nü aktive etmek suretiyle yaparlar. Androjen reseptör proteini sentezi, X kromozomu üzerinde bir lokus (gen) tarafından kodlanır. **DHT'nin reseptöre afinitesi,** testosteronunkinden birkaç kat daha fazladır. Bu nedenle bazı hedef hücre türlerinde testosteronun DHT'ye dönüşmesi,etkinin güçlenmesine ve amplifikasyonuna neden olur. Yakın zamana kadar steroid reseptörlerinin serbest (agonistle aktive edilmemiş) durumda iken sitoplazmada bulunduğuna ve agonistle aktivasyondan sonra çekirdeğe geçtiklerine (translokasyon olayına) inanılırdı. Son zamanlarda elde edilen bulgular bazı steroid reseptör türlerinin (belki de hepsinin) daima çekirdekte bulunduğunu telkin etmektedir. Steroid reseptör proteininin çekirdekle etkileşmesine ve bunu izleyen hücre düzeyindeki temel etkilere, yani post-reseptör olaylara 76. Konuda değinilmiştir. Androjen reseptörlerinin sıklığı dış jenital organlardaki ve jenital kanalın aksesuvar organlarındaki hedef hücrelerde, jenital kanalla ilişkisi olmayan organlardakinden (iskelet kası, karaciğer ve kalp gibi) daha fazladır. Testiste androjen reseptörleri hem Sertoli hücrelerinde ve hem de Leydig hücrelerinde bulunur. Ön hipofizdeki gonadotrof hücrelerde yerleşmiş bulunan androjen reseptörleri, testosteron tarafından gonadotropinlerin salgılanmasının düzenlenmesine katkıda bulunur.

ANDROJENİK İLAÇLAR

İlaç olarak sentez yoluyla üretilmiş testosteron, onun türevleri ve diğer androjenik steroidler kullanılır. Testosteron ilaç endüstrisinde diosgenin adlı bitkisel steroidden başlayarak sentez edilir. Son zamanlarda, steroid-olmayan çok daha basit yapılı bileşiklerden başlayan sentez yöntemleri geliştirilmiştir; bu yöntemlerle yapılan steroid ilaç sentezine **total sentez** adı verilir.

Testosteron ağız yolundan alındığında mide-barsak kanalından absorbe edilir; fakat karaciğerden ilk geçişi sırasında çabuk ve büyük oranda inaktive edildiği için biyoyararlanımı düşüktür ve bu yoldan kullanılması tavsiye edilmez. Ağızdan alındığında etkinlik gösterebilmesi için yüksek dozda verilmesi gerekir. Testosteron intramüsküler injekte edildiğinde bile, hızlı metabolize edilmesi nedeniyle etkisi kısa sürer. Bu nedenle ilaç olarak **modifiye testosteron türevleri** yapılmıştır. Farmasötik amaçla aşağıdaki modifikasyonlar yapılarak ilaç hazırlanmıştır: (i) uzun etki sağlamak üzere 17β-hidroksil grubunun alifatik yağ asidleri (propiyonik, fenilpropiyonik, sipiyonik, dekanoik, undekanoik, izokaproik ve enantik asidler gibi) ile esterleştirilmesi, (ii) 17α-pozisyonuna metil grubu sokulması ve halka yapısının modifikasyonu. 17α-metiltestosteron ve türevleri karaciğer-



de yavaş inaktive edildikleri için ağız yolundan kullanılabilirler.

R- $COCH_2CH_3$ testosteron propiyonat

R- $CO(CH_2)_4CH_3$ testosteron izokaproat

R- $CO(CH_2)_5CH_3$ testosteron enantat

R- $COCH_2CH_2C_5H_9$ testosteron sipionat

R- $CO(CH_2)_4CH_3$ testosteron dekaonat

R- $CO(CH_2)_9CH_3$ testosteron undekaonat

Testosteron ve esterleri: Testosteron'un sudaki steril süspansiyonu i.m. olarak injekte edilmek suretiyle kullanılabilir. Etkisi kısa sürdüğünden, absorpsiyonu değişkenlik gösterdiğinden ve her gün injeksiyon yapmak gerektiğinden tercih edilmez. Testosteron, sublingual olarak da verilebilir. Testosteronun **flaster (TTS) şekli** de yapılmıştır; bunun skrotum cildi üstüne uygulanan skrotal TTS ve skrotum dışındaki bir yerde cilt üzerine uygulanan non-skrotal TTS şekli vardır. Skrotal şekildeki TTS, traşlanmış ve temizlenmiş skrotum üzerine yapıştırılır; günde 4 veya 6 mg testosteron veren iki farklı büyüklüktedir. Skrotum cildi 5α-redüktaz enziminden zengin olduğu için cilt içinden geçerken testosteron kısmen dihidrotestosterona (DHT'ye) dönüştürülür; bu nedenle bu tür TTS plazma DHT düzeyini de yükseltir. Non-skrotal şekil DHT düzeyinde yükselme yapmaz. Bazı Avrupa ülkelerinde transdermal uygulamaya özgü % 2.5'luk hidroalkolik jel şeklinde ya testosteron veya DHT içeren preparatlar da pazarlanmıştır.

Testosteron esterlerinin etki süresi, testosteron süspansiyonununkine göre daha uzundur. Testosteronun belirli yağ asidleri ile esterleşmesi, molekülün polaritesini azaltır, yağda çözünürlüğünü artırır ve molekülün cüssesini büyütür. Testosteron esterleri bitkisel sıvı yağ (pamuk tohumu yağı gibi) içinde çözünmüş olarak hazırlanmışlardır ve i.m. uygulanırlar. İnjeksiyon yerinden, moleküldeki yağ asidinin alifatik zincirinin uzunluğu ile ters orantılı bir hızda yavaş absorbe edilirler. Bu nedenle etkileri uzun sürer; bunlarla injeksiyonluk **depo müstahzarlar** hazırlanır. Absorbe edilen ester, karaciğerde hızlı bir şekilde hidroliz edilerek serbest testosteron oluşturur. Undekanoik asid esteri halindeki testosteron, ağızdan alındığında barsak villuslarındaki kapilerlere değil, vilusun ortasındaki lenf kapilerine (lakteal'a) geçer ve karaciğere uğramadan lenf sistemi aracılığı ile sistemik dolaşıma girer; bu nedenle ağız yolundan etkilidir.

Testosteron propiyonat, steril yağlı solüsyon veya suda süspansiyon halinde bulunur; intramüsküler injeksiyonla uygulanır. Etkisi 2-3 gün kadar sürer. Haftada 75-150 mg dozunda üç keze bölünerek verilir. **Testosteron fenilpropiyonat**'ın etkisi daha uzun sürer. Yağdaki steril solüsyonu kullanılır; intramüsküler injeksiyon suretiyle haftada bir veya iki haftada bir uygulanır. **Testosteron sipiyonat** (siklopentilpropiyonat), bundan önceki estere birçok bakımdan benzer; fakat etki süresi daha uzundur. Ayda bir veya iki kez 200-250 mg dozunda i.m. injekte edilir. **Testosteron enantat** (heptanoat), uzun etki sürelidir; diğer esterler gibi bunun da yağdaki solüsyonu kullanılır. 2-4 haftada bir intramüsküler injekte edilir. Bir kezlik mutad dozu 100-400 mg arasındadır. En uzun etki süreli yeri bir ürün testosteron busiklattır; sudaki süspansiyonu 1000 mg i.m. injekte edilir; etkisi 4 aya kadar sürer. **Testosteron undekanoat,** yukarıda belirtildiği gibi ağız yolundan biyoyararlanımı yeterli derecede olan esterdir; oleik asid içinde süspansiyonunu içeren kapsül şeklinde günde 2 kez 60-120 mg dozunda verilir.

Bazı uzun etkili depo testosteron esteri müstahzarları, **ester karışımı şeklinde** yapılmışlardır. Bunların içinde bir kısa etkili (testosteron propiyonat), bir orta etki süreli (testosteron fenilpropiyonat) ve bir veya iki uzun etkili ester (testosteron dekanoat ve/veya testosteron izokaproat) bulunur.

Füzyon ve sıkıştırma suretiyle hazırlanan ve testosterondan başka yardımcı bir madde içermeyen silindir şeklindeki steril **testosteron peletleri** karın veye uyluk derisinin iç yüzünde deri altına implante edilmek suretiyle kullanılabilir. Peletler 75 mg testosteron içerirler ve bir kezde genellikle 4-6 pelet uygulanır. Plazmada uzun süren ve oldukça yüksek seyreden testosteron düzeyi oluştururlar. Genellikle 4-6 ayda bir uygulanır. Bu tür uygulama Türkiye'de yapılmaz.

Metiltestosteron: Tetosteron'un 17α-metil türevidir. Karaciğerde testosterona göre daha yavaş inaktive edildiği için ağız yolundan uygulanabilir; bu özelliği nedeniyle testosterona üstünlük gösterir. Fakat bu yoldan verilmesi karaciğer fonksiyonlarını bozma olasılığını artırdığından bu üstünlüğün pratik önemi yoktur. Sublingual uygulandığında etkinliği, oral uygulanmasına göre daha fazladır. Ağızdan, 2-3 kezde verilmek üzere, günde 25-50 mg dozunda kullanılır. Kadınlarda günlük dozu 5-20 mg'dır. Meme kanserinin tedavisi için günde 50-100 mg dozunda verilir. Metiltestosteron bukal tablet yani subligual tablet (linget) şeklinde uygulandığında, oral dozun yarısı verilir.

Mesterelon: Androjenik etki gösteren, fakat gonadotropinlerin salgılanmasını pek inhibe etmeyen bir testosteron türevidir. Ağızdan günde 50-100 mg dozunda kullanılır.

Fluoksimesteron: Metiltestosteronun 9α-flourlu ve 11β-hidroksilli türevidir. Androjenik (virilizan) etkinliği fazla değildir; androjen eksikliği olanlarda testosteron'a göre daha düşük etkinlik gösterir. Belirgin anabolik etkinliği vardır. Meme kanseri tedavisinde antineoplastik ilaç olarak günde ağızdan 10-30 mg kullanılır. Tablet şeklinde bulunur.

Kalusteron: Farmakolojik etkisinin özellikleri bakımından fluoksimesteron'a benzer. Onun gibi meme kanseri tedavisinde kullanılır; günlük dozu ağızdan 150-300 mg'dır.

Testolakton: Bundan önceki iki ilaç gibi virilizan etkinliği düşük olan bir testosteron türevidir. Kadınlarda meme kanseri tedavisinde haftada 3 kez 100 mg dozunda i.m. uygulanabilir. Ağızdan günde 4 kez 250 mg dozunda verilebilir.

Danazol: 17α-Etinil testosteron (etisteron)'un zayıf androjenik etkinlik gösteren bir türevidir. **Atipik bir androjenik** ilaçtır; güçlü **antigonadotropik** etkinlik gösterir. Ön hipofizden FSH ve LH salgılanmasını suprese eder. Ayrıca androjenlerin ve estrojenlerin hedef hücrelerdeki reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder; bu hormonların sentezini de azaltabilir. Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 4.5 saat kadardır.

Endometriozis ve memenin kistik hastalığında yüksek terapötik etkinlik gösterdiğinden bu iki durumda kullanılır. Birinci indikasyonda hastalığın ağırlığına göre günlük doz 200 mg ile 800 mg arasında değişir; ağız yolundan günde 2-4 kezde verilir. İkinci indikasyonda günlük doz, hastalığın ağırlığına ve alınan cevaba göre 100 mg ile 400 mg arasında değişir ve iki kezde verilir. Herediter anjiyoödemin ve erkeklerde jinekomastinin tedavisinde de kullanılır.

Danazol, **idiyopatik otoimmun trombositopenik purpura**yı düzeltir. Bunun nedeni, makrofajlarda ve kandaki monositlerde trombositleri bağlayan antitrombositik antikor (IgG) reseptörlerinin sentezini azaltmasıdır. Adı geçen spesifik antikorlar ile kaplı trombositleri makrofajlar ve monositler yutarak tahrip ederler. Bu ilaç myeloid ana hücrelerin bozukluğuna bağlı heterojen bir kan hastalığı olan **myelodisplazi**'nin tedavisinde de kullanılır. Ayrıca faktör VIII ve faktör IX düzeyini yükselttiğinden **klasik hemofili ve Christmas hastalığı**nın tedavisinde ağızdan erişkinlerde günde 600 mg dozunda kullanılır.

Yan tesirleri diğer androjenlerinkilere benzer. Sarılık yapabilir; karaciğer fonksiyon testlerini bozabilir. Gebelerde kullanılmamalıdır.

Jestrinon: Farmakolojik etkileri yönünden danazola yakından benzer. Endometrioz tedavisinde kullanılır. Menstrüel siklusun ilk gününden başlayarak haftada iki gün (haftanın aynı günleri) ağızdan 2.5 mg veriliyor. Genellikle 6 aylık uygulama yapılır. Androjenik nitelikte yan tesirler yapar.

ANDROJENLERİN KULLANILIŞI

Androjenik ilaçlar aşağıdaki indikasyonlarda kullanılır.

Erkeklerdeki hipogonadizm ve hipopitüvitarizm: Androjenlerin en önemli indikasyonlarıdır. Hipogonadizm (primer gonadal yetmezlik), **puberteden önce** oluşmuşsa, androjen tedavisi normal kimsedeki puberte yaşına (15-17 yaş) kadar tehir edilir. Hipofizde bozukluk yoksa bu sırada büyüme normaldır, hatta aşırı derecededir; fakat doğal olarak puberte oluşmaz. Bu durumda genellikle 4-6 ay süre ile, uzun etkili testosteron esterleri i.m. uygulanarak tedavi yapılır. Sonra tedavi süresine eşit bir interval boyunca ilaç verilmez; bu sırada tedaviden alınan sonuç değerlendirilir. İlk kür olumlu bulunmuşsa ikinci bir kür yapılır. Testisler tamamiyle harap olmuşsa 2-3 yıl süren bir tedavi uygulanır. **Prepubertal hipogonadizm** olgularında yukarıda belirtilen programa göre, testosteronun yüksek dozda (testosteron sipiyonat veya enantat 1-2 haftada bir 200 mg) kullanılması gerekir; buna rağmen seksüel bakımdan tam bir olgunlaşma meydana gelmeyebilir. Ancak, ilk kür esnasında dozun ilk aylarda ufak tutulması ve giderek artırılması, kısa zamanda epifiz plaklarının kapanmasını ve büyümenin durmasını önleme bakımından gereklidir. Puberte gerçekleştirildikten sonra, doz azaltılarak kronik idame tedavisi uygulanır.

Puberteden sonra gelişen hipogonadizm halinde seks organlarının küçülmesini ve diğer sekonder seks karakteristiklerinin kaybolmasını önlemek için kullanılırlar. Bu durumda nisbeten ufak dozda testosteron ile devamlı tedavi yapılır; bu amaca en uygun olan bir yaklaşım ağız yolundan fluoksimesteron verilmesidir.

Hipopitüvitarizme bağlı (sekonder) hipogonadizm halinde tedaviye kortikosteroidler ve tiroid hormonu da ilave edilir. Çocuklarda androjen tedavisi için puberte yaşı beklenir. Erkek çocuklarda androjenler başlangıçta ufak dozda uygulanır. Kızlarda androjenlerle birlikte estrojen ilaçlar da verilir. Sadece gonadotropin eksikliği gösteren olgularda androjenler yerine gonadotropinler veya klomifen ile de tedavi yapılabilir.

Bünyesel (konstitüsyonel) büyüme ve puberte gecikmesi: Hipogonadizm veya benzeri bir neden olmadığı halde büyümenin ve pubertenin gecikmesi durumudur. Normal çocukların yaklaşık % 2.5'unda olur ve genellikle ailesel bir özelliktir. Hipogonadizmde boy genellikle normal olduğu halde, bu durumda boy kısadır ve kemik yaşı kronolojik yaşın birkaç yıl gerisinde kalmıştır; bu

son özellik, sözkonusu durumu, belirtilen iki yaş türünün fark göstermediği **genetik kısa boyluluk**tan ayırt etmeye yarar. Bu çocuklarda tedavi edilmeseler bile puberte ve hızlı büyüme, genellikle 18 yaşından önce başlar; fakat ailenin endişesi ve baskısı tedavi yapılmasını gerekli kılar. Tedaviye başlama için, hastanın kemik yaşına göre 12 yaşı geçmiş olması ve kemik yaşının kronolojik yaşın en az iki yıl gerisinde kalması esas alınır. Altı ay ara ile 2 kez ve her biri 3–6 ay süren oral veya parenteral androjenik veya anabolik steroid ilaç uygulaması yapılır; bazı olgularda bir kezlik uygulama yeterli olur. İlacın dozunun erken epifiz kapanmasına yol açacak kadar fazla olmaması gerekir. Hızlı büyümenin başlamış olması tedavinin amacına vardığını gösterir; idame için ilaca gerek yoktur. Bu ilaçlar kızlarda da etkilidirler; fakat bunlarda virilizasyon yapma sakıncaları nedeniyle androjenlerle tedaviden mümkün olduğu kadar kaçınılır ve dozlar erkek çocuklardakinden daha küçük tutulur.

Büyüme hormonu eksikliği: Puberte öncesi dönemde büyüme hormonu eksikliği nedeniyle büyümesi yavaş olan çocuklarda büyüme hormonu tedavisi ile alınan sonuçlar yeterli olmazsa puberte yaşına gelindiğinde bu hormonla birlikte androjenik veya anabolik steroid kullanılır. Bu iki türdeki ilaç, lineer büyüme üzerinde sinerjistik etkileşme gösterirler.

Erkek "klimakteryumu": Erkeklerde ileri yaşta libido ve seksüel güçte azalma gelişebilir. Fakat kadınlarda görülene benzer bir klimakteryum olmaz. Seksüel etkinlikteki azalmanın testisin endokrin fonksiyonundaki azalmadan ziyade, sinir dokusunun yıkımına bağlı olması muhtemeldir. Bu durumda androjen tedavisi gereksizdir.

Erkeklerde orşiektomi veya cerrahi travma sonucu plazma testosteron düzeyinin ani olarak azalması halinde, klimakterik kadınlarda görülen sıcak basması (flushing) meydana gelebilir; bu durum androjenik ilaçlarla yerine koyma yapılarak tedavi edilebilir.

Erkekte ereksiyon yetmezliği (disfonksiyonu): Seksüel dürtü ile ereksiyonun olamaması veya yeterince gerçekleşememesi erkeklerde yaşlanma ile artar. 65 yaşındakilerde, 40 yaşındakilere kıyasla 10 kezden fazla bir oranda meydana geldiği bildirilmiştir. Nedeni tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber, organik nedene bağlı olgularda, diabete bağlı otonomik nöropati ve kavernöz cisimlerde irreversibl dejeneratif vasküler hastalık başta gelen nedenlerdir. Olguların önemli bir bölümünde **psikojenik erektil yetmezlik** rol oynar. Diabet-dışı endokrin bozukluğa bağlı olgu oranı % 5'ten az olarak bildirilmiştir; bunlarda androjen eksikliği ve hiperprolaktinemi başta gelen nedenlerdir. Androjen eksikliğinde androjen replasman tedavisi yapılır; hiperprolaktinemiye bağlı olguların ilaçla tedavisinde bromokriptin ve benzeri dopaminerjik agonistler kullanılır. Psikojenik kaynaklı olgularda psikoterapi yapılır.

Söz konusu indikasyonda halen ağızdan **sildenafil** ile tedavi en tercih edilen yaklaşımdır. Sildenafil ve onun çıkmasından önce revaçta olan intrakavernozal veya intrauretral vazodilatör ilaç uygulanmasına 39. Konuda değinilmiştir. Aynı amaçla **sublingual apomorfin** de kullanılabilir (bak. 98. Konu).

Ejakülasyon yetmezliğinde (anejakülasyon veya retrograd ejakülasyon dahil), diyabete bağlı otonomik nöropati dışında endokrin bozuklukların primer bir rolü yoktur; ancak ereksiyon yetmezliğine sekonder olan olgularda bu bozukluklar rol oynayabilirler. Post-transuretral prostatektomi, kolon cerrahisi ve retroperitoneal lenf düğümü diseksiyonu gibi cerrahi girişimlere bağlı olarak gelişebilir. Semptomatik tedavi için veya yardımlı fertilizasyon amacıyla sperm boşalması sağlamak için trisiklik antidepresanlar ve sempatomimetik ilaçlar kullanılabilir.

Jinekolojik indikasyonlar: Postmenopozal dönemdeki kadınlarda gelişen metrorajiyi önlemek için, estrojenlerle birlikte androjen tedavisi yapılabilir. Laktasyonu süprese etmek için doğumdan hemen sonra parenteral yoldan uzun etkili bir testosteron esteri preparatı ile birlikte estradiol verilebilir; fakat böyle bir tedavinin estrojen nedeniyle tromboembolizm insidensini artırma sakıncası vardır. Günümüzde bu amaçla **bromokriptin,** hormonal ilaçların yerini almıştır. Eskiden menstrüasyon bozukluklarına karşı androjenler antiestrojenik ilaç olarak kullanılmışlardır; fakat oral yoldan etkili sentetik projestinlerin çıkmasıyla bu indikasyonda artık androjenlere gerek kalmamıştır.

Anemi: Aplastik anemi, neoplastik hastalıklar sırasında oluşan anemiler ve çeşitli nedenlere bağlı refrakter anemilerde (sideroblastik anemi, myelofibrozise bağlı anemi ve kronik böbrek yetmezliğinde gelişen anemi gibi) yüksek dozda androjen veya anabolik steroidlerle tedavi yapılabilir. Terapötik etki androjenlerin böbrekte eritropoietin üretimini artırmasına bağlıdır. **Rekombinant eritropoietin** ile tedavi yukarıda belirtilen indikasyonlarda androjenlerin yerini almaktadır. Androjen tedavisinin alınan cevaba göre en az üç ay sürmesi gerekir. En başarılı sonuçlar kadın ve çocuklardaki aplastik anemilerde alınır. Üç aylık tedaviye cevap vermeyen olgularda ilaç kesilmelidir.

Osteoporoz: Anabolik etkileri ve Ca^{2+} retansiyonu yapmaları nedeniyle, androjenler osteoporoz tedavisinde kullanılabilir (bak. 80. Konu). Postmenopozal, kadınlarda aynı amaçla estrojenlerle birlikte uygulanabilirler; ancak, bu indikasyonda estrojenler kadar denenmemişlerdir. Yerleşmiş osteoporoz üzerindeki düzeltici etkileri pek belirgin değildir; fakat osteoporozu önleme bakımından yararlı olabilirler.

Herediter anjiyoödem: C1 (kompleman 1) inhibitörü olan bir α-globülinin eksikliğine bağlı ve öldürücü olabilen nadir bir hastalıktır. Adı geçen inhibitörün sentezini artırdıkları için androjenlerle tedavi edilir. Danazol, klasik androjenik ilaçlara göre daha etkili olduğu için ve androjenik yan tesirleri daha az olduğu için tercih edilir.

Androjenlerin Yan Tesirleri

Androjenlerin en önemli yan tesirleri, çocuk ve kadınlarda belirgin şekilde ortaya çıkan ve **maskülinizasyon veya virilizasyon** diye nitelendirilen aşağıdaki bir dizi yan tesirlerdir: ses kısıklığı, daha sonra ses kalınlaşması, yüzde ve vücudun diğer kısımlarında kıllanma, saç dökülmesi, yüzde akne oluşumu ve klitoris hipertrofisi. Bu değişiklikler, eskiden meme kanserinin tedavisinde yapıldığı gibi, yüksek dozda testosteron ve diğer androjenler verildiğinde belirginleşir. Tedavi uzun sürmüşse meydana gelen değişiklikler irreversibl nitelikte olur. Kadınlarda gonadotropin salgılanmasının inhibisyonu nedeniyle, menstrüasyon bozuklukları ve amenore oluşturabilirler.

Çocuklarda, maskülinizasyon belirtilerinden başka, epifiz plağının çabuk kapanması sonucu **büyümenin erkenden durması**na neden olabilirler; çocuk cüce kalabilir. Seksüel gelişme bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu nedenle hipogonadal erkek çocuklarda androjen tedavisine 13 yaştan önce başlanılması tavsiye edilmez. Gebe kadınlara androjen veya anabolik steroid verilmesi fötusta maskülinizasyon belirtilerine neden olabildiğinden, onlarda kullanılmaları kontrindikedir.

Testosteron ve diğer androjenler ile tedavinin başlangıcında sık bir şekilde **spontan ereksiyon** ve **priapizm oluşabilir;** bu durum hastayı rahatsız edebilir. Tedavinin başlangıcında daha sık görülür; sonra azalma gösterir. Androjenler ciltte yağ bezlerinin büyümesini ve salgılamasını stimüle ederek akne oluştururlar; bu etki erişkinlerde pek belirgin değildir. **Agresif davranışa** neden olurlar. Bu üç yan tesir doza yakından bağımlıdır. Doz artmasına paralel olarak insidens ve şiddetleri artar.

Su ve tuz tutulması, androjenlerin diğer bir önemli yan tesirini oluşturur. Bunun sonucu **ödem** ve vücut ağırlığında artma olur. Bu tür ağırlık artması, anabolik etkiye bağlı olandan ayırt edilmelidir. Ödem ve ağırlık artması kanser tedavisinde olduğu gibi yüksek dozda androjen verildiğinde belirgin derecededir. Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, böbrek bozukluğu ve karaciğer sirozu gibi ödem eğilimi bulunan durumlarda androjenlerin sözkonusu yan tesiri hastalık belirtilerini artırır. Bu yan tesirin tedavisi için diüretik ilaçlardan yararlanılabilir.

Kolestatik sarılık, 17α-metil grubu içeren androjenik ve anabolik ilaçları alanlarda ortaya çıkabilir (metiltestosteron, fluoksimesteron, oksimetolon, stanazolol, metandrostenolon gibi); fakat testosteron veya esterlerini alanlarda görülmez. Androjenik etkisi olmayan 17α-metil'li diğer steroidler de kolestatik sarılık yaparlar. Bu durumda, safra kanalikküllerinde ve karaciğer lobüllerinin santral kısmında safra stazı vardır; parenkima hücrelerinde zedelenme belirtileri bulunmaz. Kanda bilirubin düzeyi yanında serum alkalin fosfataz ve SGOT düzeyi de yükselir. BSP itrah hızı yavaşlar. Sarılığın ve karaciğerdeki bozukluğun derecesi, steroidin dozu ile orantılıdır. Sarılık ilaç kesilince geçer, irreversibl bozukluk bırakmaz. Kanda DDL kolesterolu düzeyini yükseltirler ve YDL kolesterolu düzeyini düşürürler (bak. s. 1304); uzun süre kullanıldıklarında, böylece ateroskleroz riskini artırırlar. Hipertansiyona eğilim yaratırlar.

17α-metil'li steroidler 3–4 hafta süre ile kullanılıp aynı süre kadar kesilmek suretiyle intermitent şekilde uygulanırlarsa sarılık yapma olasılığı azalır. Bu ilaçlar karaciğer hastalığı olduğu bilinen kimselerde kullanılmamalıdır.

Yüksek dozda ve uzun süre 17α-metil'li androjenik veya anabolik steroidlerle tedavi edilen hastalarda nadir de olsa selim **karaciğer tümörü ve karaciğer kanseri** veya karaciğer içine **kanama** oluştuğu bildirilmiştir. Bu ilaçlarla karaciğer kanseri arasındaki ilişki kesinlikle gösterilmiş olmamakla beraber gereksiz yere yüksek dozda kullanılmalarından sakınmak gerekir.

Androjenik ve anabolik steroidler, yüksek dozda daha belirgin olmak üzere gonadotropin salgılanmasını azaltarak **spermatojenezi inhibe ederler;** azoospermi ve buna bağlı geçici kısırlık yapabilirler. Örneğin haftada veya iki haftada bir 200 mg i.m. testosteron enantat injeksiyonu deneklerin yaklaşık 2/3'ünde 1–6 ay içinde geçici azoospermi oluşturur. Ayrıca, androjenik etkinliği fazla olmayan anabolik stroidler, testosteron salgısını inhibe etmek suretiyle libido azalması ve impotens oluşturabilirler; testis atrofisine ve kısırlığa neden olabilirler. Yüksek dozda verilen testosteron vücutta kısmen estradiol ve diğer estrojenlere dönüşmesi nedeniyle jinekomasti yapabilir.

Kemik iliğinde eritropoietin yapımını artırdıkları için kanda **eritrositoza** neden olurlar. Karaciğerde SHGB, tiroksin-bağlayan globulin ve kortikosteroid bağlayan globülin üretimini azaltırlar; bunların plazma düzeyini düşürürler. Bu nedenle serum total T_4, T_3 ve kortizol konsantrasyonunu azaltabilirler; fakat bu hormonların serbest fraksiyonlarının düzeyi normal kalır.

Androjenler, kanın fibrinolitik etkinliğini ve bazen antitrombin III etkinliğini artırdıklarından hemodiyaliz

yapılan hastalarda sorun yaratabilirler. Oral antikoagülanların etkisini potansiyalize edebilirler. Sublingual tablet halinde kullanılan metiltestosteron ağızda tahriş sonucu stomatit oluşturabilir.

Kontrindikasyonları

Androjenler **prostat hipertrofisi** olan hastalarda prostatın daha da büyümesine ve uretra üzerindeki baskısının daha da artmasına neden olurlar. **Prostat kanserinin** gelişmesini hızlandırırlar ve gizli durumdaki kanserin alevlenmesine yol açarlar. Prostatla ilgili bu durumlarda androjenik steroidler verilmemelidir. Fötus üzerindeki virilizasyon yapıcı etkileri nedeniyle, yukarıda belirtildiği gibi, **gebe kadınlara** verilmemelidir. Prepubertal çocuklarda daha dikkatli bir şekilde kullanılmalıdırlar. Sıvı ve tuz tutulmasına neden olduklarından kalp yetmezliği eğilimi olanlarda, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, epilepsi ve migrenli hastalarda yakından izleme yapılarak kullanılmalıdırlar.

II. Anabolik Steroidler

Androjenik etkinliğine oranla anabolik etkinliği fazla olan ilaçlardır. Anabolik etkinliğin başlıca göstergeleri, protein sentezinin stimülasyonu, çizgili kas kitlesinin erkeğe özgü boyut ve güçte sürdürülmesi ve gelişme çağındaki insan veya besiye alınmış hayvanlarda uygulandığında somatik büyümenin hızlandırılmasıdır.

Anabolik steroidlerin anabolik/androjenik etkinlik oranları ilaçlar arasında farklılık gösterir. Bu ilaçların androjenik ve anabolik etkinliklerinin kantitatif şekilde karşılaştırılması, **kastre edilmiş erkek sıçanlarda** yapılır. Bunlarda androjenik etkinliğin göstergesi, vesicula seminalis'in veya ventral prostatın ağırlığının artmasıdır. Anabolik etkinliğin göstergesi ise musculus levator ani (MLA)'nın ağırlığının artmasıdır. MLA, erkek sıçanlarda gelişmiş olan sekse bağımlı bir kastır; hormonlara cevabı bakımından diğer çizgili kaslardan ayrılır. Söz konusu karşılaştırmada esas alınan **anabolik etkinlik indeksine** Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bak. 2. 258).

Bazı steroidlerin daha fazla anabolik etkinlik göstermesi, onların hedef hücredeki **metabolizması ile ilgili olabilir.** Bu durum nandrolon ile gösterilmiştir. Şöyle ki erkek jenital organlarındaki hedef hücrelerde bol miktarda bulunan 5α-redüktaz enzimi, bu maddeyi 5α-indirgenmiş (dihidro) türevine dönüştürür; bu metabolitin androjenik etkinliği nandrolonun kendisininkinden düşüktür. Bu nedenle adıgeçen ilaç belirgin androjenik etkinlik yapamaz. Çizgili kaslar gibi anabolik etkinlikle ilgili hedef organların hücrelerinde 5α-redüktaz pek bulunmaz ve nandrolon daha düşük etkinlik gösteren metabolitine dönüşmez. Bu enzim testosteronu, daha aktif olan 5α-indirgenmiş metaboliti olan dihidrotestosterona dönüştürür.

İlaçların anabolik etkinliklerinin **insanda kantitatif olarak karşılaştırılması** için deney hayvanında olduğu kadar tutarlı sonuç veren testler yoktur. Bu amaçla, kronik olarak kortikosteroid ilaç alan hastalardan yararlanılır; onlarda gelişen negatif azot dengesinin düzeltilmesi ve azot retansiyonu oluşması, anabolik etkinliğin bir göstergesi olarak değerlendirilir. Androjenik etkinliğin göstergesi ise, testis fonksiyonu yetersiz olan deneklerde, incelenen ilacın, ejakülatın hacim ve fruktoz konsantrasyonunu artırıcı etkinliğidir.

Anabolik etkinlik indeksinin yüksek olması, ilacın androjenik (virilizan) yan tesir oluşturma potansiyelinin zayıf olduğunu ve güçlü anabolik etki yaptığını gösterir. Böyle bir ilaç özellikle çocuklarda ve kadınlarda anabolik etki ve hatta androjenik etki oluşturmak gerektiğinde tercih edilir. Anabolik ilaçları erişkin erkeklerde kullanmak gerektiğinde virilizan yan tesirler önemli bir sorun oluşturmazlar. Erişkin sağlıklı (testosteron salgısı yeterli) erkeklerde, anabolik steroidlerin sözkonusu etkisi dolayısıyla oluşturmaları beklenen çizgili kas kitlesinin büyümesi ve kas gücünün artması belirgin derecede olmaz; fakat bu ilaçlar belirtilen özellikleri nedeniyle, kadın atletler tarafından fiziksel gücü ve atletik performansı artırmak için suistimal edilirler (bak. s. 1309). Ancak bu, amenore ve virilizasyon gibi istenmiyen tesirler pahasına yapılır.

Bazı anabolik maddeler besi çiftliklerinde hayvan yetiştiricileri tarafından hayvanların et verimini artırmak için kullanılırlar.

ANABOLİK STEROİD TÜRLERİ

Anabolik steroidler yapıca testosteron türevi ilaçlardır. Bu türevlerin başlıca 5 çeşidi ilaç olarak kullanılır: **(i) 19-Nortestosteron türevleri:** Bunlarda A ve B halkaları arasındaki köşede yerleşmiş olan metil grubu bulunmaz. **(ii) 17α-Alkil testosteron türevleri:** Bunlar yapılarının özelliği nedeniyle karaciğeri bozabilirler. **(iii) Dihidrotestosteron türevleri, (iv) Androstenedion türevleri. (v) Testosteron'un diğer türevleri.** Bu alt gruplardaki steroidlerin adları, dozları ve bazılarının anabolik etkinlik indeksleri Tablo 81.1'de gösterilmiştir.

Bu ilaçların çoğu tablet şeklinde ağızdan alınırlar. Bazılarının ester türevlerinin bitkisel yağdaki depo solüsyonları i.m. injeksiyon suretiyle uygulanırlar ve uzun süreli etki oluştururlar; etkinin süresi esterin türüne göre farklı olabilir (bak. 1302-03). Az sayıdaki bazı steroidlerin kendilerinin (esterleşmemiş ilacın) parenteral (i.m.) veriliş için hazırlanmış olan sulu süspansiyon veya yağlı solüsyon preparatları vardır; bunların etki süresi genellikle 1-2 gündür.

ANABOLİK STEROİDLERİN KULLANILIŞI

Anabolik steroidler aşağıdaki durumlarda, çoğu zaman **periyodik** olarak kullanılırlar; genellikle 3-12 hafta süren bir kürden sonra, bu süreye eşit bir interval bırakılarak yan tesirlerin minimum düzeyde kalması sağla-

TABLO 81.1
Anabolik steroidlerin dozları ve bazılarının deneysel anabolik etkinlik indeksleri

İlaç	Mutad dozu	Anabolik etkinlik indeksi
Nortestosteron türevleri		
Nandrolon (19-nortestosteron)		
- dekanoat	50-100 mg i.m. 2 haftada bir	2.5-4
- fenilpropiyonat	25-50 mg i.m. haftada bir	3-8
- heksafenilpropiyonat	50 mg i.m. 3-4 haftada bir	-
4- Hidroksinortestosteron	4-8 mg./gün, p.o.	4-19
Etinilestrenol	25 mg. i.m. 3-4 haftada bir	19
siklopentilpropiyonat		
17α-alkiltestosteron türevleri		
Metandrostenolon (metadienon)	3-5 mg./gün p.o.	3
Kalusteron	150-300 mg/gün p.o.	-
Dihidrotestosteron türevleri		
Metanolon		
- asetat	5mg./gün p.o	-
- enantat	100 mg. i.m. 2-3 haftada bir	-
Stanazolol	6 mg/gün p.o.	4
Oksimetolon	5-10 mg/gün p.o.	3
Oksandrolon	5-20 mg/gün p.o.	3-13
Δ_5- Androstenedion türevleri		
Metandriol	50-100 mg/gün p.o	2
Diğerleri		
Testolakton	100 mg. i.m. haftada üç kez 1000 mg/gün p.o.	-
Mejestrol asetat	750-800 mg/gün p.o.	-

nır. Bu ilaçlar çocuklarda veya kadınlarda, virilizasyon yapma potansiyellerinin androjenik ilaçlara göre daha düşük olması nedeniyle, androjenik etkinliği olan bir ilacı gerektiren indikasyonlarda da kullanılabilirler. Anabolik etkinlikleri için kullanıldıkları indikasyonların çoğunda, **kalori ve protein bakımından yeterli bir diyetle birlikte kullanılmaları** optimal bir terapötik etki yapabilmeleri için gereklidir; aksi takdirde yeterli derecede kas kitlesi gelişmesi sağlanamaz.

Kronik zayıflatıcı hastalığı olanlarda (maliny tümörler, inflamatuvar kalın barsak hastalığı ve kolajen vasküler hastalık gibi inflamatuvar hastalıklar, AİDS vb. gibi) **ve** ağır infeksiyon, cerrahi girişim, yanıklar, travma ve antineoplastik ilaç uygulanması gibi **zayıflatıcı durumların iyileşme (nekahat) döneminde bulunanlarda** protein sentezi azalmasını ve doku proteinlerinin kaybını düzeltmek için kullanılırlar. **Patolojik zayıflama** vücut kitle indeksinin [vücut ağırlığı, kg/(boy,m)^2] 20.5'in, bazı kaynaklara göre 18.0'in altına inmesi veya normal ağırlığın %10'dan fazla azalması olarak tanımlanır. Bu durumlarda anabolik steroidler, vücut ağırlığının artmasını, kas kitlesinin ve kas gücünün normale dönmesini veya normale yaklaşmasını hızlandırabilirler. Hastanın iştahını artırabilirler ve kendini iyi hissetmesini sağlayabilirler.

Azot ve kalsiyum retansiyonu yaptıklarından **osteoporoz tedavisinde** yararlı olabilirler. Kemik kırıklarında kemiğin kaynamasını hızlandırabilirler. Akut renal yetmezlikte protein katabolizmasını azaltmak için kısa süreli olarak kullanılabilirler.

Hipogonadizm'li çocuklarda başlangıçta androjen ilaç kürü yapıldıktan sonra tedavi anabolik steroidlerle sürdürülebilir. Bu durumda epifiz plağının kapanması riski azalır ve büyüme daha uzun bir süre devam edebilir. Myotonik distrofide de yararlı olabilirler.

Yüksek dozda **glukortikoidlerle yapılan uzun süreli tedavide** oluşan negatif azot ve kalsiyum dengesini ve bunlara bağlı kas erimesi, güçsüzlük ve osteoporozu düzeltmek için kullanılırlar; fakat uzun süreli terapötik değerleri tartışmalıdır.

Sporcular tarafından kötüye-kullanılma (suistimal): Anabolik steroidler kas kitlesini ("kas yapıcı-muscle builder" etki) ve gücünü, buna bağlı olarak vücudun cüssesini artırmaları nedeniyle ve davranış üzerindeki etkileriyle kişiyi daha agresif yapabilmeleri nedeniyle sporcular tarafından gerek antrenmanlar sırasında ve gerekse yarışmalardan önce, ekzersize dayanıcı ve fiziksel performansı artırmak için sürekli olarak kötüye kullanılabilirler (doping). Bu uygulama halterciler, güreşçiler ve Amerikan futbolu oyuncuları ile vücut yarışmasına hazırlananlar ("body builders") gibi kas gücünü sürdürmenin, cüssenin

veya agresifliğin özellikle önem kazandığı alanlardaki sporcularda diğer alanlardakilerden daha çok görülür. Anabolik olarak büyüme normonu da kullanılmaktadır. Bütün bu uygulamalar etik bakımdan ve yasal bakımdan onaylanmayan uygulamalardır. Sözkonusu amaç için sporcular anabolik steroidleri yüksek dozda kullanırlar ve onlarla birlikte hem kalori ve hem de proteinden zengin (günde 2-2.25 g/kg protein) diyet alırlar. Kadınlarda anabolik steroidler, daha fazla yan tesir pahasına da olsa öngörülen etkileri oluştururlar ve fiziksel performansı artırırlar. Erkek sporcularda ise vücutta zaten yeterli derecede var olan testosterona ilave olarak ne kadar fazla bir etki yaptıkları tartışmalıdır; ancak en azından plasebo etkisiyle morali ve sübjektif gücü yükseltebilirler. Kadınlarda uzun süre kullanılmaları amenore ve virilizasyona (ses kalınlaşması, akne, kıllanma vb. gibi) neden olur.Erkeklerde GnRH, gonadotropinler ve testosteronun salgılanmasını azaltırlar (hipogonadizm); spermatojenezi inhibe ederler ve testislerde atrofi yapabilirler; jinekomasti ve impotens yapabilirler. Erkekte ve kadında uzun sürede kalp-damar sistemi üzerinde yan tesirleri olup olmadığı belli değildir; ancak kan lipoproteinleri üzerindeki etkileri dikkate alınırsa, ateroskleroz gelişmesini hızlandırma, inme ve myokard infarktusu insidensini artırma potansiyelleri vardır. Hipertansiyon eğilimi yaratabilirler.

Sportif karşılaşmalardan önce sporcuların anabolik steroid ilaç alıp almadıkları, idrardaki metabolitlerini gösteren kimyasal incelemelerle ortaya konulabilir. Bu önlemlere karşı, sporcular sadece testosteron içeren preparatları kullanmak suretiyle doping yapabilirler. Dışardan testosteron alınıp alınmadığı, idrarda ya "testosteron/epitestosteron (testosteron prekürsörü)" oranını veya "testosteron/LH" oranını ölçmek suretiyle ortaya çıkarılabilir. İlk oranı düzeltmek için, doping yapanlar epitestosteron alarak gizleme yapabilirler. Sözkonusu kontrol nedeniyle sporcular sportif karşılaşma öncesinde bu ilaçları almasalar bile ondan önce antremanlar sırasında almış ve ilacı karşılaşmadan uygun bir süre önce kesmiş olabilirler. Jinekomastiyi önlemek için tamoksifen kullanabilirler.

Anabolik steroidler yarış hayvanlarında veya et verimini artırmak ve hızlandırmak için kasaplık hayvanlarda da suistimal edilebilirler.

Yan tesirleri: Zayıf da olsa androjenik etkinlik gösterdiklerinden testosteronunkilere benzer yan tesirler gösterirler.

İlaç etkileşmeleri ve laboratuvar testlerine etkileri: 17α-alkilli androjenler ve anabolik steroidler, kumarin ve indandion türevi oral antikoagülanları potansiyelize ederler ve kanama riskini artırırlar. Söz konusu ilaçları olan hastalarda bu steroidlerle tedaviye başlandığında veya tedavi kesildiğinde oral antikoagülan dozunun yeniden ayarlanması gerekir. Anabolik steroidler kan şekeri düzeyini azaltabilirler ve sulfonilürelerin metabolizmasını inhibe edebilirler. Bu nedenle oral antidiyabetiklerin dozunun azaltılması gerekebilir.

Androjenler TBG düzeyini düşürürler; bu nedenle total tiroid hormonu düzeyini azaltırlar, fakat serbest hormon düzeyini etkilemezler. Kanda fibrinolitik etkinliği artırırlar, hematokriti ve serum haptoglobülin düzeyini yükseltirler.

Diğer anabolik ilaçlar: Bunlar içinde en fazla denenmemiş olanı (özellikle AİDS hastalarındaki kaşeksiyi önleme bakımından), bir sentetik projestin olan **mejesterol asetat**'tır; ağızdan günde 750-800 mg verilir. Esrarın etkin maddesi Δ^9-THC'nin sentetik şekli olan **dronabinol** da AİDS hastalarında belirtilen amaçla kullanılmak üzere A.B.D.'de onaylanmıştır. Ağızdan günde 2 kez 2.5 mg verilir. Her iki ilaç da iştahı artırır; ancak mejestrol asetat AİDS'lilerde kilo almaya neden olduğu halde, dronabinol kilo kaybını yavaşlatır. Sentetik büyüme hormonu da kilo alma sağlar; ancak büyüme bozukluğunda kullanılan replasman dozunun üstündeki dozlarda kullanılması gerekir; bu çok pahalı, gereksiz bir uygulamadır. AİDS, tüberküloz ve benzeri kronik infeksiyonlardaki zayıflamada rol oynadığı ileri sürülen bir sitokin olan tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) sentezini inhibe eden ve serum TNF-α düzeyini düşüren **pentoksifilin** (ağızdan 400 mg günde 3 kez) ve gebelerde güçlü teratojen olan **talidomid** (ağızdan günde bir kez) kilo kaybını yavaşlatır veya kilo almaya neden olabilir.

III. Antiandrojenik İlaçlar

Testosteron ve diğer androjenik hormonların etkinliğinin azaltılması gereken durumlarda, antiandrojen etkisi olan ilaçlardan yararlanılabilir. Bunlar prostat kanserinin tedavisi, erkeklerde aşırı seksüel dürtünün azaltılması, testosteron tedavisine bağlı yan tesirlerin veya aşırı derecede androjen hormon salgılanmasına bağlı belirtilerin (örneğin kadınlarda oluşan virilizm ve hirsutizmin) düzeltilmesi gibi amaçlarla kullanılabilirler. Aşağıda yazılı ilk 3 ilaç yüksek fiyatlıdır.

Siproteron asetat: Bir steroid olan siproteron hedef organlarda testosteron reseptörlerini kompetitif bir şekilde bloke etmek suretiyle antiandrojenik etki yapar. Gerçekte parsiyel agonisttir; zayıf androjenik etkinlik de gösterir. Ayrıca glukokortikoid etkinliği de vardır. Bu ilacın asetat türevinin, belirgin projesteron benzeri etkinliği de vardır; o nedenle, ayrıca ön hipofizden LH ve FSH salgılanmasını inhibe etmek suretiyle de antiandrojenik etki yapar. Siproteron asetat'ın antiandrojenik etki gücü, ana bileşiğe göre yaklaşık üç kez daha fazladır. Libidoyu ve spermatojenezi azaltır.

Sapık seksüel dürtüsü **(parafilia)** nedeniyle kadınlara ve çocuklara tecavüzden sabıkalı suçluların tedavisi için siproteron asetat günde 100-200 mg dozunda ağızdan verilerek kullanılmış, seksüel dürtüyü ve gücü 10-14 gün içinde hemen hemen tamamiyle ortadan kaldırdığı bulunmuştur. Bu indikasyonda psikoterapi ve behevyoral terapi ile birlikte uygulanmalıdır. Siproteron asetat, kadınlarda nisbi testosteron üstünlüğüne bağlı olarak gelişen **akne**nin, oral antibiyotik tedavisine cevap vermeyen refrakter ve ağır olgularında bir estrojenle birlikte kullanılır. Estrojen, antiandrojenik etkinliği nedeniyle siproteron

asetat'ın aynı yöndeki daha güçlü olan etkinliği artırır. Antiandrojenik etkinliği nedeniyle, ciltteki yağ bezlerinin akne oluşmasına yol açan aşırı sebum salgısını azaltır. Siproteron asetatın projesteron-benzeri etkisi nedeniyle, estrojenle kombinasyonu kontraseptif etkinlik de gösterir. Siproteron asetat, erkek fötüs üzerinde feminizasyon yapma potansiyeli nedeniyle teratojenik sayıldığından, bu ilacı kullanan kadınlarda gebelik olasılığının ortadan kaldırılmış olması önemlidir. Siproteron asetat ve etinil estradiol içeren bir müstahzar (Diane), sözkonusu dermatolojik indikasyon için Türkiye'dahil bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Bu kombinasyon aknell erkeklerde kullanılmaz. Siproteron **hirsutizm'in tedavisi**nde de kullanılır.

Siproteron'un erkek farelere verildiğinde testis ve diğer jenital organlarda atrofi oluşturduğu ve ön hipofizden gonadotropin salgılanmasını artırdığı bulunmuştur. Siproteron uygulanan erkek hastalarda gonadotropin salgılanmasının artması nedeniyle, postmenopozal kadınlardakine benzeyen sıcak basması (flushing) nöbetleri gelişir. Yüksek fiyatlı bir ilaçtır.

Flutamid: Steroid-olmayan tam bir testosteron reseptör blokörüdür; ayrıca hedef hücreye testosteron uptake'ini önleyebilir. Siproteron asetattan kitlesine göre iki kez daha güçlüdür. Hidroksilli metaboliti (hidroksi-flutamid) ana bileşiğe göre daha fazla etkinlik gösterir. Ağız yolundan günde üç kez 250-500 mg verilir. Başlıca kullanılış yeri **prostat kanseri**dir. Bu hastalıkta daha önce tedavi görmemiş ilerlemiş olgularda ilk ilaç olarak kullanılabileceği gibi, klasik hormonal tedaviye (estrojen + orkiektomi) refrakter olgularda da kullanılır. Hormonal tedaviye refrakter olgularda kemoterapötikler kadar etkili bulunmuştur. Ayrıca prostat kanserlilerin GnRH analogları ile tedavisinin başlangıcında aşırı testosteron salıverilmesine bağlı olarak meydana gelen **alevlenmenin ("flare") önlenmesi için,** bu ilaçlarla birlikte kullanılır. Selim prostat hipertrofisi olgularında prostatı küçültür; rezidüel idrar hacmini azaltır; bu indikasyonda halen denenmektedir.

En sık görülen akut yan tesiri bulantı ve kusmadır. Diyare, halsizlik, kaşıntı, iştah artması, uykusuzluk yapabilir; karaciğer zedelenmesi yapma potansiyeli vardır. Libidoyu azaltır. Hastaların yarıya yakınında jinekomasti ve memelerde duyarlık yapar; galaktöre gelişebilir. Genellikle reversibl olan karaciğer bozukluğu yapabilir; buna bağlı olarak serum transaminazları ve bilirubin düzeyleri yükselebilir.

Bikalutamid: Non-steroidal nitelikte bir testosteron reseptör antagonistidir. Rasemik şekildedir ve etkin steroizomeri R şeklidir; bu izomerin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 7 gündür. Bikalutamid karaciğerde oksidlemek ve glükuronatlanmak suretiyle metabolize edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda (%96) bağlanır; varfarinin bağlanmasını azalttığı için birlikte alınırsa onun etkinliğini artırabilir. Ağızdan günde bir kez 50 mg dozunda verilerek, **ilerlemiş prostat kanseri**nin tedavisinde, orşiektomi veya farmakolojik kastrasyon (GnRH analogları) ile birlikte kullanılır. Türkiye dışında, metastazsız lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri tedavisinde günde 150 mg'lık tek dozu için indikasyon almıştır. Bu kullanılış geniş klinik denemelerle desteklenmiştir. Yan tesirleri flutamidinkine benzer; onun gibi karaciğerde zedelenme yapma potansiyeli vardır; serum transminazları izlenmelidir. Jinekomasti ve sıcak basması yapar.

Finasterid: 5α-Redüktaz enziminin prostat ve diğer erkek jenital kanal yapılarında egemen formu olan **tip 2 şeklini** selektif olarak kompetitif bir biçimde inhibe eden bir azotlu steroiddir. Enzimin saçlı deri dahil ciltte egemen olan tip 1 şeklini o kadar inhibe etmez.

Ağız yolundan verildiğinde mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Karaciğerde enzimatik yoldan elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 6-8 saat kadardır; ancak biyolojik yarılanma ömrü daha uzundur ve kesildikten sonra etkisi 2 haftaya kadar devam eder. Jenital kanalla ilişkili yapılarda testosteronun dihidrotestosterona (DHT'ye) dönüşümünü azalttığı için DHT'nin prostattaki düzeyini yaklaşık % 90 ve serumdaki düzeyini % 63-78 oranında düşürür. Serum LH konsantrasyonunu biraz (% 15 kadar) artırır. Prostat dokusunda aktif hormon şekli DHT olduğundan, orada testosteron konsantrasyonunu yaklaşık 7 kez artırmasına karşın tonik androjenik hormon etkinliğini azaltır.

Selim prostat hipertrofisinin palyatif tedavisinde kullanılır. Bu olgularda büyümüş prostat kitlesini % 20'ye yakın bir oranda azalttığı bildirilmiştir. İdrar akım hızında benzer oranda bir artma yapar. Semptom indeksini (skorunu) düşürür. Sperma sıvısı hacmini azaltır; fertiliteye dokunmadığı gözükmektedir. Günde bir kez 5 mg dozunda ağızdan kullanılır. Özellikle **prostattaki büyümenin orta ve ileri derecede olduğu olgularda** etkilidir. Bu ilacın etkisinin düşük olduğu olgularda prazosin ve benzeri α-adrenerjik reseptör blokörleri, semptomları azaltma bakımından etkili olabilirler. İki tür ilacın birlikte verilmesi terapötik etkinlikte genellikle daha fazla bir artma yapmaz. Hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi ve aknedeki olası terapötik etkinliği varsa da yan tesirleri bu indikasyonlardaki yararını gölgeler. Kullanan erkeklerin yaklaşık % 5 kadarında libidoyu azalttığı ve impotens yaptığı bildirilmiştir. Bu yan tesirlerin göreceli azlığı libido ve seksüel performansta DHT'den çok, testosteronun rol oynaması ile açıklanmaktadır. Serum lipidleri ve kemik dansitesi üzerinde bozucu bir etkisi gözlenmemiştir. Gebe sıçanlarda verildiğinde erkek fetusta penis ve jenital kanalın gelişmesini bozduğu görülmüştür.

Diğer antiandrojenik steroidler: Estrojenler ve projesteron gibi dişi seks hormonları, gonadotropinlerin sal-

gılanmasını inhibe etmek suretiyle erkeklerde antiandrojen etki oluştururlar. Bu etkilerinin belirgin olması nedeniyle **etinil estradiol, medroksiprojesteron asetat ve mejestrol asetat** antiandrojenik ilaç olarak kullanılabilir. İlk ilaç SHBG düzeyini artırdığı için serumda total testosteron düzeyini artırır, fakat serbest hormon düzeyini düşürür; ikinci ve üçüncü ilaç serum testosteron düzeyini ileri derecede azaltır. Medroksiprojesteron asetat ağız yolundan alınan günlük dozlarda veya depo preparatını üç ayda bir i.m. injekte etmek suretiyle kullanılır. **Medrojesteron,** testosteronun 5-dihidrotestosteron'a dönüşümünü inhibe ederek antiandrojenik etkinlik oluşturur. **Jestonoron kaproat** ise androjenlerin hedef hücreye girişini bloke ederek antiandrojenik etki yapan bir projestindir.

Birçok **non-steroidal antiandrojen** vardır. Bunlardan **ketokonazol,** testosteron sentez eden hücrelerde P 450 sitokrom enzim sistemini inhibe ederek testosteron sentezini azaltır. Günde 200 mg oral dozda hirsutizm tedavisinde kullanılmıştır. Hepatotoksiste riskini artırdığı için bu indikasyonda 12 haftadan fazla kullanılması tavsiye edilmez. Yüksek dozda, estradiol sentezini de inhibe eder. **Simetidin,** testosteron ve dihidrotestosteronun hedef hücrelerde reseptöre bağlanmasını engeller. **Spironolakton,** aldosteron reseptör blokörüdür; aynı zamanda testosteronun sentezini ve reseptöre bağlanmasını bloke eder. Bu ilaçları alanlarda impotens gelişebilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. ANDROJEN MÜSTAHZARLARI

1. Testosteron undekanoat müstahzarları:
- Virigen Kapsül (Organon): 40 mg'lık kapsül. 30 Kapsül/kutu.

2. Testosteron propiyonat müstahzarları:
- Neohombreol (Organon): 25 mg/1 ml'lik ampul. 4 Ampul/kutu.
- Testoviron (Schering): 50 mg/1 ml'lik ampul. 3 Ampul/kutu.

3. Testosteron enantat müstahzarları:
- Testisan Depo (İ.E): 250 mg/1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.
- Testoviron Depot 250 mg (Schering): 250 mg/1 ml'lık ampul. 1 Ampul/kutu

4. Testosteron ester karışımları:
- Sustanon 250 mg (Organon): 30 mg. t.propiyonat, 60 mg. t. fenilpropiyonat ve 40 mg t. izokaproat içeren 1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.

5. Mesterolon müstahzarları:
- Proviron Tablet (Schering): 10 mg'lık ve 25 mg'lık tabletler. 30 Tablet/kutu (10 mg'lık) ve 20 tablet/kutu (25 mg'lık).

6. Metiltestosteron müstahzarları:
- Hormobin Tablet (M. Şahin): 5 mg'lık tablet. 40 Tablet/kutu.
- Afro Tablet (Casel): 25 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

7. Danazol müstahzarları:
- Danasin (Koçak): 50, 100 ve 200 mg'lık tabletler. 10 Kapsül/kutu (üçü de).

II. ANDROJEN İÇEREN SEKS HORMONU KARIŞIMLARI

1. Testosteron ve estradiol kombine müstahzarları:
- Etandron prolongatum (Organon): 20 mg t. propiyonat, 40 mg. t.fenilpropiyonat, 40 mg t. izokaproat, 1 mg e. benzoat ve 4 mg e. fenilpropiyonat içeren 1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.

III. ANABOLİK STEROİD MÜSTAHZARLARI

1. Metanolon enantat müstahzarları:
- Primobolan Depot (Schering): 20 mg/1 ml'lik (pediatrik) ve 100 mg/1 ml'lik ampuller. 1 Ampul/kutu (ikisi de).

2. Etinilestrenol (El) müstahzarları:
- Orgabolin Tablet (Organon): 2 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu (üretilmiyor).

3. Nandrolon müstahzarları:

i) N. heksafenilpropiyonat içerenler:
- Anadur (Eczacıbaşı): 50 mg/2 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.

ii) N. fenilpropiyonat içerenler:
- Durabolin (Organon): 20 mg/1 ml'lik ampul. 2 Ampul/kutu (üretilmiyor).

iii) N. dekanoat içerenler:
- İebolan (İ.E): 10 mg'lik, 25 mg/1 ml'lik ve 50 mg/1 ml'lik ampuller (üretilmiyor).

4. Oksimetolon müstahzarları:
- Anapolon (A. İbrahim): 50 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

IV. ANTİANDROJEN MÜSTAHZARLARI

1. Siproteron asetat müstahzarları:
- Androcur Tablet (Schering): 50 mg'lık tablet. 50 Tablet/kutu.
- Androcur Depot Ampul (Schering): 300 mg/3 ml'lik yağlı solüsyon. 3 Ampul/kutu.

2. Flutamid müstahzarları:
- Eulexin (Er-Kim): 250 mg'lık tablet. 20 ve 100 Tablet/kutu (ithal).

3. Bikalutamid müstahzarları:
- Casodex (Astra-Zeneca): 50 mg'lık tablet. 28 Tablet/kutu.

4. Finasterid müstahzarları:
- Proscar (MSD): 5 mg'lık film kaplı tablet. 28 Tablet/kutu.

5. Siproteron asetat ve etinil estradiol kombine müstahzarları:
- Diane 35 (Schering): 2 mg s. asetat ve 35 µg etinil estradiol içeren drajе. 21 drajе/kutu.

82. Konu
ESTROJENLER, PROJESTİNLER ve ANTAGONİSTLERİ

Dişi Seks Homonlarının Vücuttaki Kaynakları (Biyosentez) • I. Estrojenler • Dağılım ve Metabolizma • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Etki mekanizması • Estrojenler ve projesteron arasındaki etkileşme • Estrojen İlaçlar • 1. Estradiol ve Diğer Doğal Estrojenler • 2. Sentetik Steroid Estrojenler • 3. Steroid-olmayan Sentetik Estrojenler • Kombine Estrojen ve Projestin Preparatları • Fitoestrojenler • Kullanılış • Hormon replasman tedavisi (HRT) • Yan Tesirleri • Kontrindikasyonları • II. Projestinler (Projestojenler) • Projesteronun Farmakokinetik Özellikleri • Projesteron ve Sentetik Projestinlerin Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Etki mekanizması • Projestin İlaç Türleri • 1. Projesteron ve Türevleri • 2. Testosteron Türevi Sentetik Projestinler • Kombine Estrojen ve Projestin Müstahzarları • Kullanılış • Yan Tesirleri • III. Antiestrojenik İlaçlar • Klomifen sitrat • VI. Selektif estrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler) • Tamoksifen sitrat • Raloksifen • Aromataz İnhibitörleri • V. Antiprojesteronlar • Mifepriston • Müstahzar Örnekleri •

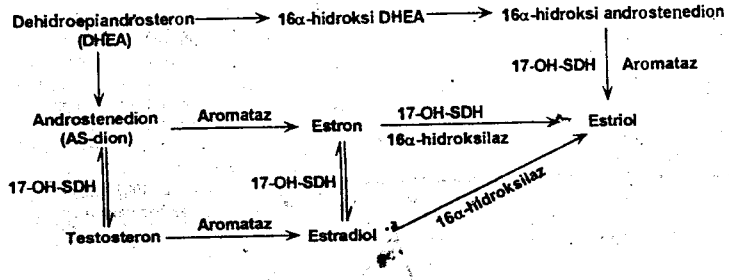
DİŞİ SEKS HORMONLARININ VÜCUTTAKİ KAYNAKLARI (BİYOSENTEZ)

Dişi seks hormonları estradiol ve türevleri ile projesteron'dur. Kadınlarda estrojenik etkinlikten sorumlu ana estrojen hormon estradiol (estradiol 17β)'dır. 18 karbonlu bir steroiddir ve A halkası aromatik (fenolik) niteliktedir; 3 numaralı karbonda bir -OH grubu ve 17 numaralı karbonda bir β-OH grubu içerir. Estradiol, gravimetrik etki gücü en yüksek olan doğal estrojendir. Vücutta kısmen **estron**'a dönüşür. Dönüşüm iki yönlüdür; bu nedenle estron aynı zamanda estadiol'un prekürsörüdür. Estron'un estrojenik etki gücü, kitlesine göre estradiol'unkinin yarısı kadardır. Bunlardan oluşan üçüncü estrojenik hormon olan estriol'un estrojenik etkinliği daha da zayıftır.

Projesteron menstrüel siklusun ilk yarısında folikülden az miktarda salgılanır, ovülasyondan sonra folikülün corpus luteum'a dönüşmesiyle salgılanması artar. Daha az miktarda olmak üzere steroid hormon sentezi yapılan diğer yerlerden (adrenal korteks ve testislerden) de salgılanır. Yirmi bir karbonlu bir steroiddir.

Dişi cinste estrojenlerin büyük kısmı, özel durumlar hariç, **overlerde Graaf folikülünde** sentez edilirler; sentez yeri, folikülün **granulosa hücreleri**'dir. Overlerdeki sentezde estrojenlerin prekürsörleri, theca hücrelerinde yapılıp granulosa hücrelerine sunulan androjenik maddelerdir. Şöyle ki **androstenedion** overlerde estrona ve kısmen de testosterona dönüştürülür. Testosteron ise dimetilasyon ve aromatizasyon sonucu estradiol'a çevrilir. Androjenik prekürsörlerden başlayan estradiol sentez yolağı Şekil 82,1'de gösterilmiştir.

Aşağıdaki yapılarda da **estrojen sentezi yapılır: (i) Plasenta:** Gebelik sırasında plasentanın sinsisyotrofoblast hücreleri çok yüksek miktarda estrojen ve projesteron sentez eder ve salgılar. Bu hücreler aromataz enziminden zengindir. Ancak plasenta sentezin ön basamaklarını oluşturmak için gereken enzim sistemine sahip değildir; bu nedenle estrojen sentezi için gereken estrojen prekürsörlerinin çoğunu fötusun adrenal korteksinden sağlar. Böylece gebelikte estrojen sentez eden bir **fötoplasental sistem** oluşur. Annenin idrarla çıkardığı **günlük estriol miktarının izlenmesi,** gebeliğin sonuna doğru fötusun sağlık durumunu izlemekte kullanılan bir yaklaşımdır. Plasentada projesteron, annenin kan dolaşımı içinde gelen prekürsör pregnenolon'dan sentez edilir. İleride belirtildiği gibi **projesteron** gebeliğin sürdürülmesi için gerekli hormondur. **(ii) Adrenal korteks:** Adrenal korteksinde dehidroepiandrosteron'un dehidrojenasyonu sonucu oluşan androstenedion kısmen estron'a ve o da estradiol'a dönüştürülür. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda veya overektomi yapılmış olanlarda varolan estrojenin az bir kısmı adrenal kortekste sentez edilen estrojenlerdir; büyük kısmı ise adrenallerden salgılanan androstenedion'un over-dışı yapılarda dönüşümünden oluşan estrojenlerdir. **(iii) Testisler:** Leydig hücreleri, testosteron yanında, testosteron'dan ve androstenedion'dan az miktarda oluşan estrojenleri de sal-



Şekil 82.1. Androjenik prekürsörlerden (DHEAS ve AS-dion'dan) estradiol sentezi yolağı (17-OH-SDH: 17-hidroksisteroid dehidrojenaz). Overdeki sentezde androjenik prekürsörlerin ana kaynağı theca hücrelerinden granüloza hücrelerine sızanlardır. Adrenal korteksten dolaşıma salgılanan aynı prekürsörler aromataz enzimini taşıyan diğer dokularda lokal estradiol sentezini sağlarlar.

gılarlar. **(iv) Diğer dokular:** Başta yağ dokusu olmak üzere çeşitli dokular (karaciğer, böbrek, akciğerler, cilt, beyin, çizgili kaslar vb.) kadınlarda büyük kısmı adrenal korteksinden kan dolaşımına dökülen androstenedion ve testosterondan estron ve estradiol sentez ederler.

Premenopozal dönemde vücutta oluşan estronun yaklaşık % 25'i over dışı kaynaktan, % 75'i ise overlerden gelir. Postmenopozal kadınlarda ise estrojenlerin ana kaynağı, yukarıda belirtildiği gibi, adrenal korteksinden salgılanan androstenedion'dan oluşan estrondur.

Yukarıda sayılan yerlerde androstenedion'dan estron veya testosteron'dan estradiol oluşumu **aromataz enzimi** tarafından katalize edilir ve steroid içindeki A halkası aromatik (üç çift-bağlı) duruma getirilir. **Aromataz enzimi,** over ve plasenta dışında, implante olmamış blastokistte, kadınlarda yağ dokusunun stroma hücrelerinde, erkeklerde Leydig ve Sertoli hücrelerinde ve hem erkeklerde hem de kadınlarda karaciğer, cilt, çizgili kaslar ve beynin çeşitli bölgelerinde bulunur.

Projesteron, esas olarak overlerden ve siklik bir şekilde salgılanır. Overlerin projesteron salgısı menstrüel siklusun ikinci yarısında (luteal dönemde) artar. Bu dönemde **corpus luteum**'un theca interna ve diğer hücreleri projesteron salgılarlar. Daha az miktarda olmak üzere testisler ve adrenal korteksinden de salgılanır. Bu sayılan üç yerde projesteron, kolesterolden oluşan pregnenolon'dan sentez edilir. Sentez edilen projesteronun bir kısmı salgılanır, kalan kısmı hücrelerde yerine göre estrojenlere, testosterona veya kortikosteroidlere dönüştürülür. Projesteron bu sayılan hormonların hepsinin prekürsörüdür (bak. 76. Konu Şekil 76.6). Gebelerde 7. haftadan itibaren **plasenta tarafından** giderek artan bir hızda projesteron salgılanır. Gebeliğin son üç ayında plasentadan bir günde salgılanan projesteron miktarı 200-300 mg'a çıkar. Bu miktar menstrüel siklusun luteal döneminde overlerden salgılanan miktara (günde yaklaşık 24 mg) göre oldukça yüksektir. Siklusun foliküler döneminde overlerden çok az (günde 1.5 mg) salgılanır. Gebeliğin ilk üç ayından sonra insanda overlerin veya corpus luteum'un çıkarılması gebeliğin sürdürülmesini etkilemez; bu yapılar daha önce çıkarıldığında ise projesteron eksikliği nedeniyle düşük olur. Özellikle gebeliğin ilk 8 hafta boyunca sürdürülmesi için projesteron gereklidir.

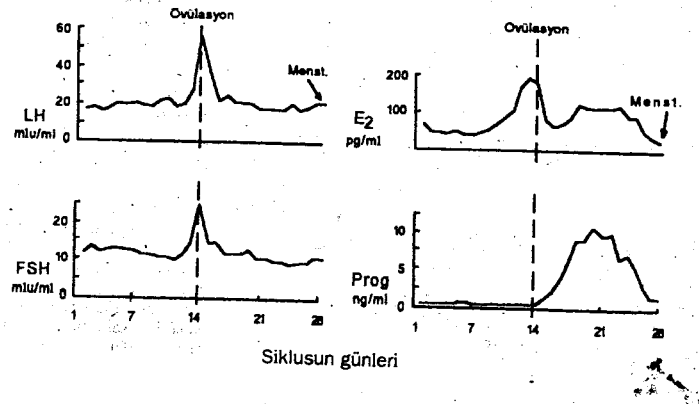
Overlerde estradiol ve projesteron salgılanması, ön hipofizden periyodik olarak salgılanan gonadotropinler (FSH ve LH) tarafından düzenlenir. Gonadotropinlerin sentezi ve salgılanması, pulsatil nitelikte (bak. 84. Konu) kısa süreli bir siklus gösterir. Ancak, gonadotropin puls'larının frekans ve amplitüdü sabit değildir ve normalde 28 günlük bir uzun siklusa uyan düzenli değişiklik gösterir. Buna uyarak overlerden estrodial ve projesteron salgılanması da normalde 28 günlük (menstrüel) bir siklus gösterir. Böylece endometriyumda menstrüel siklusu belirleyen siklik değişiklikler meydana gelir.

Overlerden az miktarda testosteron da salgılanır. Kadında testosteronun yaklaşık 1/3'ü over kaynaklıdır. Kalan kısmı adrenal korteksinden salgılanır veya androstenedion'un over ve korteks dışındaki dokularda testosterona dönüşmesinden oluşur.

Menstrüel siklus, itibari olarak menstrüel kanamanın birinci gününden başlar. Bu kanama aslında bir önceki siklusun son bölümüdür. Siklusun ilk iki haftası, bir **Graaf folikülü**nün geliştiği **foliküler dönemdir.** Bu dönem, gelişen folikülün yırtılıp içindeki ovumun periton boşluğuna atıldığı **ovülasyon** olayı ile son bulur. Yırtılan folikülün hücreleri luteinlenerek, folikül **corpus luteum**a dönüşür; bu döneme **luteal dönem** adı verilir.

Döllenme olmadıysa korpus luteumun sürdürülmesi mümkün olmaz ve overlerden estradiol ve projesteron salgılanması durur; böylece bu iki hormonun plazma düzeyinin hızlı düşmesi endometriyumun bozulmasına, menstrüel kanamaya ve uterus boşluğu çeperinden kopan endometriyum parçalarının menstrüel kan içinde vajinadan atılmasına yol açar.

Menstrüel siklus ve onu belirleyen yukarıdaki endokrin değişmeler ve endometriyum değişiklikleri, pubertede overlerin olgunlaşması ile başlar ve menopoza kadar devam eder.



Şekil 82.2 Menstrüel siklus boyunca estradiol (E_2), projesteron (Prog) ve hipofizer gonadotropinlerin plazmadaki düzeylerinin siklik değişiminin şematik olarak gösterilmesi (Thorneycroft ve diğ., 1971'den yararlanılarak hazırlanmıştır).

Menopoz, overde foliküllerin işlevinin kaybolması sonucu menstrüasyonun geri dönmemek üzere durmasıdır. Son menstrüasyonu izleyen 12 aylık bir amenore süresinden sonra, **menopoz-sonrası (postmenopozal) dönem**in başladığı kabul edilir. Ortalama menopoz yaşı ülkeye ve etnik gruplara göre değişmek üzere yaklaşık 48 yaştan 51 yaşa kadar değişir. **Menopoz-öncesi dönem**den menopoza birden geçilmez. Menopozdan önce **perimenopoz dönemi** ayırt edilir; bu, genellikle son menopozdan önceki 2-8 yıllık süreyi kapsar. Perimenopozun başlangıç evresinde (erken perimenopoz evresi) overde folikül işlevini, bu arada ovülasyonu yürüten nörohormonal sistemlerin düzeninde bozulma olur, fakat bu bozukluk menstrüel siklusun düzenine açıkça yansımaz. Orta ve geç evrelerde ise menstrüel siklusta düzensizlik gelişir; kısa sikluslar ve uzun sikluslar karışık bir sıraya göre ortaya çıkar. Plazma FSH düzeyi bazı sikluslar sırasında postmenopozal düzeyine yükselir; diğer sikluslarda normale döner. Estrojen, LH ve GnRH düzeyi de yükselebilir. Postmenopozal dönemin olagan belirtileri olan **sıcak basması** ("hot flash"), **kızarma** (flush) ve **terleme** ile **lipidemideki bozulma** perimenopozda ortaya çıkmaya başlar.

Postmenopozal dönemdeki kadınlarda veya premenopozal dönemde bilateral overektomi yapılanlarda, estrojenlerin hipotalamohipofizer eksen üzerindeki inhibitör baskısı ortadan kalkınca GnRH, LH ve FSH aşırı salgılanır. Bu durumda estrojenlerle **hormon yerine koyma (replasman) tedavisine** (HRT) başlandığında, LH düzeyi düşer ve normale inebilir. FSH salgılanmasının kontrolunda estrojenlerin, over kaynaklı inhibin yanında ancak kısmi bir katkısının olması nedeniyle HRT, FSH düzeyinde daha az bir azalma yapar. Bu durumda plazma veya kan FSH düzeyindeki düşme, HRT'nin etkinliğinin ve dozunun yeterliliğinin iyi bir ölçütü değildir; bu değerlendirme için LH düzeyindeki değişmeler yol gösterici olur.

I. Estrojenler

Doğal estrojenlerin başlıcaları yukarıda belirtildiği gibi **estradiol, estron** ve **estriol**dur. Bunlardan kadınlarda en fazla sentez edileni ve vücutta estrojenik etkinlikten en fazla sorumlu olan estradiol'dur. Bu bileşikler estran veya diğer adıyla 19-norandrostan diye bilinen 18 karbonlu bir iskelete sahiptirler.

Estrojenler diğer steroid hormonlara oranla çok daha etkin bileşiklerdir; ufak miktarları ile etki oluştururlar. Bir günde sentez edilen ve salgılanan estradiol miktarı 0.5 mg'den azdır; diğer steroid hormonların günlük salgılanan miktarları ise çok daha yüksektir. Şöyle ki estradiolun günlük salgılanan miktarı, salgılanma hızının en yüksek olduğu siklus ortası dönemde günde 25-100 μg ve luteal dönemdeki maksimum değeri günde 10-80 μg'dır.

Salgılanmanın siklik özellik göstermesi nedeniyle, plazmadaki estradiol konsantrasyonu da buna uygun olarak değişir. Menstrüel siklusun ilk günlerinde plazma estradiol düzeyi 6 ng/dl kadardır.* Ovülasyondan önceki yükselme sırasında bu değer 33-70 ng/dl'ye ulaşır. Estron salgılanması genel olarak estradiolunkine yakın bir hızda olur. Plazmada estronun taban düzeyi estradiolunkine yakındır. Bu konunun başlangıcında belirtildiği gibi, gebe kadınlarda plasenta ve fötal adrenallerin de senteze katılmasıyla estrojen salgılanması çok artar.

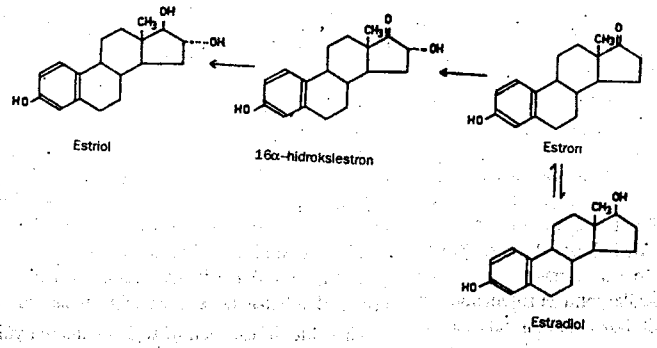
Erkeklerde estrojen düzeyi, kadınlarda yükselmeler dışında kalan zamanlardaki taban düzeye yaklaşık olarak eşittir.

Dağılım ve metabolizma : Estrojen hormonlar, plazmada albümin'e ve seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) adı verilen bir beta-globüline büyük ölçüde bağlanırlar. Estradiolun yaklaşık % 70'ten fazlası bağlı durumdadır. SHBG karaciğerde yapılır ve sentezi estrojenler tarafından artırılır; artma sentez yapan enzimlerin indüksiyonu sonucu meydana gelir. SHBG erkeklerde testosteronu da bağlar ve testosterona karşı afinitesi estradiola göre daha fazladır; bu nedenle SHBG'ye testosteron-bağlayan globulin (TBG) adı da verilir. Estrojenler SHBG'ye yüksek afiniteli bir şekilde bağlandıkları halde, albumin'e gevşek bir şekilde bağlanırlar. Ancak albumin, SHBG'ye göre çok daha yüksek kapasiteli bir bağlanma yeridir.

Estradiol ve estron karaciğer hücrelerinde iki yönlü bir reaksiyonla birbirlerine dönüştürülürler (**interkonversiyon**). Estradiol'un estrona dönüşümünü yapan enzim 17β-hidroksisteroid dehidrojenaz enzimidir. Estron ve estradiolun karaciğer ve diğer bazı dokularda oluşan ilk ve en önemli metaboliti estrioldur; bu dönüşüm 16α-hidroksilaz enzimi ile, 16α-hidroksi estron üzerinden olur. Estradiol ve estronun estriol'a dönüşümü bunların estrojenik etkinliğini önemli ölçüde azaltır. Estriol'un parsiyel agonist etkisi vardır. Güçlü estrojenik etkinlik gösteren estradiol ile birlikte verildiğinde, estrojenlere duyarlı bazı yapılardaki estrojen reseptörleri estriol tarafından bloke edildiğinden estradiol'un etkinliği azalır. O halde estriol anti-estrojenik etkinlik de gösterebilir. Vajina ve servikste estriol, estradiolun etkisini önlemez.

Estradiol, estron ve bunlardan oluşan estriol, karaciğerde sülfürik asid ve glüküronik asidle konjüge edilerek inaktif duruma getirilirler. Bu konjügatların bir kısmı safra içinde itrah edilir; fakat safra içinde ince barsağa gelen konjügatlar **enterohepatik sikluse** girerler. Konjügat-

* ng, nanogramın simgesidir. Bir nanogram, mikrogramın (μg) binde biridir.



Şekil 82.2. Vücutta estron'un estradiol'a ve estriol'a dönüşümü.

ların kalan kısmı böbreklerden idrar içinde atılır. İdrarla bir günde atılan total estrojen miktarı siklus sırasında 20 ile 80 μg arasında değişir. İdrar içinde mevcut estriol/(estradiol+estron) oranı, aşağı yukarı 1'dir. Gebelik sırasında fötoplasental kompleks fazla miktarda estriol sentez ettiğinden bu oran gebe idrarında yükselir.

Kadınlarda plazmada estrojenlerle birlikte **androjenler de** bulunur; androjen metabolitlerinin de büyük kısmı idrarla atılır. Kadınlarda, dolaşan kandaki androjenlerin başlıcaları şunlardır: (i) adrenal korteks kaynaklı dehidroepiandrosteron, (ii) hem overden ve hem de adrenal korteksten salgılanan ve ayrıca bu bezler dışındaki dokularda esas olarak androstenedion'dan ve daha ufak ölçüde dehidroepiandrosteron ile Δ^5-androstenediol'dan oluşan testosteron. Testosteron, erkeklerde olduğu gibi, kadınlarda da fizyolojik bakımdan androjenik etkinliği oluşturan ana hormondur.

FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Estrojenler, dişi cinste projesteron ile birlikte: **(i)** puberte sırasında dişiye-özgü **sekonder seks karakteristiklerinin** gelişmesi ve **(ii)** daha sonra bunların gelişmiş durumda menopoza kadar idame ettirilmesi için gereklidirler. Bu iki tür etkiye **gelişimsel etkiler** denilir. Ayrıca **menstrüel siklusun nöroendokrin kontrolunda** gene projesteron ile birlikte rol oynarlar. Bu iki ana etki türüne ek olarak, projesteron ile etkileşme gerektirmeyen kendilerine özgü çok sayıda **büyüme ve kemiklerle ilgili etkiler, metabolik ve diğer etkiler** de yaparlar.

Estrojen reseptörleri ve etki mekanizması : Estrojenler hedef hücrelerdeki etkilerini bu hücrelerin estrojen reseptörlerini aktive etmek suretiyle yaparlar. Hormon estradiol ve estrojenik ilaçların etkilediği estrojen reseptörleri diğer steroid reseptörler gibi hedef hücrenin sitoplazmasında çözünmüş özgül proteinlerdir. Estrojen ilaç molekülü ile bağlanmış reseptör 76. Konuda açıklandığı gibi (bak. Şekil 76.10) estrojen etkisine aracılık eden özgül genlerin düzenleyici bölgesindeki **"estrojen cevap elementi"** denilen DNA segmentine bağlanır ve o gendeki transkripsiyon (mRNA üretimi) olayını hızlandırır, bazen de yavaşlatır. Bu şekilde oluşan mRNA ve onun ribozomlarda sentez ettirdiği fonksiyonel proteinler (enzimler, reseptörler, büyüme faktörleri, yapıtaşı proteinler vb. gibi), estrojenlerin hedef hücre üzerindeki fizyolojik ve farmakolojik etkilerine aracılık eder. 1996 yılına kadar estrojen reseptörünün (ER) tek tipi olduğu sanılırdı. Yapılan araştırmalar ER'lerin **α ve β diye adlandırılan iki tipinin** olduğunu (ER_α ve ER_β) kanıtlamıştır. Bu tiplerin yapısı oldukça farklıdır; ligand (estrojen) bağlayan amino asid ardışımı kısmında bile homoloji %58 kadardır. Eskiden beri kullanılan estrojenler bu iki tipe genellikle eşit afinite gösterir; fakat fitoestrojenler, örneğin genistein, (bak. s.1323), ER_β'ya daha fazla afinite gösterir. Bu tipleri selektif olarak etkileyen ligandların geliştirilmesi için yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu iki tip reseptörü sentez ettiren genler farklı kromozomlarda (ER_α, kr6'da ve ER_β, kr14'te) bulunur. ER_α'nın uterusun (endometrium dahil), ER_β'nın ise bunlar dışında kalan diğer dokuların ana estrojen reseptörü olduğu sanılmaktadır. Bu tip, kemikler, immün sistem, kardiyovasküler sistem, beyin, üriner sistem, jenital sistemin uterus dışındaki bölümü (over ve erkeklerde prostat dahil), memeler, böbrek ve barsaklarda (özellikle kolonda) bulunur. ER_β geni silinmiş (knockout) farelerde dalak, özellikle erkek farede, aşırı büyür. Diğer bir gelişme, estrojen ER ile bağlandıktan sonra tetiklenen sinyalleme kaskadının estrojen yanıt elementini dışlayan alternatif bir yolak üzerinden de yürütüldüğünün gösterilmesidir. Bu yolakta ER_α, özgül genler ile ilişkili **ko-aktivatör** proteinler (aktive edici protein-1 yani AP-1, antioksidan yanıt elementi ve Sp-1 elementi gibi) ile etkileşerek özgül genin bazal transkripsiyon mekanizmasını aktive eder. Bu iki tipin estrojenlerin farklı fizyolojik ve dolayısıyla farmakolojik fonksiyonlarına aracılık ettiklerine inanılmaktadır. Bazı estrojene duyarlı dokularda ER_β'nın antiproliferatif etki yaptığı ve orada estrojenlerin ER_α üzerinden yaptığı proliferatif etkiyi dengelediği gösterilmiştir. Hedef organlarda ER_β, ER_α'nın aracılık ettiği gen transkripsiyonunu inhibe eder. Bu antagonistik ilişkiye karşın ER_α'nın inhibe edildiği durumlarda, ER_β onun yerini kısmen tutabilir. Prostatta ER_β, androjenlerin proliferatif etkisini baskı altında tutar. Farklı özellikte ve işlevde iki ER tipinin bulunması dokuya veya organa özgül etkili

selektif estrojen reseptör modülatörü (SERM, selective estrogen modulator) ilaçların geliştirilmesini gündeme sokmuştur.

Gelişimsel etkiler : Bunların büyük bir kısmı **puberte sırasında** dişi jenital kanalındaki yapıların gelişip büyümesi ve dişiye özgü diğer sekonder seks karakteristiklerinin gelişmesi ile ilgilidir.

Pubertede **uterusun büyümesi**nden estrojenler sorumludur. **Endometriyum** ile ilgili etkilerden aşağıdaki ayrı bir bölüm halinde söz edilmiştir.

Estrojen etkisi altında **uterus düz kas hücrelerinde** proliferasyon olur. Uterus kitlesinin büyük kısmını teşkil eden myometriyum erişkindeki boyutlarına erişir. Gebelik sırasında fazla artan estrojen düzeyine ve fötusun büyümesine paralel olarak myometriyum kitlesi artar. Estrojenler myometriyumun kontraktilitesini de artırır ve oksitosine duyarlığını fazlalaştırırlar; bu etkiler projesteron ile baskılanır.

Siklusun ortasında plazma estrojen düzeyi arttığı zaman, uterus serviksinden fazla miktarda, sıvık ve yapışkan bir **mukus** salgılanır. Bu salgı spermatozoidlerin mukus içine sokulup onu geçmesine elverişlidir, ayrıca onların motilitesini ve döllenme yeteneğini artırır (kapasitasyon yapar)

Vajinada epitelin kalınlaşmasını ve keratinizasyonunu sağlarlar. Estrojen etkisi altında epitel hücrelerinin boyanma niteliği değişir; estrojen eksikliğinde bazofilik olan epitel hücreleri, estrojenlerin etkisi altında asidofilik duruma geçerler. Glikojen içerikleri artar; glikojenin yıkılması sonucu oluşan laktik asid vajina ortamını asidleştirir ve Döderlein basillerinin çoğalmasına uygun bir ortam oluşturur. Bu durum vajinanın infeksiyona karşı dayanıklılığını artırır. Vajina salgısının sialik asid içeriğini azaltırlar. Prepubertal ve postmenopozal dönemde estrojen eksikliği nedeniyle vajina epiteli atrofiktir, vajina duvarı incedir, asidite azalmıştır, vajina bezleri atrofik olduğundan salgı azalmıştır ve mukoza kurudur; vajinit olasılığı artmıştır. Vajinanın doğal lubrikasyonunun bozulması disparônia'ya (ağrılı ve zor koitus'a) neden olur. Projesteron, vajina epitelyumunda estrojene göre zıt tesir yapar. Kalınlaşmayı ve keratinizasyonu azaltır ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunu artırır. Kadınlarda vajina ile aynı embryolojik kaynaktan gelen uretra epiteli de adı geçen hormonlara vajina epiteli gibi cevap verir ve taze idrar sedimentindeki epitel hücrelerinin incelenmesi ile vücuttaki estrojen etkinliğinin durumu hakkında bilgi edinilebilir. Postmenopozal dönemde uretra epiteli de bozulur.

Pubertenin başlangıcında **memelerin** büyümesi esas olarak estrojenlerin direkt etkisine bağlıdır. Estrojenler özellikle laktifer duktusların ve stromanın gelişmesini artırırlar. Projesteron ve hipofiz ön lobundan salgılanan prolaktin ise asinusların gelişmesini sağlar. Sonuncu hormon asinus hücrelerinde süt salgısını başlatır ve idame ettirir. Estrojenler hipotalamusta, prolaktin salıverilmesini inhibe eden dopamin'in salgılanmasını inbibe ederler; bunun sonucu, ufak dozlarda verildikleri zaman ön hipofizden prolaktin salgılanmasını artırırlar. Puberte sırasında meme büyümesinde estrojenle birlikte projesteron da rol oynadığından, plazmadaki estrojen/projesteron oranı memenin düzenli bir şekilde gelişmesi için önemlidir. Fazla estrojen salgılanması sonucu bu oran artarsa asinusların gelişmesi geri kalır ve stromada konjestiyon olur; böylece dokunun gerilmesi ağrıya neden olur. Bazı kadınlarda premenstrüel günlerde memelerde görülen duyarlığın nedeni de bu olay olabilir. Dişardan yüksek dozda estrojen verilmesi kadınlarda laktasyonu durdurur, bu olay meme bezlerinin kısmen direkt olarak etkilenmesine bağlıdır; kısmen de prolakin salgılanmasını inhibisyonundan ileri gelir.

Estrojenler puberte sırasında **vulvanın** dış dudaklarında ve pubiste kıllanmaya neden olurlar; bu etkiye overden ve adrenal korteksten salgılanan androjenlerin de katkısı vardır. Vulvanın küçük dudaklarının bu sırada büyümesinden estrojenler tek başlarına sorumludurlar. Puberte sırasında overlerden testosteron salgılanmasının olağan-dışı bir şekilde aşırı artması kızlarda bu dönemde akne oluşmasına neden olabilir.

Kadınların morfolojik özelliğini oluşturan kalçalarda ve uyluklarda yağ toplanması ve böylece bu kısımların genişlemesi, estrojen etkisi altında **cilt altı yağ dokusunun dağılımının düzenlenmesine** (redistribüsyona) bağlıdır. Estrojen etkisi altında **memelerde** de yağ toplanması artar. Erkek çocuklarda ise puberte sırasında yağ kitlesinin değil, çizgili kas kitlesinin artması ön plandadır. Kızlarda kas kitlesindeki artma, yağ kitlesindeki artmanın gerisinde kalır. Yağ dağılımının düzenlenmesi sonucu kızlarda kalça genişliği artar. İlk menstrüasyon (menarş) ile aşağıda belirtilen hızlı büyüme başlaması arasında kalan süre zarfında kızlarda vücut yağ dokusunda ortalama % 20'lik bir artma olur. Yağ kitlesinin artması teleolojik bakımdan, ileride gebeliğin ve laktasyonun gerektireceği enerjinin depolanmasını sağlar diye yorumlanabilir. Yukarıda belirtilen oranda yağ kitlesi artması yaklaşık 100.000 kilokalorilik enerjiye eşdeğerdir; gebeliği sürdürmek için gereken toplam ilave enerji gereksinimi ise 80.000 kilokalori olarak kestirilmiştir.

Bu hormonlar **cild**in ince kalmasına neden olurlar. Kadınlarda cildin kalınlığı erkeklere göre daha azdır.

Estrojenler kadınlara özgü genel davranış kalıbından ve libidodan da sorumludurlar. Libidonun oluşmasında testosteron salgılanmasının da katkısı vardır.

Menstrüel siklus ile ilişkili siklik olaylar ve endometriyuma etkileri : Estrojenlerin overlerden aylık bir periyod içinde siklik olarak salgılanmaları sonucu, menstrüel siklusa jenital kanalla ilişkili siklik değişmeler eşlik

eder. Bunlardan en belirgin olanlar, **endometriyum ile ilişkili olan değişiklikler**dir. Bilateral overektomi yapılmış kadınlarda, estrojenlerin ve projesteronun veya esterlerinin (fakat diğer sentetik projestirlerin değil), menstrüel siklus sırasındaki salınma hızını taklit eden dozlarda 21-25 günlük periyodlarla verilmesi endometriyumda menstrüel siklus sırasında görülenleri taklid eden siklik değişmeler yapar.

Siklusun ilk iki haftası (foliküler dönem) sırasında, folikülün **granulosa hücreleri**nde **gonadotropin reseptörleri**nin (adenilat siklazla ilişkili 7 transmembranal segmentli FSH ve LH reseptörleri) gonadotropinlerle stimülasyonuna bağlı olarak estradiol salgılanması giderek artar; bu dönemde projesteron salgılanması minimal bir hızdadır. Bu sırada endometriyumda epitel ve stroma hücrelerinde estrojenlerin etkisi altında mitoz etkinliği artar; vaskülarizasyon fazlalaşır. Proliferasyon nedeniyle endometriyumun kalınlığı 3-5 kat artar. Endometriyum bezleri derinliğine büyür, fakat düz boru şekillerini korurlar. Foliküler döneme **endometriyumun proliferatif dönemi** adı da verilir. İkinci dönemdeki endometriyal değişikliklerde ise projesteron, estradiol ile birlikte rol oynar. Endometriyum proliferasyonu, bu dönemde bezlerin gelişip spiral şekli alması dışında, durur. Siklusun sonunda, gebelik olmamışsa corpus luteum atrofisinin başlamasıyla birlikte estradiol ve projesteron düzeyi birden hızlı bir azalma gösterir. Bu olay endometriyumda fokal nekrozlara, endometriyumun dökülmesine ve kanamaya neden olur. Estrojenlerin **aşırı salgılanması halinde endometriyumda hiperplazi** olur ve siklus sonundaki kanama fazlalaşır.

Menstrüel siklusun altında yatan siklik estradiol ve projesteron salgılanmasının temel nedeni, hipotalamusun n. arcuatus'undaki "**puls jeneratörü**" tarafından tetiklenen nöronların akson ucundan hipotalamohipofizeal portal sisteme gonadotropin salıverici hormon (GnRH'nin) salgılanmasının siklik nitelikte olmasıdır. Bu olay bir tarafta estrojen ve projesteron, diğer tarafta GnRH, FSH, LH salgılanması arasında çalışan karmaşık negatif ve pozitif feedback mekanizmalara dayanır. Ayrıca, **hipotalomohipofizeal eksenin** adıgeçen üç hormonu salgılaması **kısa süreli periyodlar (pulslar)** halinde olur. Şöyle ki puls generatörünün deşarj frekansı 70-100 dakika ara ile maksimuma erişir ve bu sırada GnRH salgılanma hızı en yüksek düzeye çıkar. Aynı ritm hipofizden FSH ve LH salgılanmasında ve bu iki hormonun plazma konsantrasyonunda da görülür. LH'nin ve projesteronun egemen olduğu luteal dönem sırasında pulslar arasındaki süre, FSH ve estrojenin egemen olduğu foliküler dönemdekine göre daha uzundur; başka bir deyişle puls frekansı daha düşüktür. Bu, projesteronun puls jeneratörü üzerindeki inhibitör etkisine bağlıdır. Öte yandan, luteal dönemde her bir puls sırasında salgılanan toplam gonadotropin miktarı daha fazladır; bu durum projesteronun, ön hipofizde gonadotropin sentezi üzerinde estradiolun inhibitör etkisini baskılamasına bağlıdır. Overden salgılanan bir peptid hormon olan inhibin, FSH salgılanmasını baskılar.

Menstruel siklusun ortasında (yaklaşık 13.-14. günler), estrojenlerin negatif feedback inhibitör etkisi, bu sırada estrojen düzeyinin yaklaşık 36 saat sürecek bir hızlı artma göstermesi ile birlikte pozitif feedback stimülasyona dönüşür ve bunun sonucu hem FSH, hem de LH salgılanmasında ve bunların plazma düzeyinde kısa süreli bir fırlama görülür. Bu olay, 1-2 gün içinde olgunlaşmış Graaf folikülünün yırtılmasına ve ovülasyona neden olur. Feedback etkileşme kalıbındaki kısa süreli tersine çevrilmenin mekanizması belli değildir, hipotalamus düzeyinde değil, ön hipofiz düzeyindeki duyarlık değişmesi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Yırtılan Graaf folikülü, ovülasyondan sonra corpus luteuma dönüşür; projesteron salgılanması artar ve siklusun luteal dönemi başlar.

Döllenme meydana gelmemişse, corpus luteum, yaklaşık 2 haftalık ömrünün sonuna doğru LH salgılanmasındaki azalmaya paralel olarak ufalmaya başlar, estradiol ve projesteron düzeyi hızla düşer. Bu durumda endometriyumun idamesi mümkün olmaz, endometriyum uterus kavitesi çeperinden parçalar halinde kopar, kanama başlar; menstrüel kanla birlikte endometriyum parçaları vajinadan dışarı atılır. Estrojen +projesteron veya sentetik projestin verilerek yapılan siklik ilaç uygulamada her siklusun sonunda bu olay ilaç kesilme kanaması şeklinde, menstrüel kanamayı taklit eden biçimde ortaya çıkar.

Hipotalamus veya hipofiz lezyonu ya da GnRH'nin sürekli infüzyonu veya uzun etkili GnRH analogu ilaç injeksiyonu ile gonadotrof hücrelerde desensitizasyon gelişmesi gonadotropin salgılanmasını durdurur ve amenore (menstrüel siklus ve dolayısıyla kanama olmaması) durumu ortaya çıkar. Buna, ovülasyonun durması eşlik eder.

Döllenme ve implantasyon meydana gelmişse, implantın (blastosistin) trofoblast hücrelerinden salgılanmaya başlayan ve daha sonra plasentadan çıkanla sürdürülen **koryonik gonodotropin,** korpus luteumun estrojen ve projesteron salgılamasını devam ettirir; gebeliğin sonuna doğru estrojen ve projesteron sentezinde plasentanın payı giderek artar.

Büyümenin hızlanması : Bu, jenital organlar üzerindeki özgül gelişimsel etkisi dışında, en önemli gelişimsel estrojen etkisidir. Puberte sırasında kızlarda uzun kemiklerde büyümenin yani boy uzamasının hızlanması (büyüme fırlaması, "growth spurt"), büyüme hormonu yanında kısmen estrojenlerin etkisine bağlıdır. Daha sonra estrojen salgısının daha da artması epifiz plaklarının kemikleşmesine ve büyümenin durmasına neden olur. Büyümedeki hızlanmanın, estrojenler yanında, belki ondan da fazla ölçüde overlerden salgılanan testosterona bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Puberte başlarken büyüme hormonu salgılanması az, fakat pulsatil (epizodik) niteliktedir; uyku esnasında, tıpkı LH salgısında olduğu gibi, büyüme hormonu salgısı da artar. Pubertenin ilerlemesi ile büyüme hormonu salgılama epizodlarının boyutu artar.

Kemikler üzerine etkileri : Estrojenler kemik matriksinin normal şekilde sürdürülmesi ve matrikse Ca^{2+} çökmesi için gereklidirler. Kemikte kalsiyum rezorpsiyonunu inhibe ederler (**antirezorptif etki**). Ca^{2+} metabolizması ile ilgili olan bu etki kemik dokusunda paratiroid hormonunu antagonize etmelerine bağlı olabilir. Estradiol puberte sırasında kemiklerin lineer büyümesini artırır ve daha sonra epifiz plaklarının kapanmasına yol açar. Postmenopozal dönemde estrojen salgısının durması, osteoporoza ve kemiklerin frajilitesine neden olur.

Metabolik etkiler : Estrojenlerin başlıca metabolik etkileri şunlardır:

(i) Karaciğerde lipoproteinlerin sentezini etkilerler. Antiaterosklerotik etkinlik gösteren yüksek dansiteli lipoprotein (YDL)'nin ve ayrıca çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL)'nin sentezini ve plazma düzeyini artırırlar. ÇDDL düzeyinin artması kanda trigliserid düzeyini yükseltir. Öte yandan, estrojenler aterojenik nitelikli olan düşük dansiteli lipoprotein (DDL) sentezini ve onun plazma düzeyini azaltırlar ve buna bağlı olarak plazmanın genel kolesterol düzeyini düşürürler. Plazmada **YDL/DDL oranı** testosteron tarafından azaltıldığı halde, estrojenler tarafından artırılır. Muhtemelen estrojenlerin plazma lipidleri üzerindeki bu etkileri nedeniyle, kadınlarda menopozdan önce **ateroskleroz oluşması** aynı yaştaki erkeklere oranla önemsiz derecededir. Bu olayda estrojenlerin damar endotelinde, **nitrik oksid** (bak. 89. Konu) sentez ve salıverilmesini artırmalarının da katkısı olabilir. Projestinler, lipid metabolizmasını farklı şekilde etkilerler. Projesteron, antiestrojenik etkisi nedeniyle, sentetik projestinler ise antiestrojenik etkiye ilave olarak bazı türevlerin androjenik etkinliği nedeniyle, estrojenlerin plazma lipid fraksiyonu üzerindeki etkilerini antagonize ederler ve tersine çevirebilirler. Estrojenler, YDL düzeyini artırmaları sonucu dokulardan karaciğere kolesterol taşınmasını artırmaları nedeniyle safra içinde kolesterol itrahını hızlandırırlar. Sonuç olarak, safranın kolesterol doygunluğunu artırırlar ve kolesistopatiye zemin hazırlarlar. Uzun süre estrojenlerle tedavi edilen postmenopozal kadınlarda kolesistektomi insidensi 2.5 kez artmış bulunmuştur.

(ii) Estrojenler hücrelerde protein sentezini artırırlar yani **anabolik etki** yaparlar. Bu etkileri androjenlerinki kadar güçlü değildir. Üreme organlarının estrojenik hormonlar tarafından büyütülmesinde, hücre çoğalmasının artması yanında protein sentezindeki artmaya bağlı olarak hücre büyüklüğündeki artmanın da katkısı vardır. Estrojenler bazal büyüme hormonu salgılanmasını ve karaciğer İGF-I sentezini artırabilirler. Zeranol adlı benzoksasilotetradesin türevi non-steroidal estrojen besi çiftliklerinde hayvanların et verimini artırmak için kullanılır; aynı amaçla DES kullanılması birçok ülkede yasaklanmıştır.

(iii) Karaciğerde, çeşitli hormonları plazmada taşıyan α-ve β- globülinlerin (transkortin, TBG, SHBG gibi), İGF-I bağlayan proteinler, metal taşıyan globülinler (seruloplazmin gibi) ve anjiotensinojen'in sentezini artırırlar. Buna karşılık albümin ve haptoglobülin sentezini azaltırlar.

(iv) Karaciğerde faktör II, VII, IX ve X gibi koagülasyon faktörlerinin sentezini artırırlar. Antitrombin III sentezini azaltırlar ve plazma düzeyini düşürürler. **Kanın pıhtılaşması**nı kolaylaştırırlar. Bu nedenle yüksek dozda estrojenle yapılan tedavide tromboembolizm oluşabilir; yerine koyma tedavisi için kullanılan dozlarda, eğer hastada venöz tromboembolizm için **risk faktörü** (özgeçmişte ya da soygeçmişte derin ven trombozu veya akciğer embolizmi bulunması, ilerlemiş varis, obezite, cerrahi girişim, travma, uzun süre yatma gibi) yoksa böyle bir sorun ortaya çıkmaz.

(v) Hücrelerde anti-insülinik etkileri nedeniyle glukoz ütilizasyonunu inhibe ederler, diyabetli hastada insüline duyarlığı azaltırlar.

(vi) Böbrek tubuluslarında sodyum ve su reabsorpsiyonunu artırırlar; su ve sodyum retansiyonu sonucu vücutta ödem eğilimi oluştururlar. Ancak bu etkileri, testosteronun aynı etkisine göre daha zayıftır.

(vii) Böbreklerde renin sentezini artırabilirler.

Yukarıda sayılan ve karaciğerde yapıldığı belirtilen proteinlerin sentezindeki artma, oral yoldan verildiğinde belirgindir; transdermal verildiklerinde ise daha az artma yaparlar.

Hiperpigmentasyon : Estrojenler vulva ve meme başları ile çevresinde (areola'da) hiperpigmentasyon yaparlar. Gebelik sırasında yüzde oluşan pigmentasyon (chloasma gravidarum) estrojen salgılanmasının artmasına bağlıdır.

Kanserojen etki : Gonad fonksiyon bozukluğu nedeniyle uzun süre estrojenlerle tedavi edilen hastalarda meme ve endometriyum kanserlerinin kontrol deneklerdekinden fazla görülmesi, estrojenlerin kanserojen etkisi olduğunun ileri sürülmesine neden olmuştur. Doğal nedenlerle plazma estrojen düzeyinin devamlı olarak yüksek bulunduğu kadınlarda, bu iki yapıda kanser sıklığının fazla olduğu şeklindeki gözlemler de bu iddiaları desteklemiştir. Son zamanlarda yayınlanan çeşitli incelemeler estrojen tedavisinin doza ve uygulama süresine bağımlı bir şekilde endometriyum kanserine neden olduğunu inandırıcı bir şekilde ortaya koymuştur.

Estrojenler tekbaşına değil de projesteron veya sentetik bir projestin ile birlikte kullanılırlarsa endometri-

yumdaki kanserojen etkinlikleri frenlenir. Bu nedenle estrojen uygulanması, genel olarak bir projestin ile kombine edilmek suretiyle yapılır. Ayrıca böyle bir kombine tedavinin siklik (periyodik) olarak uygulanması ve 3 haftalık bir siklusun sonunda ilaç kesildikten sonra endometriyumun kanama ile atılmasına olanak verilmesi, devamlı estrojen verilmesi halinde her zaman oluşan, sürekli endometriyum hiperplazisini önler.

Ancak, kombine siklik tedavide endometriyum kanseri oluşmasını önleyen etken, tedavinin siklik olması değil, siklus boyunca **hergün veya yeterli bir süre** (her siklusta 10–13 gün) estrojenle beraber projestin verilmesidir. Eğer siklik tedavi bu şekilde kombine değil de "ardışık" şekilde yapılırsa (örneğin tedavi siklusunun 16 günü sadece estrojen ve sonraki 5–6 günü sadece projestin verilirse) endometriyumun sürekli hiperplazisi önlenir, fakat kanser olasılığı ortadan kalkmaz. Siklik olarak değil de sürekli olarak kombine steroid uygulama halinde de endometriyum kanseri riski artmaz.

Uzun süre estrojenik ilaç kullananlarda **selim hepatik adenoma ve primer karaciğer kanseri** insidensinde artma olur; sıçanlarda yüksek dozda uygulanan estrojenlerin hepatoma oluşmasında ko-karsinojen rolü oynayabildikleri gösterilmiştir.Tedaviye başlamadan önce **uterus myomu varsa,** bunu büyütebilirler; projestinle kombine verilirlerse bu etkileri önlenir; hatta myomda küçülme olabilir.

İnsanda **meme kanseri**nin estrojenik hormon etkinliğinin fazlalığına bağlı olduğunu gösteren direkt kanıtlar da vardır. Birlikte projestin verilmesi meme kanseri gelişmesi riskini azaltmaz. Deney hayvanlarında estrojenlerin uzun süre uygulanmasının meme kanseri yaptığı ve bunun tamoksifen gibi antiestrojenik ilaçlarla önlendiği gösterilmiştir. Uzun süredir estrojenik ilaç almakta olan kadınlarda meme kanseri riskinin, birlikte projestin alsalar bile, arttığı bazı incelemelerde gösterilmiştir. Bunların en kapsamlılarından biri 12 yıl süren ve 480.112 kişi-yıllık izlemeye dayanan İngiltere'deki Nurses Health Study'dir. Bu incelemelerde estrojen almakta olanlarda, meme kanseri riski hiç olmayanlara göre arttığı halde, bir süre alıp da bırakanlarda artmadığı saptanmıştır. Elli yaşındaki ve estrojen kullanmayan her 1000 kadından yaklaşık 45'inde gelecek 20 yıl içinde meme kanseri gelişeceği kestirilmiştir. Yeni incelemelere göre hormon replasman tedavisi için düşük dozda 5 yıl estrojen kullanılmasının bu sayıyı 2 artıracağı (47 yapacağı), 10 yıllık kullanımın 6 ve 15 yıllık kullanımın 12 artıracağı (57 yapacağı) kestirilmiştir. Sürekli estrojen kullanımına son verildikten sonra artmış olan risk 5 yıl içinde kaybolur (BMA/RPSGB, 1998). Bazı araştırmacılara göre, ağır postmenopozal semptomları olan kadınlarda, varolan meme kanseri bile estrojen tedavisi için mutlak bir kontrendikasyon sayılmamaktadır. Yukarıdaki çalışmalar, büyük kısmı itibariyle, postmenopozal kadınlarda yapıldığı için, belirtilen sonuçları premenopozal kadınlar için de geçerli kabul etmek doğru olmayabilir.

Meme kanseri olup tedavi edilmiş kadınlarda estrojen antagonisti tamoksifen ile yapılan profilaksi, diğer (kontralateral) memede kanser gelişmesini önleyebilir. Ayrıca prospektif denemelerin çoğunda tamoksifenin meme kanseri göreceli riskini % 40'lara varan bir oranda düşürdüğü bulunmuştur (bak. s. 1343).

Sonuç olarak, uzun süreli estrojen tedavisi yapılması öngörülen hastalarda tedavinin yararına karşı zararını değerlendirirken endometriyum kanseri riskini ve olasılığı daha az olan meme kanseri riskini gözönünde tutmak gerekir.

Dietilstilbestrol ve diğer stilben türevleri sadece estrojenik etkileri nedeniyle değil, fakat aynı zamanda, estrojenik etkisi olmayan kimyasal metabolitleri nedeniyle de karsinojenik etki yaparlar. Stilben türevi maddelerin deney hayvanlarında estrojenlerin hedef organı olmayan yapılarda da kanser oluşturduğu gösterilmiştir.

Eskiden yüksek dozda dietilstilbestrol habitüel düşük şikayeti olan kadınlarda gebeliği sürdürmek için kullanılırdı. A.B.D.'de bu şekilde tedaviye tabi tutulan gebelerden doğan kız çocuklardan az bir kısmında adolesans çağından itibaren (geç olarak) vajina ve serviks kanseri oluştuğu bildirilmiştir (bak. s. 1329). Diğer bazı araştırıcıların yaptığı incelemelerde böyle bir durum görülmemiştir.

Antiandrojenik etki : Erişkin erkeklerde yeterli bir süre estrojen verilmesi testislerde atrofi yapar; spermatojenez ve testosteron salgılanması durur, libido kaybolur ve impotens gelişir. Bu durumda vesicula seminalis kitlesinde belirgin bir ufalma olmaz; gerçekte epitel ve salgı bezleri atrofiye uğramıştır; fakat bağ dokusu ve düz kas hücreleri azalmamıştır. Prostatta da atrofi gelişir. Antiandrojenik etkinin nedeni, ön hipofizden FSH ve LH salgılanmasının estrojenler tarafından azaltılmasıdır. Ayrıca estrojenler erkeklerde estrojen reseptörleri aracılığı ile meydana gelen direkt etkileriyle memelerde büyümeye, yağ dağılımında kadınlara özgü değişmeye ve metabolik etkilere neden olabilirler. Sesin incelmesine yol açabilirler.

Hipotalamus ve hipofize etkileri (antigonadotropik etki) : Aşırı derecede estrojen salgılanması veya dışarıdan estrojen ilaçların verilmesi sonucu, hipotalamustan gonodotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanması ve hipofizden gonodotropinlerin salgılanması süprese edilir. Overektomiden veya menopozdan sonra ise estrojen salgısının ileri derecede azalması sonucu, ön hipofiz üzerindeki negatif feedback inhibisyon ortadan kalktığından gonodotropinlerin düzeyi yükselir. Estrojenlerin ön hipofizi direkt olarak inhibe edebildikleri gibi hipotalamustaki nöronlarda kendilerine özgü reseptörleri aktive ederek indirekt yoldan da inhibisyon yaptıkları saptanmıştır. Hipotalamustaki nöronların bu şekilde etkilenmesi gonadotopin salıverici hormon salgılanmasını azaltır; bunun sonucu, hipotalamusun ön hipofizde FSH ve LH sentez eden hücreler üzerinde yaptığı stimülasyon azalır.

Estrojenler gebelik sırasında artan konsantrasyonlarda veya ilaç olarak dışardan verildiklerinde, hipotalamustan PİF salıverilmesini azaltarak ön hipofizden prolaktin salgılanmasını artırırlar. Yüksek dozda verildiklerinde veya aşırı miktarda salgılandıklarında ise (gebeliğin son günlerinde olduğu gibi) prolaktin salgılanmasını inhibe ederler.

Antiaterosklerotik ve vazodilatör etki : Estrojenler damar endotelinde nitrik oksid sentezini gen transkripsiyonundan bağımsız (non-genomik) bir şekilde hemen artırarak çabuk başlayan akut vazodilatasyon yapar; bu farmakolojik bir etkidir. Fizyolojik dozda veya düşük farmakolojik dozlarda uzun süre alındıklarında ateroskleroz gelişmesini yavaşlatırlar. Bunun lipid metabolizmasındaki olumlu etkileri ile ilişkisi vardır. Uzun süren estrojen tedavisi antiaterosklerotik etkisi nedeniyle iskemik kalp hastalığı insidensini azaltır; öte yandan tromboz eğilimi artar.

Estrojenler ve projesteron arasındaki etkileşme : Projesteronun uterus üzerindeki etkileri için (endometriyumda luteal dönemin oluşması, nidasyona elverişli değişikliklerin yapılması, gebeliğin sürdürülmesi gibi), ortamda estrojen bulunmasına gerek vardır. Projesteron tek başına bu etkileri yapamaz. Fallop borularının ovülasyondan sonra düzenli bir şekilde çalışması ve ovumun uterus boşluğuna itilmesi de bu iki hormonun **sinerjistik etkileşmesinin** örnekleridir. Diğer bazı yapılarda veya olaylarda ise bu iki hormon birbirini antagonize ederler. Estrojenlerle projesteron arasında reseptör düzeyindeki etkileşmelere 76. Konuda (bak. VI. Kısım) değinilmiştir.

ESTROJEN İLAÇLAR

Estrojen ilaçlar doğal estrojenler, sentetik steroid yapılı estrojenler ve steroid-olmayan estrojenler diye üçe ayrılırlar.

Bunlardan doğal estrojen ilaçlar (estradiol ve esterleri) ağızdan alındıklarında mide-barsak kanalından absorbe edildikten sonra karaciğerden ilk geçiş sırasında önemli oranda yıkılırlar; biyoyararlanımları düşük olur. Bu nedenle yüksek miktarda verilmeleri (örneğin 2 mg'lık estradiol tableti gibi) durumu hariç ağızdan kullanılmazlar. Sentetik steroid yapılı ilaçlar ve steroid-olmayan ilaçlar ise yukarıda belirtilen sakıncayı göstermezler ve ağız yolundan kullanma üstünlüğüne sahiptirler.

1. Estradiol ve Diğer Doğal Estrojenler

Estradiol: Sulu steril süspansiyon halinde i.m. yoldan kullanılır. Etkisi kısa sürdüğü için hergün injeksiyon yapılması gerekir; yerine koyma tedavisi için günde 0.2–0.5 mg dozunda uygulanır. Oral yoldan verildiğinde sistem biyoyararlanımın düşüklüğünü telafi etmek için estradiol, parenteral dozunun yaklaşık 10 katı miktarda (günde 2–4 mg) ağızdan verilebilir. Türkiye dahil bazı ülkelerde, cilt üzerine 4 gün boyunca yapıştırılan ve sabit hızda günde 0.05 veya 0.1 mg ilaç salıverilen estradiol transdermal terapötik sistem (TTS, flaster) şekli pazarlanmıştır (Estraderm gibi). Bazı ülkelerde estradiol TTS'nin haftada bir uygulanan şekli de pazarlanmıştır. Estradiol'un, ağızdan alınabilen ileride yazılı türevler şeklinde değil de flaster veya parenteral şekilleri gibi ilk geçişte karaciğere uğramayı gerektirmeyen şekillerde uygulanmasının **aşağıdaki üstünlükleri** gösterdiği ileri sürülmüştür: (i) estron gibi karaciğerde estradiol'dan oluşan ve etki kalıbı bazı farklılıklar gösteren daha az etkin metabolitin oluşması azalır ve (ii) karaciğerde yapılan ve yan tesirleri bakımından önemli olan proteinlerin (pıhtılaşma faktörleri, anjiotensinojen gibi) ve ayrıca hormon-bağlayan çeşitli globülinlerin sentezini pek artırmaz. Öte yandan, transdermal verilen estradiol'un DDL ve YDL gibi lipoproteinler üzerindeki elverişli etkileri oral verilen estrojenlere göre çok az olur veya hiç olmaz.

Estradiol esterleri: Bitkisel yağdaki steril solüsyonları i.m olarak injekte edilir. İnjeksiyon yerinden yavaş absorbe edildikleri için etkileri uzun sürer; absorbe edilen ester karaciğer ve diğer yerlerde hidroliz edilir ve böylece etkin serbest estradiol oluşur.

Estradiol valerat, iki haftada bir, **estradiol sipionat** ise 3–4 haftada bir injekte edilir. Yerine koyma tedavisi için birinci esterin bir kezlik dozu 2–20 mg, ikincininki ise 2–5 mg'dır. Diğer bir ester olan **estradiol dipropiyonat** haftada bir 1–5 mg dozunda injekte edilir. **Estradiol benzoat,** en kısa etki süreli esterdir. Günaşırı 5 mg dozunda i.m. injekte edilir.

Estradiol valeratın tablet şekli, ağızdan günde 1–2 mg dozunda replasman tedavisi için (örneğin menopozal şikayetleri düzeltmek için) kullanılabilir.

Konjüge estrojen karışımı (Premarin ve benzerleri): Gebe kısrak idrarından ekstraksiyon suretiyle elde edilir ve suda kısmen çözünen konjügatlar içerir. İçinde % 50–65 oranında sodyum estron sülfat ve % 20–35 oranında sodyum ekvilin sülfat bulunur. Son madde atlara özgü bir estrojen türevidir. Az miktarda olmak üzere diğer estrojenleri (hepsi sülfat şeklinde olmak üzere ekvilenin, 17-hidroksiekvilenin, 17α-estradiol, 17α-dihidroekvilenin gibi) de içerir. Bunlardan ekvilenin uzun eli-

minasyon yarılanma ömürlüdür ve karaciğerde protein sentezini belirgin şekilde artırır.

Konjuge olmamış estrojenler karaciğerden geçerken genellikle hızlı bir şekilde yıkıldıkları halde, konjüge estrojenler fazla yıkılmazlar. Bu nedenle konjüge estrojen karışımı **ağız yolundan** da etkilidir. Ağız yolundan yerine koyma tedavisi için günde 0.625 mg dozunda kullanılır; günde 1.25 mg dozunda da kullanılabilir. Sudaki steril solüsyonu i.m. ve gerektiğinde i.v. yoldan 0.2-20 mg dozunda injekte edilir.Ayrıca atrofik vajinit ve kraus is vulvae'ye karşı kullanılan, **lokal uygulamaya özgü** ovül, krem ve losyon şekilleri vardır.

Epimestrol ve promestrien: Estradiol türevleridir. İlki ağızdan günde 5 mg ve ikincisi ağızdan günde 10 mg, ve ayrıca vajinal krem şeklinde kullanılır.

2. Sentetik Steroid Estrojenler

Etinil estradiol: 17α-alkillenmiş estradiol türevidir ve karaciğerde 17β-estradiol dehidrojenaz tarafından yıkılmaya dayanıklıdır. Oral kullanılan estrojenler içinde en etkin olanıdır. Oral verilişte sistemik biyoyararlanımı yaklaşık % 40'tır. Eliminasyon yarılanma ömrü 25 saat kadardır. Kitlesine göre, dietilstilbesteroldan 25 kez daha etkindir. Ancak oral verilen etinil estradiol karaciğer sinusoidleri içindeki kanda, periferik kandakine göre 4-5 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunur; bu nedenle karaciğerde kan pıhtılaşma faktörlerinin ve lipoproteinlerin apoproteinlerinin sentezini artırıcı etkisi belirginleşir. **Yerine koyma** tedavisi için günde ağızdan 0.005-0.015 mg dozunda kullanılır; bu doz ağızdan verilen günde 2-4 mg estradiola aşağı yukarı eşdeğerdir.Yüksek dozda estrojen verilmesi gereken durumlarda günlük dozu 5 mg'a kadar çıkarabilir. Karaciğerde yıkılması hızlı olmadığından etkisi uzun sürer; günde tek doz halinde verilir.

Mestranol: Etinil estradiol'un 3-metil türevidir. Vücutta metil grubunu kaybedip etinil estradiol'a dönüştükten sonra etkinlik kazanır. Ana bileşiğindekine eşit dozlarda verilir. En önemli kullanılış yeri oral kontraseptif preparatlarıdır.

Tibolon: Yapıca noretisteron ve noretinodrel'e benzer. Zayıf projestajenik, estrojenik (parsiyel agonist) ve androjenik etkinliği vardır. Postmenopozal sendromun sıcak basması, terleme ve başağrısı gibi belirtilerini düzeltmek ve osteoporoz gelişmesini önlemek için günde ağızdan 2.5 mg verilir. Bu dozda endometriyumu stimüle etmediği ve kesilme kanaması yapmadığı bildirilmiştir. Bu ilaca, menopozdan sonra en az bir yıl amenoreik kalmış hastalarda başlanması tavsiye edilir. Kardiyovasküler sistem ve meme kanseri riskileri ve kemik dansitesi bakımından uzun süreli değerlendirilmesi henüz yapılmamıştır.

3. Steroid-olmayan Sentetik Estrojenler

Dietilstilbestrol: Sentetik steroid-olmayan estrojen ilaçların ilk bulunanı ve en fazla denenmiş olanıdır. Ağız yolundan ve parenteral olarak uygulanır. Yerine koyma tedavisi için günde 0.1-0.5 mg dozunda verilmesi yeterlidir. Yüksek dozda estrojen kullanılması gerektiğinde 5-15 mg dozunda verilebilir. Dipropiyonat esterinin yağlı solüsyonu günde bir i.m. uygulanır. Difosfat esterinin sudaki solüsyonu şeklindeki injeksiyonluk müstahzarları da vardır. Ovül ve losyon şeklinde vajina ve vulvaya lokal uygulanan preparatları da vardır. Bu ilacın müstahzarları artık Türkiye'de üretilmemektedir.

Gebelikte DES kullanan kadınlardan doğan kız çocuklarda, bu maddeye fötal yaşamlarında maruz kalmış olmalarından dolayı, genç kızlık çağına eriştiklerinde veya daha sonra vajina ve servikste adenozis ve "clear-cell" adenokarsinoma riski artmış bulunmuştur. Gebelikte DES alan kadınların kendilerinde meme kanseri riskinin hafif arttığı ileri sürülmüşse de bu savı desteklemeyen incelemeler de vardır.

Kombine Estrojen ve Projestin Preparatları

Estrojenik ilaç içeren müstahzarların bir bölümü tek başına estrojenik ilaç içerir; diğer bölümü ise onunla birlikte bir projestin içerir. Kombine preparatların kullanılış amacı ve amaca uygun olarak içerdikleri steroidin farmasötik şekildeki miktarı bakımından fark gösteren **3 türü vardır: (i)** Oral kontraseptif olarak kullanılan müstahzarlar: Bunlar suprafizyolojik dozda steroid içerirler (bak. 83. Konu). **(ii)** Hormon replasman tedavisi (HRT) için kullanılan müstahzarlar: Fizyolojik (düşük) dozda steroid içerirler (bak. s. 1322). Bunlar gebeliği önlemek için yetersiz kalırlar. Menopoz dönemine gelmiş olan kadınların son menstrüel kanamadan sonra 2 yıl (50 yaşın altında iseler) veya 1 yıl (50 yaşında ya da daha fazla iseler) potansiyel olarak fertil oldukları kabul edildiğinden bunların HRT ile birlikte hormonal - olmayan bir gebelik önleme yöntemi (bak. 83. Konu) kullanması tavsiye edilir. **(iii)** Farmakolojik dozda estrojen ve projestin içeren, bazıları parenteral uygulanan ve yukardaki amaçlar dışında kullanılan kombinasyonlar: Bunlar endometriyozun, hipermenore ve hipomenorenin, disfonksiyonel kanamaların ve projesteron eksikliği ile ilişkili habitüel aborsiyonun tedavisinde kullanılırlar ya da primer veya sekonder amenorelerde menstrüel siklus oluşturmak gibi diğer jinekolojik indikasyonlarda uygulanırlar.

Fitoestrojenler : Besinler içinde alınan bitkisel kaynaklı doğal estrojenlerdir. Kimyaca difenolik bileşiklerdir. Bazı bitkisel kaynaklı ürünler bazı ülkelerde etkisi kuşkulu alternatif preparatlar olarak pazarlanmıştır. Fitoestrojenlerle ilgili ilk gözlem özel bir yonca çeşidi ile beslenen koyunlarda üreme bozukluğunun meydana gelmesi konusunda yapılmıştır. Kekik, meyan kökü, şerbetçi otu (biraya katılır), kızıl yonca, maydonoz, sarmısak, soya, pirinç, buğday, kahve, keten tohumu, hurma, nar ve vişne/kirazdan, yaklaşık toplam 300 kadar bitkiden veya bitki kısmından şimdiye kadar en az yirmi fitoesterojen niteliğinde bileşik elde edilmiştir. Bu bitkilerin bir kısmı yüzyıllardır halk ilacı olarak kullanılmaktadır (soya kaynaklı ürünlerin Doğu Asya ülkelerinde menopozal sıcak basmasına karşı kullanılması gibi). Bunlar doğal estrojenler gibi yağda çözünür değil, suda çözünür maddelerdir. Bu nedenle vücutta hızla yıkılırlar ve dokularda depolanmazlar. Bu maddelerin en fazla incelenenleri soya fasulyesi kaynaklı izoflavonoid yapılı maddelerdir; bunlardan ikisi, **genistein** ve **daidzein,** estrojen-benzeri etkinlik gösterir; ancak ilaç olarak kullanılan estrojenlere göre zayıf etkilidirler. Bitkilerin fitoestrojen içeriği estrojen ve projesteron reseptöründen zengin doku homojenatları üzerinde radyoreseptör testleri ile ölçülmüştür. Bu incelemelere göre fitoestrojenler estrojen reseptörlerine-bağlananlar ve projesteron reseptörlerine-bağlananlar olarak iki gruba ayrılmışlardır. Birinci gruptaki ekstreler, estradiol gibi estrojenik agonist niteliğindedir, ikinci gruptakiler estrojen antagonisti veya nötraldirler.

KULLANILIŞ

Estrojenik ilaçlar çeşitli indikasyonlarda genel olarak **aşağıdaki amaçlarla** kullanılırlar: (i) endojen estrojenlerin etkisini **taklit etmek veya pekiştirmek,** (ii) overlerin gelişme bozukluklarında veya postmenopozal kadınlarda olduğu gibi eksilmiş olan hormonu **yerine koymak** (replasman) (iii) disfonksiyonel kanamalarda olduğu gibi estrojen/projesteron düzeyindeki **dengesizliği düzeltmek,** (iv) anormal bir proçesi **baskı altına alarak düzeltmek** (hirsutizm ve endometriyoz gibi) ve (v) **gebeliği önlemek.**

Genel olarak uzun süre estojen kullanılmasını gerektiren bütün durumlarda, estrojenler, bir projestinle kombine olarak ve devamlı değil, **siklik yani periyodik** olarak kullanılırlar. Sık kullanılan bir siklik uygulama programı her ay 21 gün estrojen uygulanması ve ayın kalan kısmında ilacın kesilmesidir; uygulama süresi 25 güne çıkarabilir. Estrojenin kesilmesi sonucu bir hafta içinde, menstrüasyona benzeyen bir şekilde, kanama ile endometriyum atılır; buna **kesilme kanaması** (withdrawal bleeding) adı verilir. Ertesi ay, bu siklik uygulama yeniden başlatılır. Hastanın siklik ilaç almasının düzenli olmasını teşvik etmek için uygulamaya her ayın ilk günü başlanır; böylece her siklus, takvim ayına denk getirilir. Estrojene bağlı endometriyum hiperplazisi riski tek başına estrojen kullananlarda, hiç kullanmayanlara göre yaklaşık beş kez fazladır; bunu önlemek için estrojen bir projestinle kombine verilir. Projestin, estrojen ile tercihen üç hafta boyunca kombine edilebileceği gibi, sadece son yarıda da kombine edilebilir. Son 10-13 gün minimum dozda projestin verilmesi yeterlidir. Bu amaçla ağızdan günde 2.5-10 mg medroksiprojesteron asetat, 0.35-1.05 mg noretindron veya uygun dozda diğer bir projestin verilebilir. Birlikte projestin uygulanması, estrojen kesilmesine bağlı kanamanın daha düzenli ve daha az olmasını da sağlar. Uygulamanın siklik yapılması, her siklus sonunda, fizyolojik durumda olduğu gibi, endometriyum atılmasını sağlamak ve böylece onun hiperplazişini engellemek içindir. Histerektomi yapılmış kadınlarda projestin eklenmesine gerek yoktur.

Sözkonusu kanser tehlikesi nedeniyle, uzun süren tedavide hasta en az 6-12 ayda bir tıbbi muayeneye tabi tutulmalı ve bu sırada endoservikal kanal sıvısından yayma yapılmalıdır.

Estrojenlerin **kullanıldığı başlıca tıbbi durumlar** aşağıda belirtilmiştir.

Oral kontrasepsiyon: Etinil estradiol ve mestranol gibi sentetik, steroid yapılı ve ağızdan alınabilen estrojenlerin en geniş kullanılış yeri gebeliğin önlenmesidir (bak. 83. Konu).

Menopozal ve postmenopozal bozukluklara karşı hormon replasman tedavisi (HRT) : Menopoz sırasında overlerden estrojen salgılanmasının durması, bu dönemde ve onu izleyen menopoz-sonrası dönemde (bak. s.1321) kadınların önemlice bir kısmında (Batı toplumlarında yaklaşık %80'inde, bazı Doğu Asya toplumlarında ise %10'unda) aşağıdaki **menopoz belirtilerinin** ortaya çıkmasına yol açar: **nöbet şeklinde gelen** sıcak basması ("flash"), kızarma ("flush"), aşırı terleme ve diğer otonom sinir sistemi bozukluğu belirtileri ve buna bağlı uyku bozukluğu ve irritabilite, **sürekli olarak ortaya çıkan** depresyon, diğer duygudurum bozuklukları, seksül işlevde azalma, mesane inkontinensi, alt idrar yolu ve vajina atrofisi. Bunlara estrojen eksikliğine bağlı **metabolik bozukluklar** (YDL kolesterolu düzeyinde azalma ve DDL kolesterolu ve total kolesterolde yükselme) ile bunlara bağlı **ateroskleratik damar hastalıklarının** insidens hızında artma, ayrıca kemik rezorpsiyonunun artmasına bağlı **osteoporoz** (bak. 84. Konu) eşlik eder. Nöbet şeklinde gelen belirtiler hasta için en sıkıntılı olanlardır ve genellikle menopozdan sonra ortalama beş yıl içinde azalır veya geçerler. Metabolizma ve kemik düzeyindeki olaylar ilerleyicidir.

Bütün bu belirtileri ve olayları azaltmak, önlemek veya gelişmelerini yavaşlatmak için **estrojen replasman tedavisi** uygulanır. **Histerektomi geçirmiş kadınlarda** estrojenler genellikle tek başına kullanılır. Tek başına uzun süre estrojen uygulamanın en önemli sakıncası endometriyum hiperplazisi ve kanseridir. Bunu önlemek için **uterusu yerinde olan kadınlarda** estrojen ilaca bir projestin

kombine edilir. Bu nedenle projestin verilmesi, replasman sayılmaz. Meme kanseri riskinde HRT için kullanılan düşük estrojen dozu ile artma olmadığı bu konudaki denemelerin çoğunda gösterilmiştir. Ancak estrojenler ister tek başına, isterse kombine kullanılsın, derin ven trombozu riskini 2-3 kez artırırlar.

HRT, kadın yeterince uyunç gösterdiği ve bir kontrendikasyon ortaya çıkmadığı takdirde ileri yaşlara kadar sürdürebilir. Uygulama ağızdan her gün günde bir kez verilen ilaçla 25 günlük (veya bazen 21 günlük) **periyodlar (siklusiar) halinde veya sürekli (kesintisiz)** yapılır. Günümüzde sürekli estrojen uygulaması daha çok tavsiye edilmektedir. Pratik nedenlerle ilaç uygulama siklusu, takvim ayına uydurulur. Uygulama ister periyodik, ister sürekli olsun, projestin kısıtlı süre verilir (her ay 12 gün, ancak on günü tavsiye edenler de vardır). Buna göre periyodik uygulama sürekli ise veya 25 günlükse her ayın 16. ve 25. günleri arasında on gün veya 14. ve 25. günleri arasında, bu günler dahil 12 gün projestin verilir. Yirmibir günlük uygulamada yukardakine esas olarak benzeyen bir takvim uygulanır. Periyodik uygulamada her ayın sonuna doğru ilacın kesilmesi 83. Konuda oral kontraseptif uygulaması için açıklanan, menstrüel kanamayı taklit eden bir vajinal kanamaya neden olur. Kanama bitmiş olsun veya olmasın izleyen ayın ilk günü sonraki uygulamaya başlanır. Sürekli uygulamada estrojen verilmesinin kesilmemesine karşın, uygulamanın ilk yılında arada düzensiz zamanlarda aşikar vajinal kanama veya külotta lekelenme şeklinde hafif kanama olabilir. Bu durum ilk yıldan sonra genellikle kadınların yaklaşık %80'inde ortadan kalkar.

Vurgulanması gereken önemli bir nokta HRT uygulamasında kullanılan ve bir kezde verilen günlük estrojen ve projestin dozunun **fizyolojik düzeyde** ve gebeliği önlemek için kullanılan oral kontraseptif haplar (bak. 83. Konu) içindeki farmakolojik dozdan daha düşük olmasıdır.

HRT uygulaması için ya estrojen içeren bir hap ve projestin içeren hap yukarıdaki takvime göre ayrı ayrı kullanılır ya da HRT'ye özgü iki ilacı aynı hapta içeren kombine müstahzarlar (bak. Müstahzar Örnekleri kısmı) kullanılır.

HRT için kullanılan estrojen/projestin genellikle ağızdan veya TTS (flaster) halinde uygulanır. İntramüsküler olarak depo preparat injeksiyonu veya ciltaltına implant yerleştirme şeklindeki uygulamalar kontrollu denemelerle fazla incelenmemişlerdir; bunlardan absorbe edilen günlük ilaç miktarı, diğer iki yoldan verilişteki kadar belirli ve düzenli değildir. İlaçlar ve dozlamları Tablo 82.1'de gösterilmiştir.

Standart ilaçlarla yapılan HRT uygulaması nöbetler halinde gelen sıcak basması, kızarma ve benzeri belirtileri düzeltmezse ağızdan aşağıdaki **estrojen+androjen kombinasyonları** kullanılabilir:

İlaç	Dozlam
Konjüge estrojenler	0.625 veya 1.25 mg/gün
+ metiltestosteron	1.25 veya 2.5 mg/gün

Önce küçük dozlu kombinasyon (0.625 mg KE + 1.25 mg MT) denenmeli, sonuç yeterli olmazsa iki kat ilaç içeren kombinasyona geçilmelidir. Tedaviye **metiltestosteronun eklenmesi** alopesi, akne, kıllanma ve ses kalınlaşması gibi virilasyon belirtilerine ve plazma lipid profilinin olumsuz yönde değişmesine neden olabilir. Öte yandan metiltestosteron menopozal dönem ve sonrasında kadında azalmış olan libido ve cinsel işlevi artırabilir.

Vajinada meydana gelen kuruma ve alt idrar yolu şikayetlerini düzeltmek için estrojenler **lokal olarak vajinaya** uygulanabilir. Bu şekildeki uygulama vajiniti, uretriti ve cinsel ilişki sırasında ortaya çıkan ağrı (dispareunoria)'yı da düzeltir. Bu amaçla: (i) 0.25 μg'lık **estradiol vajinal tableti** veya gramında 1 mg estriol içeren **vajinal krem** ya da gramında konjüge estrojenler içeren **vajinal krem** haftada iki kez vajina içine uygulanır. Diğer bir alternatif vajinanın dibine, günde 7.5 μg estradiol salan **uzun etkili servikal halka** (silikon elastomerinden yapılmış) yerleştirmektir. Halka 90 günde bir değiştirilir. Halka şeklinde uygulanan estrojenin, vajinadan kısmen absorbe olmasına karşın sistemik yan tesirleri belirgin değildir. Ancak, estrojen krem şeklinde kullanılırsa sistemik etki belirgin olabilir ve endometriyumu korumak için her takvim ayı 10 veya 12 gün ağızdan projestin alınmalıdır.

TABLO 82.1

Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi için uygulanan estrojen ve projestin ilaçlar ve dozlamları

İLAÇ	DOZLAM
A. Estrojen	
Konjüge estrojenler (Premarin)	0.625 mg/gün, ağızdan
Mikronize estradiol	2-4 mg/gün, ağızdan
Mikronize estradiol valerat	2 mg/gün, ağızdan
Etinil estradiol	5-15 μg/gün, ağızdan
Estradiol	25-100 μg/gün, TTS
Konjüge estrojenler (Premarin)	0.625 mg/gün, TTS
B. Projestin	
Medroksiprojesteron asetat	5-10 mg/gün, 12 gün/siklus, ağızdan
Mikronize projesteron	200 mg/gün, 12 gün/siklus, ağızdan
Didrojesteron	10-20 mg/gün, 12 gün/siklus, ağızdan
Noretisteron	0.7-1 mg/gün, 12 gün/siklus, ağızdan veya 0.35-0.5 mg/gün, sürekli, ağızdan
Noretindron asetat	1 mg/gün, sürekli, ağızdan

HRT, menopoz ve sonrasında ortaya çıkan ve yukarıda değinilen akut nöbetleri düzelttikten başka kemik ve lipid metobolizmasındaki bozulmaya bağlı kronik olayların gelişmesini de önler veya geciktirir: **(i)** Koroner kalp hastalığı ve kardiyak ani ölüm insidensini belirgin şekilde azaltır. Ancak daha önce klinik koroner kalp hastalığı başlamış veya myokard infarktusu geçirmiş olanlarda aksi tesir yapar, bu nedenle sekonder profilaksi için kullanılmamalıdır. Bir projestin ile kombine edilmiş olması estrojenin lipidemiyi ve aterosklerotik proçesin hızlanmasını azaltma şeklindeki olumlu etkisini biraz azaltabilir; fakat belirgin bir azalma yapmaz. **(ii)** Kemikte menopozdan sonra rezorpsiyon artmasına bağlı osteoporozun sonlanımları olan kemik mineral dansitesindeki azalma ve kırık insidensindeki artma HRT ile azaltılır. Üç yıllık uygulamanın kemik dansitesini plasebo alanlara göre **vertebralarda 3.5-5 ve kalça kemiğinde 1.7 yüzde puanı** artırdığı saptanmıştır. **(iii)** Menopoza eşlik eden depresyonu, diğer duygudurum bozukluklarını ve uyku bozukluğunu düzeltir. Kombine uygulamanın yaşlılığa bağlı olarak Alzheimer hastalığı dahil kognitif işlevlerin azalmasını, cilt atrofisi ve kırışıklık artması, katarakt gelişmesi, diş kaybı ve periodontal hastalık, kolon ve over kanseri gelişmesini de azalttığı bildirilmiştir; ancak bu konunun büyük boyutlu denemelerle iyice kanıtlanması gerekir.

HRT'ye özel kombine haplar, kontraseptif etki için yeterli değildir.

Amenore : Menstrüasyon görmeme (amenore) çeşitli nedenlere bağlı bir sendromdur. Klinik tanımı, 16 yaşa kadar menarş'ın (ilk menstrüasyonun) olmaması (sekonder seks karakteristikleri oluşsa bile) veya daha önce periyodik menstrüel kanaması olanlarda 6 ay veya daha uzun bir süredir menstrüasyonun kesilmiş olmasıdır. Olguların çoğunda temel patoloji hipogonadizm'dir; bu çoğu zaman over yetersizliğine bağlı hipergonadotropik hipogonadizm şeklinde ve seyrek olarak hipogonadotropik hipogonadizm şeklindedir. **Primer amenore**, genellikle **konjenital over disjenez'i** (Turner sendromu) denilen overlerin gelişmemesine bağlı over yetersizliği durumunda ortaya çıkar. **Sekonder amenorede**, primer neden çocuklukta başlayabilir; bu durumda hasta hiç menstrüasyon görmemiştir. Sekonder amenore puberteden sonra da başlayabilir; hasta bir süre menstrüasyon gördükten sonra kesilmiştir. Sekonder amenorenin çok çeşitli nedenleri vardır. Bunlar arasında adrenal korteks hipo- veya hiperfonksiyonu, tiroid bozuklukları, diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, beslenme bozuklukları, serviks ve vajina ile ilgili konjenital anatomik bozukluklar, ağır anemi, psişik veya somatik stres vb. bulunur. Sekonder amenore tedavisinde uygulama primer nedenin düzeltilmesine yöneliktir. Amenore olgularının % 80'inde amenoreye, kronik anovulasyon (ovulasyon olmaması) eşlik eder; bunun özel bir tipi polikistik over hastalığıdır. Bu hastalıkta estrojenlerin çoğu adrenal kaynaklıdır, amenore ile birlikte hirsutizm, obezite, FSH düzeyinde azalma, fakat LH düzeyinde aşırı artma vardır. Estrojenler ve projestinler amenore olgularında hem teşhis için ve hem de gerektiğinde tedavi için kullanılırlar. **Bunları uygulamadan önce amenorenin gebeliğe bağlı olmadığından emin olmak gerekir.**

Hormonlarla yapılan **tanı testi,** amenoreye yol açan endokrin bozukluğun yeri (over, endometriyum, ön hipofiz veya hipotalamus) hakkında bilgi verir.

Hastada yeterli estrojen salgısı olup olmadığını anlamak ve endometriyumun cevap verme yeteneğini ortaya koymak için **projestinlerle test** yapılır. Bu amaçla: (i) projesteron solüsyonu tek doz halinde 100-200 mg i.m. injekte edilir veya, (ii) daha iyisi, 5 gün süre ile ağızdan günde 10 mg medroksiprojesteron asetat verilir. İnjeksiyondan sonra veya ağızdan ilaç verilmesi kesildikten sonra 3-5 gün içinde uterus kanaması olursa, endometriyumda yeterli bir estrojenik stimülasyonun varolduğu ortaya konulmuş olur ve anovülasyon olasılığı fazladır. Böyle bir sonuç overlerde foliküler mekanizmanın çalışmasının düzensiz olduğunu veya gonadotropinlere yeterli derecede cevap vermediğini ya da ön hipofizden uygun miktar ve zamanda gonadotropin salgılanmadığını gösterir. Kesilme kanaması olmamışsa overlerin çalışmadığı ve dolayısıyla endometriyum üzerinde estrojenik bir stimülasyon bulunmadığı ya da uterusun kapalı olduğu (uterus sineşisi bulunduğu) anlaşılır. 4 haftalık kombine oral estrojen+projestin uygulaması yapılır; ilaç kesildikten sonra kanama olmazsa bozukluk overde değil, uterustadır.

Primer over yetersizliğinin düzeltilmesi için, **yerine koyma tedavisi** yapılarak jenital organların ve sekonder seks karakteristiklerinin geliştirilmesi ve sürdürülmesi sağlanır. Sekonder seks karakteristiklerinin başlatılması için estrojen fizyolojik dozda tek başına yeterli olabilir. Fakat tek başına estrojen kullanmanın sakıncalarını ön-

lemek için ve gelişmenin sürdürülmesi için bir projestinle birlikte kullanılır: Tavsiye edilen bir program şöyledir: ilk 12 gün ağızdan 0.625 mg (veya bazen iki katı) konjüge estrojen preparatı verilir; son 10 gün estrojene ilave olarak ağızdan günde 10 mg medroksiprojesteron asetat verilir. Böylece her ay toplam 22 günlük siklik uygulama yapılır.

Başlangıçta 1 yıl kadar, yerine koyma dozunda sadece estrojen verilerek gelişme sağlanabilir ve sonra yukarıdaki siklik kombine uygulamayla gelişme sürdürülür. Sözkonusu durumda yapılan siklik kombine tedavi için oral kontraseptif haplar kullanılmaz; çünkü bunlar yerine koyma için gereken fizyolojik dozun çok üstünde (farmakolojik veya suprafizyolojik dozda) ilaç içerirler.

Dismenore : Bu durum primer veya endometriyoz olgularında olduğu gibi sekonder olur. Primer dismenorenin nedeninin luteal dönemde, projesteron etkisi altında myometriyumda aşırı miktarda prostaglandin yapılması olduğu sanılmaktadır. Bunun için kombine estrojen tedavisi ile ovülasyon ve steroidojenez inhibe edilerek dismenore önlenebilir. Bu amaçla oral kontraseptif müstahzarları kullanılabilir. Ayrıca indometasin, diklofenak, naproksen vb. gibi güçlü prostaglandin sentez inhibitörü antiinflamatuvar ilaçlar verilebilir.

Kız çocukların aberrant büyüme durumları : Normal büyümenin patolojik sayılmayan,alışılmışın dışındaki şekillerinde estrojenlerle tedavi yapılabilir. Bu aberrant şekilleri, tanımları gereği başka bir bozukluğa (hipogonadizm, jigantizm vb. gibi) bağlı olmayan **bünyesel (konstitüsyonel) durumlardır.** Ancak bir bozukluğa bağlı olan sekonder büyüme bozukluklarından ayırt edilmeleri gerekir. Bünyesel nitelikte olan aberrant büyüme şekillerinde tedavi yapılmasa bile normal puberte yaşından birkaç yıl sonra şikayetler ortadan kalkar. Ancak çocuğun ve ailenin psişik stresi hekimi tedavi yapmaya zorlar.

Aberrant büyüme şekillerinden biri, kız çocuklarında **aşırı büyümenin eşlik ettiği puberte gecikmesidir.** Puberte gecikmesinin iki boyutu vardır. Şöyle ki 13 yaşa kadar meme gelişmesi olmamışsa klinik bakımdan **pubertenin başlangıcı gecikmiştir;** eğer menstrüel kanama, memelerin gelişmeye başlamasından sonra 5 yıl içinde olmamış ise **pubertenin gelişmesi veya ilerlemesi bozuktur.** Puberte gecikmesi kızlarda, erkek çocuklara göre çok daha seyrek görülür ve olguların çoğunda over yetersizliğine bağlı hipergonadotropik hipogonadizm sendromunun veya hipotalamik-pituviter eksenin yetersizliğine bağlı olan hipogonadotropik hipogonadizm sendromunun bir belirtisi olarak kendini gösterir. Hipogonadizm ile bir ilişkisi olmayan aşırı büyüme ile birlikte puberte gecikmesi durumunda yüksek (farmakolojik) dozda estrojen bir projestinle birlikte siklik biçimde verilerek büyüme süprese edilebilir. Bu uygulamada estrojen dozu, yerine koyma tedavisindekinin 10 katı kadardır. Örnek bir program, devamlı olarak günde 5-10 mg ağızdan konjüge estrojen veya eşdeğerinin verilmesi ve her ayın sonuna doğru 7-10 gün günde 10 mg medroksiprojesteron asetat veya 1.4-4.2 mg noretindron verilmesidir; projestin'in kesilmesi siklik kanamaya neden olur.

Aberrant büyüme durumlarının **ikinci bir şekli, pubertenin bünyesel gecikmesi ile birlikte büyümenin de gecikmesi**dir (constitutional delay of puberty, CDP). Bu durum erkeklerdeki bünyesel hızlı büyüme gecikmesi durumuna benzer. Tedavisi için 3 ay süre ile replasman dozunda ağızdan estrojen verilir (günde 5-10 μg etinil estradiol veya 0.625-1.25 mg konjüge estrojen karışımı). Gelişme geriliği devam ediyorsa, 6 ay aradan sonra ikinci bir üç aylık kür yapılır. Sekonder seks karakteristikleri belirmişse estrojen 21-25 gün süre ile siklik bir şekilde verilir ve ara kanaması (bak. 87. Konu) oluyorsa, estrojen siklusunun son 10 günü ağızdan projestin (örneğin günde 5-10 mg medroksiprojesteron asetat) verilir. Bu çocuklarda büyüme hormonu eksikliği söz konusu ise önce bu hormonla tedavi yapılır ve sonra estrojen tedavisine geçilir. 17 yaşına kadar gelişmede düzelme olmazsa gonadotropin eksikliği söz konusu olabilir.

Hirsutizm : Adrenal korteksinin veya overlerin aşırı miktarda androjen salgılaması, kadınlarda hirsutizme (aşırı kıllanmaya) ve amenoreye neden olur. Özellikle estetik bakımdan can sıkıcı olan hirsutizme karşı, ACTH salgılanmasını süprese etmek için altı ay düşük dozda glukokortikoid tedavisi uygulanır; **eğer durum düzelmediyse,** androjenlerin over kaynaklı olduğuna hükmedilerek periyodik estrojen tedavisi yapılır. Estrojen tedavisinin, etkilerinin belirgin hale gelmesi için bir yıla kadar uzayabilen bir süre uygulanması gerekir; çünkü tedavi yeni kıl çıkmasını önler, fakat daha önce çıkanların düşmesini hızlandırmaz. Aynı amaçla depo medroksiprojesteron asetat injeksiyonu veya kombine oral kontraseptif müstahzarları verebilirler. Oral kontraseptif olarak, dezojestrel veya jestoden gibi, sentetik projestinler içinde en az androjenik yan tesiri olan bir projestin içeren kombinasyonlar tercih edilir. Hirsutizm tedavisinde üçüncü bir yaklaşım **siproteron asetat** gibi antiandrojenik bir ilaç verilmesidir (bak. 81. Konu).

Eğer Cushing sendromu veya hastalığı, konjenital adrenal hiperplazisi veya over ya da adrenal korteks tümörü varsa bu durumlara özgü tedavi uygulanmalıdır. Eğer hirsutizm ile birlikte virilizm yapacak derecede androjen fazlalığı varsa, bunun tümöre bağlı olma ihtimali fazladır. Estrojen tedavisi sadece, böyle bir durum yoksa uygulanır.

Disfonksiyonel uterus kanamaları : Bu kanamalar, eğer projesteron'un egemen olması sonucu endometriyumun atrofik kalmasına bağlı ise estrojen tedavisi yapılır. Bu klinik duruma ve tedavisine projestinler bölümünde değinilmiştir (bak. s. 1331).

Diğer kanamalar : Kapiler kanama eğiliminin arttığı durumlarda (hemorajik diyatez), herediter telenjiektazide ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında gelişen gastrointestinal telenjiektazilere bağlı kanamalarda oral estrojen veya estrojen-projestin tedavisi başarılı bulunmuştur. Ancak antikoagülan etkinliği daha güçlü olan danazol belirtilen kanama durumlarında estrojenlere tercih edilir. Diğer kanamalı durumlarda estrojenler yeterli bir antikoagülan etkinlik göstermezler.

Endometriyum hiperplazisine bağlı uterus kanamalarında yüksek dozda kısa süre estrojen verilmesi (örneğin 2-3 saatte bir ağızdan 10 mg dietilstilbestrol) veya i.v. 20 mg estriol süksinat injeksiyonu kanamayı geçici olarak durdurabilir. Hiperplazinin uzun süreli tedavisi için projestinler kullanılır.

Prostat kanseri ve meme kanseri: Estrojenlerin bu yerlerde kullanılışına 36. Konuda değinilmiştir.

Primer hiperparatiroidizmin tedavisi: Bu klinik durumda cerrahi girişimle paratiroid bezleri çıkartılarak radikal tedavi yapılır. Cerrahi girişim yapılamıyan olgularda estrojen ilaçlarla, yükselmiş olan kalsemi düşürülebilir.

YAN TESİRLERİ

Estojenlerin en sık görülen yan tesiri **bulantı**dır; aşırı dozda verildiklerinde kusma ve diyare de oluşabilir. Karın krampı ve şişkinliği yapabilirler. Gebeliğin başlangıcında olduğu gibi, bulantı özellikle sabah vakti fazla olur; uzun süren tedavi sırasında ilk birkaç haftadan sonra kendiliğinden kaybolur. Bulantı nedeniyle iştah pek etkilenmez ve kilo kaybı genellikle olmaz. İlacın ağızdan veya parenteral verilmesi bulantı insidensini değiştirmez.

Uzun süren estrojen tedavisi, **endometriyum hiperplazisine** ve buna bağlı olarak öngörülemeyen zamanlarda aşırı kanamalara neden olur. Bu önemli yan tesiri önlemek için, estrojenler yukarıda belirtildiği şekilde periyodik olarak kullanılır ve kanamanın daha az miktarda ve öngörülen zamanda olması sağlanır. Birlikte bir projestin verilmesi, hiperplaziyi ve kanamayı daha da azaltır. Ufak dozda veya androjenlerle birlikte verilmeleri de hiperplazinin ve kanamanın hafif olmasını sağlayabilir.

Estrojenlerin **kanserojen** etkilerine yukarıda değinilmiştir.

Estrojenler, karaciğerde bazı organik iyonların (BSP gibi) safraya itrahını yavaşlatırlar; bu nedenle karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalarda yetmezliği artırabilirler. Uzun süren estrojenlerle tedavi edilen kadınlarda kolesistopati insidensi artar. Su ve tuz tutulması nedeniyle hipertansiyon ve kalp yetmezliğini şiddetlendirebilirler. Migren ve epilepsi nöbetlerini sıklaştırabilirler.

Kanın koagülasyon yeteneğini artırırlar. Bundan ve bununla ilgili olarak **tromboembolik yan tesirler**in oluşmasından 83. Konuda söz edilmiştir.

Estrojenler oral konstraseptif olarak veya HRT için kullanılan dozlarda her ne kadar ateroskleroz gelişmesini yavaşlatabilirlerse de farmakolojik dozlarda tromboz oluşmasını artırdıklarından koroner damar hastalığı üzerinde zararlı tesir yapabilirler. Özgeçmişinde myokard infarktusu öyküsü bulunan kimselerde farmakolojik dozda estrojen (günde 5 mg konjüge estrojen gibi), yeni bir infarktusa bağlı ölüm insidensini artırır. Günde 5 mg dietilstilbestrolla tedavi edilen prostat kanserli hastalarda da kardiyovasküler hastalıklardan ölüm insidensi artar; fakat yerine koyma dozunda (fizyolojik dozda) estrojenlerle tedavi gören postmenopozal kadınlarda yeni bir kardiyovasküler hastalık ortaya çıkması oranının azaldığı bulunmuştur. Framingham incelemesinde (Wilson ve diğ., 1985), estrojen kullanan sigara içen postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler morbiditenin % 50 oranında arttığı bulunmuştur. Ancak yapılan incelemelerin çoğunda postmenopozal kadınlarda uzun süreli estrojen kullanımının koroner arter hastalığı riskini azalttığı bulunmuştur; bu incelemelerdeki kadınlar postmenopozal şikayetler için tek başına aşağı yukarı fizyolojik dozda estrojen kullanıyorlardı. Aynı amaçla projestinle kombine estrojen alınması, eğer **projestin dozu yüksekse** risk azalmasını tersine çevirebilir.

Estrojenler genellikle fazla lipofilik bileşikler olduğundan lokal uygulandıklarında kolayca absorbe edilebilirler ve plazmada etkin bir kan düzeyi oluşturabilirler. Bazı indikasyonlarda krem veya losyon şeklinde **lokal uygulanan estrojenler**, sistemik yan tesirlere neden olurlar.

Estrojenlerin **teratojenik etki** potansiyelleri vardır. **Erkek fötüsta feminizasyona** neden olabilirler. Dietilstilbestrol kullanan gebe kadınlardan doğan kız çocuklarda geç teratojenik etki ortaya çıkar (bak. s. 1329).

KONTRİNDİKASYONLARI

Endometriyum kanseri ve premenopozal dönemdeki meme kanseri olgularında kanserin büyümesini hızlandırdıklarından kesinlikle kullanılmamalıdırlar. Hipofiz adenomunun gelişmesini de hızlandırırlar.

Uterus kanamalarının etiyolojisi belirlenmemişse, endometriyum hiperplazisi veya kanseri olasılığı nedeniyle, bu durumda estrojen kullanılmamalıdır; estrojenler bu patolojik durumların ikisini de şiddetlendirirler.

Tromboembolik hastalık geçirenlerde, karaciğer yetmezliğinde ve porfiria'lı hastalarda da kontrindikedirler. Estrojenler porfirin oluşumunu artırırlar.

Hipertansiyon ve migreni şiddetlendirebildiklerinden bu hastalıklarda kullanılmaları genellikle kontrindikedir. Gebelikte estrojen kullanılması kontrindikedir.

Yukarıda sayılanlara karşılık Alzheimer hastalığına karşı koruma sağlayabilirler.

II. Projestinler (Projestojenler)

Projesteron ve onun gibi etki yapan ilaçlara projestinler veya projestojenler adı verilir. Projestin adı ilk olarak 1930'larda kasaplık hayvanların corpus luteum'undan hazırlanan ekstrenin içinde bulunan ve deney hayvanlarının endometriyumunda corpus luteum'a özgü etkileri oluşturan etkin madde için kullanılmıştır. Günümüzde projestin, projesteron benzeri etki yapan sentetik steroidal ilaçlar için genel ad olarak kullanılır.

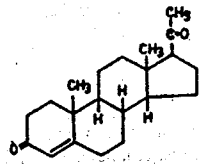
Projesteronun Farmakokinetik Özellikleri

Projesteron karaciğerde önemli ölçüde ilk-geçiş eliminasyonuna uğradığı için ağızdan ancak 100 mg verildiğinde etkin plazma düzeyi oluşturabilir.

Projesteron plazmada bir transport proteini olan **transkortin**'e kısmen bağlanmış olarak bulunur; transkortin plazmada kortikosteroid hormonları da bağlar. Projesteron karaciğerde ve ince barsak mukozasında hızlı bir şekilde metabolize edilir. **Oral biyoyararlanımının** yaklaşık % 25 olduğu kestirilmiştir. Eliminasyon yarılanma ömrü bireyler arasında değişkenlik gösterir ve 19 ile 95 dakika arasında bulunmuştur. **Karaciğerdeki metabolizması** A halkasının indirgenmesi, hidroksilasyon ve konjugasyon suretiyle olur. Başlıca metaboliti **pregnandiol** (5β-pregnandiol)'dür; injekte edilen projesteron'un yaklaşık % 30'a varan bir kısmı bu maddeye dönüşür. Diğer metabolitleri 5α-pregnandion ve 20α-dihidroprojesterondur; bunlar zayıf projesteron-benzeri etkinlik gösterirler. Pregnandiol glüküronik asid ile konjüge edilir ve bu şekilde böbrekten idrara itrah edilir. Projesteron fazla lipofilik bir hormon olduğundan kısmen yağ dokusunda depo edilir.

Miktar ölçümü ve biyoesey: Vücutta projesteron sentez hızının ölçüsü, günde **idrarla çıkarılan pregnandiol miktarı**dır. Bu miktar gününe ve kişiye göre oldukça fazla değişkenlik gösterir. Vücutta salıverilen projesteronun yaklaşık % 25-30 kadarlık bir kısmı idrarda pregnandiol şeklinde çıkar.

Son zamanlarda kompetitif protein bağlama yöntemi ile projesteronun plazmadaki düzeyini duyarlı bir şekilde ölçmek mümkün olmuştur; bu yöntemde bağlayıcı protein olarak kortikosteroidlerden temizlenmiş transkortin kullanılır. Projesteron miktarı gaz kromatografisi yöntemi veya kompetitif protein (transkortin) bağlama yöntemi ile de ölçülebilir. Eskiden projesteron miktarı **biyoeseyle** ölçülürdü; bu hormon için duyarlı ve tutarlı sonuç veren basit bir biyosey testi yoktur. En tercih edileni olgunlaşmamış tavşanlarda önceden 6 gün estrojen uygulayıp, ("priming" yapıp), sonra projesteron etkinliği ölçülecek maddeyi 5 gün injekte etmek suretiyle yapılan **Clauberg testidir.** Bu testte injeksiyondan bir süre sonra hayvanın uterusu çıkarılarak endometriyum histolojik bakımdan incelenir. Tavşanlarda projesteron endometriyumda salgı bezlerinin aşırı dereceğe gelişmesine ve bağ dokusunun yerini tamamen almasına neden olur; bu durum endometriyum kesitinde **"uterus dantell"** denilen tipik görünüşü oluşturur. Bu testin sonuçları, insandaki etki gücünü öngörmeye yetmeyebilir. Projestin ilaçların projesteron-benzeri etkinliğini **insanda test etmeye özgü,** menstrüasyon gecikmesini veya endometriyal bezlerde glikojen toplanmasını ölçmeye yönelik testler geliştirilmişse de bunlar pratik ve güvenilir değildir. Clauberg testindeki etkilerinin aksine projestinler yüksek dozda ve uzun süre verilirlerse endometriyumda atrofi yaparlar.



Projesteron

PROJESTERON ve SENTETİK PROJESTİNLERİN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Projesteron tek başına değil, genellikle estrojenle sinerjistik bir şekilde etkileşmek suretiyle, kendine özgü tesirleri meyana getirir. Estrojenlerle projesteron arasındaki sinerjistik etkileşme tek yönlüdür; şöyle ki estrojenler, projesteronun etkilerini artırırlar, fakat projesteron estrojenlerin etkinliğini artırmaz; aksine antiestrojenik etkinlik gösterir. Projestinlerin, **estrojenlerin etkinliğini azaltması** başlıca üç nedene dayanır: (i) Projesteron ve diğer projestinler hedef hücrelerde estrojen reseptörü sentezini azaltırlar, (ii) 17β-hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin etkinliğini artırarak estradiol (17β-estradiol)'un zayıf bir estrojen olan estrona dönüşümünü kolaylaştırırlar ve (iii) estrojen sulfotransferaz enzimini aktive ederek estrojenlerin biyolojik etkinliği olmayan estrojen sülfat metabolitlerine dönüşümünü hızlandırırlar. Estrojenlerin, projesteronun etkilerini artırmaları onların hedef hücrelerdeki reseptörlerinin sentezini artırmalarına bağlıdır ("priming" olayı, bak.76. Konu, VI. Kısım).

Projesteronun **başlıca üç fizyolojik işlevi** vardır ve etkileri genellikle bu işlevlerin yerine getirilmesine olanak verecek biçimdedir: (i) Ovumun döllenmesi ile ilgili olayları kolaylaştırır. (ii) Döllenmiş ovumun uterusta endometriyum üzerine implantasyonunu yani nidasyonu sağlar. (iii) Gebeliğin sürdürülmesini sağlar. Sentetik projestinler, projesteron türevi olan hidroksiprojesteron, medroksinorejsteron ve didrojestoren hariç bu işlevlerde **projesteronun yerini tutamazlar.**

Hipotalamus ve ön hipofiz: Projesteron ve sentetik projestinler suprafizyolojik dozlarda ön hipofizde LH sentezini ve salgılanmasını azaltırlar; ovülasyonu suprese edebilirler. FSH'nin sentez ve salıverilmesi üzerinde daha az etkilidirler. Bu olay, esas olarak, hipotalamustan GnRH salgılanmasını inhibe etmelerine bağlıdır ve GnRH veya analogunun dışardan verilmesi LH düzeyini normale yükseltebilir. Oral kontraseptif haplardaki dozlarda (günde 350 μg) verilen noretisteron'un ovülasyonu kadınların % 50'sinden azında suprese ettiği bulunmuştur; daha yüksek dozda (günde 5-10 mg), bu ilaç ovülasyonu deneklerin hepsinde suprese eder.

Uterus: Mestrüel siklus sırasında ilk iki hafta boyunca estrojen etkisi altında endometriyumun tek katlı epitel hücreleri mitozla hızlı bir şekilde çoğalırlar ve salgı bezlerini oluştururlar; aynı zamanda damarlar da proliferasyona uğrar, ödem oluşur ve stroma kalınlaşır. Siklusun ortasında projesteronun fazla salgılanmaya başlaması, **endometriyumda mitolik etkinliği suprese eder,** hücrelerin farklılaşmasını stimüle eder ve kalınlaşmayı durdurur. Salgı bezleri eldiven parmağına benzeyen silindirik şekillerini kaybederler, lumenleri genişler ve boğumlu bir spiral şekli alırlar. Bezler salgılamaya başlar. Bez hücrelerinin taban kısmında bulunan glikojen lumene bakan yüze yaklaşır ve uterus boşluğuna salgılanır; ayrıca, bu hücrelerde subnukleer vakuollar gelişir.

Sentetik projestinler ise suprafizyolojik dozlarda, endometriyum bezlerinde **atrofi** yapar; stromada yukarıda projesteron için belirtilen değişmeler onlarla da olur. Bu durumdaki endometriyum blastokistin implantasyonu için elverişsizdir. Sentetik projestinlerin menstrüel kanama beklenen günde veya bundan birkaç gün önce verilmesi, menstrüasyonu tehir ettirir; bu etki birlikte estrojen verilirse daha da belirginleşir.

Ovum döllenmişse oluşan zigotun uterus boşluğuna girmesi ve endometriyum üzerine implantasyonu insanda ovülasyondan yaklaşık bir hafta sonra olur. Projesteronun etkisiyle endometriyum önceden hazırlanmamışsa implantasyon olamaz. İmplantasyon için ortamdaki estrojen/projesteron oranı önemlidir. Estrojenin azalması implantasyonu geciktirir. Estrojen fazlalığı ise implantasyonu bozar. İmplantasyonun projesteron tarafından kolaylaştırılmasında, bu hormonun T lenfositlerini inhibe ederek implantasyon yerinde blastokist'e ve ileride ondan oluşan embriyoya karşı immünolojik red (rejeksiyon) reaksiyonunu önlenmesinin de katkısı vardır.

Projesteronun **serviks bezleri (endoservikal bezler)** üzerine de etkisi vardır. Menstrüel siklusun ilk haftasında bu bezler az miktarda ve koyu kıvamda bir mukus salgılarlar; bu nitelikteki mukus spermatozoidlerin servikal kanaldan içeri girmesini engeller. Estrojen salgısının artmasıyla siklusun ikinci haftasında sıvık ve bol miktarda (yaklaşık 30 kez daha fazla) mukus salgılanır. Bu mukus spermatozoidlerin uterusa sokulması için elverişlidir ve ayrıca spermatozoidi döllemeye yapabilecek hale getirir. Bu olaya **kapasitasyon** denilir. Ovülasyondan sonra projesteron salgısının artması, serviks bezlerinin salgısını miktarca azaltır, servikal mukusun protein ve sialik asid içeriğini artırır; mukusun glikofibrillerinin bağlanmasını artırır. Sonuçta mukusun viskozitesi artar ve elastikliği azalır. Bu durumdaki servikal mukus spermatozoidin geçişine elverişli değildir. Projesteron etkisi altında oluşan salgıda **dekapasitasyon** faktörü denilen ve spermatozoidin döllemeye yeteneğini inhibe eden bir madde bulunur. Projesteronun sözü edilen etkisi, uterusa ovülasyondan sonra daha fazla spermatozoid girmesini ve ikinci bir döllenmeyi engelleme amacına yönelik olabilir. Servikal mukus salgısı üzerindeki azaltıcı ve bozucu etkiler sentetik projestinlerle de oluşur.

Projesteronun uterustaki üçüncü etkisi, **myometriyum düz kasları** üzerindedir. Projesteron uterus düz kas hücrelerini inhibe ederek gevşetir. Oksitosine karşı myometriyum hücrelerini duyarsız kılar. Myometriyum içinde kontraksiyon oluşması ve yayılmasını bloke eder. Plasentada fazla miktarda oluşan ve plasentanın konumu nedeniyle myometriyumla yüksek konsantrasyonda temasa gelen plasenter projesteronun gebelik sırasında myometriyumun inhibe edilmesinden birinci planda sorumlu olduğu sanılmaktadır. Projesteronun söz konusu etkisi gebeliğin sürdürülmesine katkıda bulunur.

Overler : Ovülasyondan sonra overde corpus luteum oluşmasına paralel olarak projesteron salgılanması artar. Sentetik projestinler yukarıda belirtildiği gibi ovülasyonu inhibe ederler; overlerde steroid sentezini azaltırlar. Sentetik projestinlerin projesteron türevi olanları hariç diğerleri, corpus luteum'ları çıkarılmış deney hayvanlarında gebeliği sürdüremezler. Projesteron ve türevleri sürdürebilirler. Küçük dozda noretisteron ve benzeri projestinleri alan kadınlarda corpus luteum'un görünüşe göre normal olduğu, fakat projesteron ve diğer steroidlerin üretiminin azaldığı bulunmuştur.

Fallop borusu : Projesteron Fallop borusu (tuba uterina)'nın motilitesini azaltır, estrojenler ise artırır. Ovülasyondan sonra ovumun düzenli bir hızda tuba içinde uterus boşluğuna doğru ilerlemesi bu iki hormon arasındaki konsantrasyon dengesine bağlıdır. Fallop borusu aynı zamanda ovumun döllendiği yerdir.

Memeler : Projesteron, estrojen ile sinerjizma halinde puberte sırasında memelerin gelişmesini ve gebelik sırasında memelerin süt salgılayan bezlerinin asinuslarının daha da gelişmesini sağlar. Bu etki çok hafif olarak menstrüel siklusun luteal döneminde de ortaya çıkar. Gebelikte, anılan iki hormonun etkisi altında meme stromasında vaskülarizasyon artar ve asinuslarda salgı birikir. Salgının başlaması, doğumdan sonra plasentanın atılması sonucu, bu hormonların düzeylerinin düşmesi ve ön hipofizden prolaktin salgısının artması sayesinde olur. Doğum sırasında veya doğumdan sonra yüksek dozda estrojen veya estrojenle birlikte projesteron verilmesi, prolaktin salgılanmasının inhibisyonu sonucu, laktasyonun azalmasına ve giderek durmasına neden olur.

Termojenik etki : Projesteron ve diğer bazı projes-

tinler yüksek dozda verildiklerinde vücut temperatürünü yükseltirler. Menstrüel siklusun ikinci yarısında temperatürün 0.5-1°C kadar yükselmesi bu sırada projesteron salgısının artmasına bağlıdır. Sözü edilen temperatür yükselmesinin başlaması, ovülasyonun olduğu zamanı belirlemek için bir gösterge teşkil edebilir. Termojenik etkinin, hormonun hipotalamusta termoregülatör merkezi etkilemesine bağlı olması muhtemeldir.

Natriüretik etki : Projesteron böbrek tubuslarında aldosteronu kısmen antagonize eder; böylece, yüksek dozda verildiğinde, natriüretik ve diüretik etki yapar.

SSS depresyonu ve solunum stimülasyonu : Projesteron yüksek dozda verildiğinde sedatif etkisi ile uyuklama yapabilir. Bir zamanlar katı genel anestezik olarak kullanılan hidroksidon adlı steroid, yapıca projesterona benzer. Projesteron solunum merkezinin karbondioksite duyarlılığını artırır ve solunumu stimüle ederek kan CO_2 düzeyini düşürür. Bazı sentetik projestinler solunumu etkilemezler. Kedi korteksinde penisilin odağına bağlı spontan deşarjları, antiepileptik ilaçlar gibi, inhibe eder; bu bakımdan klonazepama yakın bir derecede etkili bulunmuştur. Medroksiprojesteron insanlarda antiepileptik ilaç olarak denenmiştir.

Metabolik etkileri : Projesteron'un, estrojenlerin aksine protein metabolizması üzerindeki etkisi pek belirgin değildir; zayıf bir katabolik etki yapabilir. Projestinler (noretindron asetat gibi), plazma trigliserid düzeyini düşürürler. Projesteron ve türevlerinin bu şekilde bir etkisi yoktur. Öte yandan oral kontraseptif müstahzarlarda olduğu gibi, estrojenlerle kombine olarak kullanılan sentetik projestinlerin büyük bir kısmı; androjenik (antiestrojenik) etkinlikleri nedeniyle, estrojenlerin plazmada yaptığı total ve DDL kolesterolu düzeyindeki azalmayı ve yüksek dansiteli lipoprotein (YDL), özellikle YDL_2 kolesterolu düzeyindeki artmayı azaltırlar veya tersine çevirerek DDL'de artma ve YDL'de düşme yapabilirler. YDL_3 üzerindeki yükseltici etkisine pek dokunmazlar. Tersine çevirme yönünden 19-nortestosteron türevleri projesteron türevlerine göre daha etkin bulunmuştur. Sözü edilen sentetik projestinler, tek başlarına uzun süre verildiklerinde, ateroskleroz gelişmesini yavaşlattığı veya önlediği kabul edilen YDL'nin (bak. 44. Konu) plazma düzeyini, hepatik lipaz etkinliğini stimüle ederek düşürürler; örneğin uzun süre parenteral yoldan tek başına noretisteron enantat uygulanan sağlıklı kimselerde bu ilacın trigliserid ve total kolesterol düzeyini değiştirmediği, fakat YDL kolesterolü düzeyini azalttığı bulunmuştur. YDL düzeyindeki azalma, doz ile orantılı bir derecede olur. **Dezojestrel** ve **jestoden** diğer sentetik projestinlere göre daha az androjenik etkinlik gösterirler. Dezojestrel, jestoden veya düşük doz noretindron içeren kombine kontraseptif hap alanlarda estrojenlerin YDL'yi yükseltici ve DDL'yi düşürücü etkinliği engellenmez. Jestoden'in androjenik etkinliği dezojestrelinkinden de daha düşüktür. Levonorjestrel projestin etkinliğine ilave olarak estrojenik ve belirgin androjenik etkinlik gösterir.

Yukarıda belirtilen duruma göre, androjenik etkinliği belirgin olan sentetik projestinlerin yüksek dozda uzun süre kullanılması arterleri bozabilir ve aterosklerotik kronik kalp hastalığına ve diğer iskemik bozukluklara yol açabilir; ancak bu ilaçlar estrojenlerin aksine pıhtılaşmaya dokunmadıkları için direkt olarak tromboembolik bozukluk yapmazlar ve venlere dokunmazlar. Potansiyel proaterosklerotik etkinlikleri uzun süreli ve kontrollu denemelerle henüz yeterince incelenmemiştir.

Yüksek doz (480-1600 mg/gün p.o.) mejestrol asetat ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında projesteron-benzeri olan bu ilacın antineoplastik etkisinden bağımsız bir şekilde iştah artmasına ve kilo almaya neden olduğu görülmüştür. Projestinler oral kontraseptifler içindeki dozlarda da iştah artması yaparlar. Bu etkinin mekanizması belli değildir. Endotoksinlerle stimüle edilen makrofajların salgıladığı zayıflatıcı bir hormon olan kaşektin'in üretim ve etkisinin mejestrol asetat tarafından azaltıldığı bulunmuştur.

Son zamanlarda, kemiklerdeki osteoblastlarda projesteron reseptörlerinin varlığı kanıtlanmış ve projesteronun bir kemik faktörü gibi etki yaptığı ileri sürülmüştür.

Etki mekanizması : Projestinler hedef hücrelerdeki spesifik etkilerini projesteron reseptörlerini aktive etmek suretiyle yaparlar. Reseptör molekülünde bir hormon-bağlayan alan, DNA'ya bağlanan alan ve ısı şoku proteini bağlayan alan vardır (bak. 76. Konu, V. Kısım). Agonist molekülü reseptöre bağlandığında, reseptör molekülündeki konformasyonel bir değişiklik sonucu hsp 90 molekülden kopar. Böylece reseptör molekülünün DNA'ya bağlanan alanı açılır ve molekül, projesteronla düzenlenen bir genin yukarı tarafındaki **hormon (projesteron) yanıt elemanları** (hormone response elements) denilen DNA bölgesine bağlanır. Böylece, düzenlenen genin transkripsiyonu stimüle edilir. Meydana gelen özgül mRNA'lar hedef hücrede projesteron fonksiyonları ile ilgili proteinlerin sentezini artırırlar. Steroid hormon reseptörlerinin agonistler tarafından aktive edilmesi ile meydana gelen olaylara 76. Konuda değinilmiştir.

Projesteron reseptör proteininin sentezi için, **ortamda estrojen bulunması gerekir.** Deney hayvanlarında kastrasyon sonucu, projesteron bağlayan proteinin hedef hücrelerden kaybolduğu ve bu hayvanlara estrojen uygulanması sonucu tekrar ortaya çıktığı görülür. Bu durum, projesteronun etkili olabilmesi için, niçin önceden estrojen verilmesi ve ortamda estrojen bulunması gerektiğini açıklar.

PROJESTİN İLAÇ TÜRLERİ

Projesteronun ağız yolundan etkili olmaması, daha doğrusu, ağızdan görece yüksek miktarda verilmesinin gerekmesi nedeniyle bu yolun pahalı olması, bu yoldan ve özellikle oral kontrasepsiyon amacı ile kullanılacak yeni projestinlerin sentezini teşvik etmiştir. Sentetik projestinler yapılarına göre başlıca **iki grupta** toplanırlar. **(i) Testosteron türevleri:** Bunlardan **testosteron türevi** olan etisteron (etinil testosteron), dimetisteron ile **19-nortestosteron** türevi olan noretisteron (etinil nortestosteron), noretinodrel, etinodiol diasetat, linestrenol, alilestrenol ve norjestrel'in projestin etkinliği yanında bir miktar **androjenik etkinliği** de vardır. Bu gruptan, daha sonra kullanıma giren dezojestrel, jestoden ve norjestimat'ın gravimetrik projestin etki gücü daha yüksektir ve androjenik etkinliği düşüktür. **(ii) Projesteron türevleri:** Bunlar arasında medroksiprojesteron asetat, mejestrol asetat, didrojesteron, 17α-hidroksiprojesteron kaproat ve jestonoron kaproat, bulunur. Etki kalıpları projesteronunkilere yakından benzer ve androjenik yan tesirleri yok denebilecek derecededir.

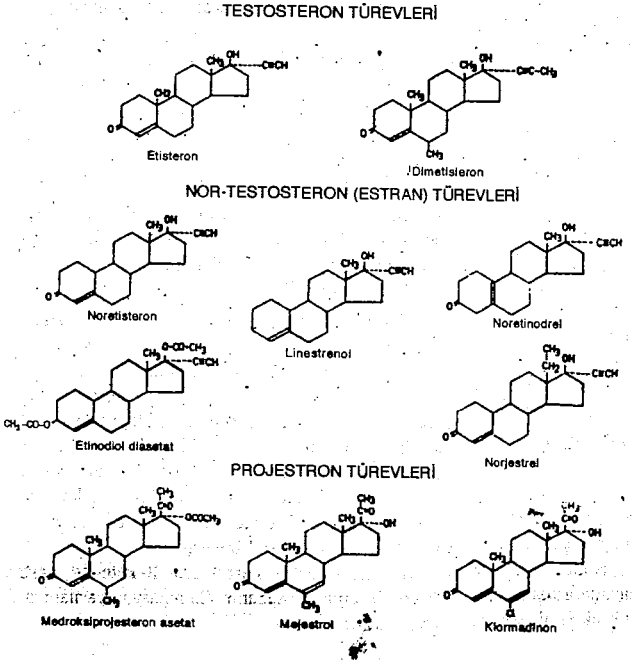
İlk gruptaki sentetik türevlerin farmakolojik etki kalıbı projesteronunkinden genellikle farklıdır. Projesteronda varolan etkilerden bazıları, sentetik türevlerde yoktur veya azalmış derecededir. Bazıları estrojenik ve androjenik (antiestrojenik) etki (estran yani 19- nortestosteron türevleri gibi) gösterirler. Testosteron ve nortestosteron türevlerinin çoğu (noretisteron, dimetisteron linestrenol ve noretinodrel gibi) **ovülasyonu inhibe ederler.** Fakat gebeliğin başlangıcında overleri çıkarılan ve subkütan verilen estron ile priming yapılan fare ve sıçanlarda gebeliği sürdürme yetenekleri yani tipik projesteron-benzeri etkileri zayıftır.

Antrojenik etkinliği olan testosteron türevleri (dimetisteron hariç) ve nortestosteron türevleri (noretinodrel, dezojestrel, ve jestoden ve halen Türkiye'de müstahzarı bulunmayan norjestimat hariç) gebe deney hayvanlarına verildiklerinde dişi fötusta maskülinizasyon yaparlar. Projesteron ve projesteron türevleri böyle bir etkiyi, pratik olarak göstermezler; aksine bunlardan bazılarının (medroksiprojesteron asetat gibi) antiandrojenik etkisi vardır.

Projestinlerin çoğu, estrojenlerle kombine edilerek oral kontrasepsiyon yapmak amacıyla çıkarılmış kombine müstahzarlar halinde bulunurlar. Aşağıda genellikle özel indikasyonlarda projestin olarak kullanılan ilaçlar belirtilmiştir.

1. Projesteron ve türevleri

Projesteron: Ağızdan alındığında sistemik biyoyararlanımı karaciğerde ilk-geçiş eliminasyonuna uğraması nedeniyle düşüktür. Bundan dolayı mikronize şekildeki projesteron, **ağızdan** parenteral dozuna göre yüksek



Şekil 82.1. Sentetik projestinler.

miktarda kullanılabilir (günde 100-400 mg). Bitkisel yağ içinde bir milimetrede 25 mg projesteron içeren steril solüsyon şeklindeki i.m. **injekte edilen müstahzarları** da vardır; projesteron lokal tahriş yapması nedeniyle injeksiyon yerinde ağrı oluşturur.

Hidroksiprojesteron kaproat (heksanoat): Mililitrede 250 veya 500 mg ilaç içeren steril yağlı solüsyon halinde bulunur. Haftada bir veya iki haftada bir, 125-250 mg dozunda i.m. injekte edilir. Bir dozun etkisi 1-2 hafta sürer.

Medroksiprojesteron asetat (MPA): Projesteronun metilasetoksi türevidir. Karaciğerde yavaş inaktive edildiği için ağız yolundan etkilidir. Plazmadaki yarılanma ömrü 30 saat kadardır. Yerine koyma tedavisi için ağızdan günde 2.5 mg dozunda verilir. Günde 5-10 mg veya daha fazlası suprafizyolojik doz sayılır ve bu dozlardaki MPA plazma LH, estradiol ve projesteron düzeyini doza bağımlı bir şekilde düşürür.

Gonadotropin salgılanmasını inhibe etmesine bağlı indirekt ve ayrıca direkt antiestrojenik etkisi vardır. Antiandrojenik etkinlik de gösterir.

Ağız yolundan indikasyona göre günde genellikle 2.5-50 mg dozunda verilir. Ağızdan yinelenen dozlarda verildiğinde plazmada plato (kararlı durum) konsantrasyonuna 2-3 haftalık verilişten sonra eriştiği saptanmıştır. Çeşitli indikasyonlarda depo şekli genellikle ayda bir 150-500 mg dozunda i.m. injeksiyonla verilir. Üç ayda bir verilerek 150 mg dozunda Türkiye dahil bazı ülkelerde **kontraseptif olarak** kullanılır. **Endometriyal ve renal karsinoma**da başlangıçta haftada bir 400-1000 mg. i.m. verilir; düzelme oldu ise etkisi, ayda 400 mg i.m. injeksiyonla sürdürebilir. **Meme kanserinde** ağızdan veya i.m. günde 400-600 mg verilir ve 28 günlük bir kür yapılır; düzelme 8-10 haftada belirgin hale gelir. Duruma göre idame dozuna geçilir.

Jestonoron kaproat: Endometriyum, prostat ve ilerlemiş meme kanserine ve prostat adenomuna karşı haftada bir i.m. injeksiyon suretiyle kullanılabilir.

2. Testosteron Türevi Sentetik Projestinler

Karaciğerde yavaş inaktive edildiklerinden ağız yolundan etkilidirler. Ağızdan projestin verilerek tedavi yapılmak istendiğinde kullanılırlar. Bir kısmının injeksiyonluk şekilleri de vardır. Bazılarının ayrıca estrojenik ve/veya androjenik etkileri bulunduğundan her zaman biri diğerinin yerini tutamaz.

Noretindron (noretisteron): 19-Nortestosteron türevi olan bir projestindir; zayıf androjenik, anabolik ve estrojenik etkisi vardır. Şöyle ki deney hayvanlarında androjenik etki gücünün, testosteron propiyonat'ınkinin % 2'si kadar, estrojenik etki gücünün sıçanlara uzun süre verildiğinde etinilestradiolunkinin yaklaşık % 3'ü kadar olduğu bulunmuştur. Estrojenik etkinliği, sıçanda gösterildiği kadarıyla, kısmen, estrojenik bir metabolite dönüşmesine bağlı olabilir. Projestin testlerinden bazılarında (desidual reaksiyonun stimüle edilmesi ve gebeliğin sürdürülmesi gibi), projesteronun kompetitif antagonisti gibi hareket ettiği görülmüştür. Noretindron ovülasyonu güçlü bir şekilde inhibe eder.

Ağızdan günde 5-40 mg dozunda kullanılır. Noretisteron asetat türevi kitlesine göre ana bileşiğe oranla iki kez daha güçlüdür. Günde ağızdan 2.5-20 mg dozunda kullanılır. Noretisteron enantat'ın yağdaki solüsyonu 2-3 ayda bir 200 mg dozunda i.m. injekte edilmek suretiyle, kontraseptif olarak bazı ülkelerde kullanılır.

Didrojesteron: Projesteron'un bir izomerinin dehidro şeklidir (retroprojesteron). Etkileri projesteronunkine benzer, intrinsik estrojenik veya androjenik etkinlik göstermez. Ovülasyon üzerinde inhibitör etkisi yoktur. Termojenik etkisi olmadığı bildirilmiştir. Dismenore ve premenstrüel gerginlik tedavisinde kullanılır. Bu amaçla, beklenen menstrüasyondan önce 5-10 gün, ağızdan günde 10-20 mg dozunda verilir.

Allilestrenol: 19-Nortestosteron türevi bir projestindir. Etki kalıbı bakımından, projesterona benzer. Estrojenik ve androjenik etkisi çok zayıftır. Ağızdan günde 5-20 mg dozunda kullanılabilir.

Noretinodrel, linestrenol ve etinodiol diasetat: Üçü de, karaciğerde noretisteron'a dönüştürülür. Etkileri onunkine benzer. Oral kontraseptif müstahzarlarına katılırlar.

Norjestrel: Rasemik şekli ve levonorjestrel izomeri ilaç olarak kullanılır. Aktif izomeri olan **levonorjestrel,** jestodenden sonra, kitlesine göre en güçlü etkinlik gösteren iki projestinden biridir (diğeri dezojestrel); rasemik şekline göre iki kez daha güçlüdürler. Oral kontraseptif müstahzarlarına katılırlar. Yukarıda yazılı, daha önce kullanıma girmiş sentetik projestinlere göre gravimetrik etki gücü yüksek olan norjestrel ve levonorjestrele **ikinci kuşak projestinler** denilir.

Dezojestrel: Gravimetrik etki gücü çok yüksek olan, norjestrel türevi bir projestindir. Ovulasyonu stabil bir şekilde suprese etmek için gereken en düşük günlük dozu sadece 60 µg'dır. Androjenik (antiestrojenik) etkinliği, projesteron türevleri hariç diğer projestinlerinkinden daha düşüktür; onlara göre daha fazla estrojenik etkinlik gösterir. Uzun süre kullanıldığında plazmada SHGB düzeyini yükseltir. Bu nedenle SHBG'ye bağlanan doğal estrojenlerin ve testosteron'un total plazma konsantrasyonunu artırır. YDL düzeyini artırırsa da bunun pratik yararı tartışmalıdır. Oral biyoyararlanımı ortalama % 76 kadardır. Barsakta ve karaciğerde **3-keto-dezojestrel'e** dönüşerek etkinlik kazanır. Eliminasyon yarılanma ömrü 16 saat kadardır.

Jestoden: Kimyaca Δ^{15}-levonorjestrel'dir. Gravimetrik olarak en güçlü sentetik projestindir. Antiestrojenik ve minimal derecede androjenik/anabolik etkinlik gösterir. Dezojestrelden 2 kez daha güçlüdür. Eliminasyon yarılanma ömrü 16-18 saattır. Kombine oral kontraseptif haplar içinde günde 75 µg dozunda kullanılır.

Gravimetrik etki gücü en yüksek ve daha yeni olan son iki ilaca **üçüncü kuşak projestinler** denilir. Androjenik etkinliklerinin minimal olması nedeniyle bu iki ilacı içeren oral kontraseptiflerin myokard infarktusu riskini azaltabildiğini gösteren yayınlar varsa da, bunların **derin ven trombozu riski**ni yaklaşık iki kez artırdığı birçok epidemiyolojik incelemede saptanmıştır. Bunun mekanizması belli değildir.

3. Kombine Estrojen ve Projestin Müstahzarları: Bunlara s. 1396'da değinilmiştir

KULLANILIŞ

Oral kontrasepsiyon: Bir estrojenle kombine veya tek başına projestin içeren haplar projestinlerin en yaygın kullanılış yerini oluşturur (bak. 83. Konu). Projestinler bu indikasyonda sadece projestin içeren injeksiyonluk preparat şeklinde de kullanılırlar.

Disfonksiyonel kanamalar: Uterustan olan, uterustaki bir patolojik bozukluğa (submüköz myom, polip, adenomyozis, endometriyum kanseri ve kronik endometrit gibi) bağlı olmayan, over fonksiyonundaki bozukluğa (over disfonksiyonuna) bağlı olan kanamalardır. Genellikle estrojen-projesteron dengesizliği ve anovulatuvar siklus vardır. Kanama başlangıç, miktar ve süre bakımından öngörülemez ve ağrısızdır. Özellikle adolesanlarda veya menopoza yaklaşmış kadınlarda görülür. Kanama estrojenlerin egemen oluşuna bağlı hiperplastik bir endometriyum nedeniyle olabileceği gibi, projesteronun egemen oluşuna bağlı atrofik endometriyum nedeniyle de olabilir. Kullanılacak ilacın türü endometriyum biyopsisinin sonucuna göre saptanır. Olguların çoğunda olduğu gibi, corpus luteum oluşamamasına veya oluşsa bile yeterli fonksiyon yapamamasına ve bundan doğan estrojen egemenliğine bağlı olan **hiperplastik endometriyum varsa projestinlerle** tedavi yapılır. Bu amaçla, akut tedavi (kanamanın durdurulması) için ya ağızdan 4-6 saatte bir projestin (5-10 mg noretindron gibi) verilir veya yağlı solüsyon halindeki 50-100 mg projesteron tek doz olarak i.m. uygulanır; böyle bir uygulama, genellikle 24 saat içinde kanamayı durdurur. Bu hastalıklarda kronik tedavi (menstrüel siklusun düzeninin sağlanması) için, siklusun 5. gününden 20. gününe kadar hergün ağızdan 5-10 mg medroksiprojesteron asetat veya yüksek dozda diğer bir projestin verilir. Projestinin 20. günde kesilmesi, ancak menstrüel kanamadaki kadar bir kanamaya neden olur. Bu durumlarda sözü edilen ilaçlarla birlikte hemostatik bir ilaç olan traneksamik asid de (bak. 46. Konu) kullanılır.

Atrofik endometriyum varsa, estrojen+projestin kombinasyonu ile veya kombine oral kontraseptif müstahzarları ile tedavi yapılır. Atrofik endometriyum, akut kanama nöbetlerine neden olabilir; bu durumda, elde varsa, injeksiyonluk konjüge estrojen müstahzarları i.v. verilerek ya da eşdeğer bir injeksiyonluk estrojen uygulanarak kanama kontrol altına alınır ve sonra yüksek dozda estrojen+projestin kombinasyonu ağızdan 7-10 gün süre ile verilir. Bu uygulama oral kontraseptif hapını (örneğin Ovral) günde 3 kez vermek suretiyle de yapılabilir. Bu uygulamadan sonra ilacı keserken menstrüel kanamaya benzer kısa süreli bir kanama olacağı hastaya hatırlatılmalıdır.

Eğer disfonksiyonel akut kanama 1-3 gün içinde ilaçla durdurulamadı ise kürtaj yapmak gerekir.

Dismenore: Dismenore tedavisinde estrojenlerle birlikte projestin uygulanmasına s. 1394'te değinilmiştir. Oral projestinler bu indikasyonlarda tek başlarına da kullanılırlar.

Endometriyoz: Endometriyum dokusunun uterusta veya diğer yerlerde ektopik olarak yerleşmesine bağlı olan bu hastalığın kesin tedavisi cerrahidir. Endometriyozun gebelik esnasında nekroz ve rezorpsiyona uğradığı gözlendiğinden hormonal tedavi ile «psödo gebelik» oluşturulması esasına dayanan tedavi yöntemi çıkarılmıştır. Bunun için injeksiyonla **depo projestin** veya **depo projestin + estrojen** müstahzarı uygulanır veya kombine bir oral kontraseptif müstahzarı ağızdan devamlı olarak (siklik değil) verilir. Bu uygulamaların en az 6-10 ay sürmesi gerekir. Projestin uygulanması endometriyumu atrofik durumda tutar ve düzensiz kanamaya neden olabilir.

Endometriyoza karşı kullanılan diğer ilaçlar, orta derecede androjenik ve anabolik etkili olan **danazol** ve **jestrinon**dur (bak. s.1306). Danazol antigonadotropik etkisiyle, endometriyum dokusu üzerinden gonadotropinlerin yaptığı stimülasyonu kaldırarak etki yapar. Danazolun sakıncası pahalı olması, diğer androjenler gibi kanda DDL düzeyini yükseltmesi ve başarı derecesinin diğer ilaçlar gibi kısıtlı olmasıdır. GnRH analogları da endometrioz tedavisinde kullanılırlar; daha az yan tesir oluştururlar (bak.88.Konu).

Habitüel aborsiyon veya düşük tehdidi: Bu durumlarda projestinler kısıtlı ölçüde kulanılabilirler; fakat habitüel aborsiyonda, projesteron salgısının azalmasından (günlük pregnandiol ölçümlerinin azalmasından) ziyade, fötus veya plasenta ile ilgili bozukluklar rol oynar. Günlük pregnandiol ölçümlerinin **projesteron salgısının azaldığını** gösterdiği olgular hariç, projestin kullanımının aborsiyonu önleme yönünden fazla bir değeri yoktur. Bu indikasyonda bir projestin kullanılacaksa, teratojenik et-

kinliğinin bulunmaması muhtemel olan projesteron veya türevleri kullanılmalı, diğer sentetik projestinler kullanılmamalıdır.

Habitüel aborsiyonu önlemek için gebelikte uzun süre kullanılırlar; düşük tehdidinde ise akut uygulama yapılır. Bu şekildeki uygulamaların bazı **sakıncaları** da vardır : (i) Androjenik etkili (hatta bazen böyle bir belirgin etkisi olmayan) projestinler dişi fötusta maskülinizasyon yaparlar. Projesteron türevi projestinlerin bu yan tesiri meydana getirme olasılığı çok azdır. (ii) Fötustaki bir bozukluğa bağlı aborsiyonun durdurulması ileride deformiteli bebek doğmasına neden olur. Projestinlerin teratojenik etkisi olduğu şeklindeki iddialar kısmen bu olaya dayanabilir. (iii) Projestin tedavisi aborsiyonun farkına varılmamasına, ölü fötusun gereksiz yere uterusta kalmasına neden olabilir. Bu sakıncaları nedeniyle habitüel aborsiyonun projestinlerle tedavisi genellikle tavsiye edilmez.

Sözkonusu indikasyonda beta-etkili bazı sempatomimetik ilaçlar yararlı olabilirler (bak. 73. Konu). Bu ilaçlar da yukarıda (ii) ve (iii) şıklarında belirtilen sakıncaları gösterir. Prostaglandin sentez inhibitörleri de yararlı bulunmuştur; fakat teratojenik etkileri nedeniyle kullanılmazlar.

Kız çocuklardaki bünyesel (konstitüsyonel) erken puberte : Primer bir nedene (adrenal, over, hipotalamus veya pineal tümörü gibi) bağlı olmaksızın 8-10 yaştan önce puberte oluşması durumudur. Tedavisi için 3 ayda bir 400 mg i.m. medroksiprojesteron asetat injekte edilebilir veya bu ilaç günde 20-40 mg ağızdan verilir. Böyle bir uygulama gonadotropinlerin salgılanmasını suprese eder ve menstrüasyonu durdurur, fakat lineer büyümeyi bozmaz. Aşırı büyüme ile birlikte olan olgularda nisbeten yüksek dozda estrojen verilerek büyüme suprese edilebilir. Bünyesel erken pubertenin tedavisinde, gonadotropin salıverilmesini suprese etmek için medroksiprojesteron yerine **GnRH analogları** da kullanılabilir (bak. 84. Konu).

Kız çocuklarındaki tam-olmayan izoseksüel erken puberte olgularında (pubertenin klinik belirtilerinden sadece birinin, örneğin meme gelişmesi veya pubis ve aksilla'da kıl gelişmesinin, 8 yaşından önce olduğu olgularda) belirti geçicidir; ekseriya kendiliğinden geriler ve puberte normal yaşta başlar. Bunlarda tedaviye gerek yoktur.

Kızlarda yukarıda sözü edilen izoseksüel erken puberteyi (prekosite'yi), heteroseksüel erken puberteden (kızların virilizasyonu şeklindeki erken puberteden) ayırt etmek gerekir. Son durum adrenal korteks hiperplazisine veya androjen salgılayan over ya da adrenal tümörlerine bağlıdır.

Premenstrüel gerginlik : Menstrüel siklusun son haftasında ödem, memelerde duyarlık ve başağrısı gibi belirtilerle kendini gösteren bir durumdur. Tedavi genellikle diüretiklerle ve anksiyolitik ilaçlarla yapılır. Menstrüel siklusun son haftası boyunca, veya daha erken başlayarak oral projestin verilmesi de belirtileri bazen önleyebilir.

Endometriyum kanseri : Yüksek dozda projestin tedavisi bu kanser türünün ve metastazlarının gelişmesini yavaşlatır (bak. 36. Konu).

Antiandrojen olarak kullanılmaları : Medroksiprojesteron asetat antiandrojenik etkisi nedeniyle parafilia (aşırı seksüel dürtüye bağlı sapıklık) olgularının tedavisinde kullanılır. Bu amaçla depo preparatı psikoterapi ve behevyoral terapi ile birlikte uygulanır.

Anabolik steroid olarak kullanılmaları : Mejestrol asetat iştah artırıcı etkisi nedeniyle kronik infeksiyona bağlı zayıflamada kilo artırıcı olarak ağızdan kullanılabilir (bak. 81. Konu).

Hipovantilasyon : Obezite hipovantilasyon sendromunda veya kronik obstrüktif akciğer hastalığında ortaya çıkan hipovantilasyonda parenteral projesteron uygulanması veya günde 3 kez ağızdan 20 mg medroksiprojesteron asetat verilmesi, solunumu stimüle ederek kronik hipoksiye bağlı belirtileri ve uykuda gelen apne nöbetlerini düzeltebilir.

Teşhis amacıyla kullanılmaları : Estrojen salgısının yetersizliğinden şüphe edilen amenoreli hastalarda, projesteron veya projesteron türevi bir projestin (örneğin 7-10 gün süre ile ağızdan günde 10 mg medroksiprojesteron asetat) verilir ve ilacın kesilmesinden sonra menstrüel kanama olup olmadığı araştırılır. Estrojen salgısı yetersizse endometriyum projestinlere cevap vermez ve kesilme kanaması olmaz. Bu testin amenore teşhisindeki önemine s. 1390'da değinilmiştir.

YAN TESİRLERİ

Projesteronun yan tesirleri estrojenlerinkine göre oldukça azdır. Akne, saçlarda yağlanma ve memelerde duyarlık oluşturabilir. Karaciğerin itrah fonksiyonunu azaltabilir. Sentetik projestinlerden androjenik etkili olanlar, kadınlarda hirsutizm yaparlar. Bu tür sentetik projestinler genellikle kanda YDL düzeyini düşürürler ve DDL düzeyini yükseltirler. Bu nedenle uzun süre ve yüksek dozda verilirlerse aterosklerotik değişmeleri hızlandırırlar; yaş, diyabet, obezite vb. diğer risk faktörleri varsa ilave bir risk yaratırlar.

Gebeliğin ilk aylarında projestin uyguladığında, özellikle kalp ve ekstremiterlerin küçük kalması ve dişi fötusta maskülinizasyon gibi konjenital anomalilerin insidensinde hafif artma olduğu saptanmıştır. Bu olguların az bir kısmı, oral kontraseptifler içinde projestin alan kadınlardan, büyük bir kısmı ise gebelik teşhis testi yapmak veya düşük tehdidini tedavi etmek amacıyla nisbeten yüksek dozda projestin uygulanan kadınlardan doğan bebeklerdir. Ekstremitelerin küçük kalması insidensi, sözkonusu bebeklerde, kontrol grubundakilere oranla 4.7 kez daha fazla bulunmuştur; fakat insidens mutlak değer olarak 1:1000'den azdır.

Projestinler vajinada mukoza atrofisi, vajinit veya lökoreye neden olabilirler. Nortestosteron türevi veya 17α-alkilli testosteron türevi projestinler kolestatik sarılık oluşturabilirler.

KONTRİNDİKASYONLARI

Sentetik projestinler gebelerde ilk dört ay içinde kullanılmamalıdırlar.

III. Antiestrojenik İlaçlar

Bu grupta hedef hücrelerdeki **estrojen reseptörlerini** kompetitif şekilde **bloke eden** tam antagonist bir ilaç olan klomifen sitrat ve overler ile diğer dokularda aromataz enzimini inhibe eden, hedef organlar üzerindeki estrojen etkinliğini bu şekilde kaldıran **aromataz inhibitörü ilaçlar** bulunur. Reseptörler üzerinde parsiyel agonistik etkinlik gösteren tamoksifen ve raloksifen bundan sonraki bölüme konulmuştur.

Klomifen sitrat

Hipotalamustaki (santral) estrojen reseptörlerini bloke ederek kanda dolaşan estrojen hormonların, GnRH salgılanması üzerindeki frenleyici etkisini ortadan kaldırır. Bunun sonucu ön hipofizden aşırı miktarda LH ve FSH salgılanmasına neden olur. Klomifen kesilince sözkonusu tesir geçer. Periferik yapılar üzerinde de antiestrojen etki yapar.

Plazmada, adı geçen gonadotropinlerin düzeyinin artması overlerin aşırı şekilde stimülasyonuna neden olur. Overler büyürler ve kistler oluşur. Her bir siklusta birden fazla folikül aynı zamanda olgunlaşabilir ve bunun sonucu **mültipl ovülasyon** olur.

Amenore nedeniyle veya anovülatuvar (ovülasyonsuz) menstrüel siklus nedeniyle kısır olan kadınlarda **kısırlık tedavisi** için kullanılır. Bu amaçla amenorelilerde ayda peşpeşe 5 gün, günde 50-200 mg p.o. klomifen verilir; anovülatuvar sikluslu olgularda ise siklusun 5. gününde itibaren 5 gün süre ile verilir. Ovülasyon, kürün bitiminden genellikle 6-10 gün sonra olur. O günlerde sık koitus yapılması döllenme şansını artırır. Kısır kadınlarda klomifen kürünün bir batında birden fazla (ikiz, üçüz gibi) doğum insidensini artırdığı saptanmıştır. Daha yüksek dozda veya daha uzun süre verilebilirse de bu takdirde yan tesir sıklığı artar. Dozun arttırılması mültipl doğum insidensini de artırır. 6 kür uygulandığı halde gebe kalamayan kadınlarda tedavi kesilir. Gonadotropin eksikliği bulunan ve klomifene cevap vermeyen olgularda pahalı bir ilaç olan insan menopozal gonadotropini ile kombine uygulama yapılabilir veya bu ilaç tek başına kullanılır.

Başlıca **yan tesirleri** klimakterik kadınlardakine benzeyen sıcak basması ile, görme bozukluğu, overlerde büyüme ve kist oluşumu, buna bağlı karın ağrısı, karında assit oluşması, bulantı ve kusmadır. Ovülasyona uyan günlerde de geçici karın ağrısı olabilir. Seyrek olarak saç dökülmesine ve alerjik belirtilere neden olabilir. Karaciğer hastalarında ve over kisti olanlarda kontrindikedir. Kullanılmadan önce kısırlığın, erkekte değil kadında olduğunun belirlenmesi gerekir.

Klomifen azoospermili erkeklerdeki kısırlığa karşı da denenmiş, fakat yararlı bulunmamıştır.

Aromataz İnhibitörleri

Premenopozal kadınlarda estrojenlerin ana kaynağı overlerdir, estrojen sentezini sağlayan aromatazın büyük kısmı overde bulunur.Postmenopozal kadınlarda estrojenler, adrenal androjenlerinin belirli dokularda (yağ dokusu, kaslar, karaciğer ve kıl folikülleri) aromatizasyonu suretiyle oluşturulur. Postmenopozal kadında bu şekilde oluşan günlük estron miktarı 100 mg kadardır; bu, estradiol'a dönüşerek yaklaşık 1-2 ng/100 ml'lik bir estradiol düzeyi sağlar. Bu düzey premenopozal dönemdekinin yaklaşık % 10'nudur. Estrojen sentezi sırasında androstenedionun estrona ve testosteronun estradiola dönüşümünü katalize eden aromataz enzimini inhibe eden ilaçlar gerek premenopozal ve gerekse postmenopozal kadınlarda estrojen oluşumunu azaltırlar. Meme kanser dokusu içinde de aromataz bulunur; bu nedenle ve ayrıca plazmadan alınan estrojen sülfatı hidroliz eden sulfataz nedeniyle tümörde estradiol düzeyi yüksek olabilir.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, ilerlemiş meme kanseri ve metastazlarının tedavisinde **selektif aromataz inhibitörlerinin** tamoksifen alternatifi olarak terapötik değeri vardır. **Steroid yapılı olanlar,** yapıca androstenediona benzerler ve enzimin aktif noktasına selektif olarak bağlanırlar. Bunlar arasında formestan (4-hidroksiandrostenedion), 4-asetoksiandrostenedion, Δ^1-testolakton ve noretisteron bulunur. **Formestan,** postmenopozal kadınlardaki ilerlemiş meme kanseri tedavisinde injektabl depo süspansiyonunun 15 günde bir 250 mg derin i.m. injeksiyonu şeklinde kullanılır. En sık görülen yan tesirleri bulantı (% 7 kadar olguda), döküntü, başağrısı, somnolans gibi ciddi olmayan yan tesirlerdir. Diğer bir aromataz inhibitörü olan **eksemestan** günde 10-25 mg oral kullanılır.

Non-steroidal selektif aromataz inhibitörleri, anastrozal ve. letrozoldur. Postmenopozal ilerlemiş meme kanserinde ilki günde 1 mg, ikincisi 2.5 mg ağızdan kullanılır.

Estrojen sentezini, androjenlerin, estrojenlere dönüşmesi basamağında **periferik dokularda (over dışında) bloke eden** bir aromataz inhibitörü **aminoglutetimid**dir. Önceki iki ilacın aksine, adrenal kortekste kortikosteroid sentezini de bozduğu için

birlikte glukokortikoid replasmanı yapılmalıdır. Postmenopozal meme kanseri tedavisinde kullanılırsa da daha iyi tolere edilen ve glukokortikoid replasmanı yapılmasını gerektirmeyen yukarıdaki daha yeni üç selektif aromataz inhibitörü bu indikasyonda aminoglutetimidin yerini almıştır (bak. 36. Konu).

IV. Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler)

Estrojenler için hedef hücrelerde en az iki tip reseptörün (ER_α ve ER_β) bulunduğunun ve bunların organlar arasında dağılımının ve işlevlerinin farklılığının gösterilmesi doku veya organa selektif estrojen agonist ve antagonistlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. İlaç-reseptör kompleksinin kendine özgül genlerin düzenleyici bölgesinde farklı aktive edici ya da baskılayıcı proteinlerle etkileşme olanaklarının bulunması ve bazı dokularda estrojen reseptör dimerinin farklı ER tiplerinin karmasından oluşması da bu konudaki ilaç geliştirme etkinliklerini teşvik etmiştir. SERM'lerin bazıları antagonist veya parsiyel agonist niteliğindedir. Bu özelliklere sahip ve uzun zamandır kullanılan **tamoksifen** SERM'lerin birinci kuşağının üyesidir. Diğer bir üye **toremifen**dir. Tamoksifene birçok farmakolojik etkisi bakımından benzer; ancak ondan farklı olarak kemiklerdeki rezorpsiyon olayı ve YDL sentez eden organlarda bu lipoproteinin sentezi üzerinde onunkine zıt etki yapar. Şöyle ki toremifen kemik mineral dansitesini artırmaz, biraz düşürür ve total ve DDL kolesterolunu düşürdüğü halde tamoksifenin aksine YDL kolesterolunu azaltır. Diğer bir SERM türü, **raloksifen**'dir. Beyinde kognitif fonksiyonları veya periferde lipid metabolizmasını selektif olarak etkileyen ya da damar endotelinde nitrik oksid sentezini selektif olarak artırarak kalp-damar sistemi üzerinde selektif koruyucu etkili, bu arada ateroskleroza karşı koruyucu etki yapan (ateroprotektif) SERM'lerin geliştirilmesine çalışılmaktadır.

Tamoksifen Sitrat

Hedef hücrelerdeki estrojen reseptörlerini bloke ederek estrojenin etkilerini antagonize eder. Antagonizmanın kompetitif şekilde değil, fakat reseptör proteininin sentezini inhibe etme şeklinde olduğuna inanılmaktadır. Agonistik etkinliği zayıf da olsa vardır; bu nedenle gerçekte **parsiyel agonist**tir. Agonistik etkinliği, kemiklerde ve lipoprotein metabolizmasında belirgindir. Karaciğerde metabolizması sırasında meydana gelen 4-OH metaboliti ana bileşiğe göre 50-100 kez daha aktiftir.

Yapıca ve temel etki mekanizması bakımından klomifen'e kısmen benzer. Amenore veya anovulatuvar menstrüel siklus nedeniyle kısır olan kadınların tedavisi için klomifen ile olduğu gibi kullanılır. Bu indikasyonda günlük dozu 600 mg'dır ve üç kezde verilir. Endokrin nitelikteki yan tesirleri klomifeninkiler gibidir.

Pre- veya postmenopozal dönemdeki estrojene bağımlı (estrojen reseptörü-pozitif) **metastazlı meme kanseri** olgularının palyatif tedavisi için ve ayrıca, mastektomiden sonra **adjuvant olarak** kullanılır. Günde iki kez 10 mg dozunda ağızdan verilir. Menopozdan sonra ne kadar uzun süre geçmişse ve tümörden alınan biyopside estrojen reseptörü (ER) sayısı ne kadar fazla ise, tamoksifen tedavisi o kadar güçlü antineoplastik etki yapar. ER (+) olguların %60'ında ilk uygulamaya yanıt alınırken ER (-) olanlarda yanıt verenler %10'dan azdır. Meme kanserli hastanın ömrünü uzatır, postoperatif nüks riskini azaltır (Powles ve diğ., 1998; Veronosi ve diğ., 1998). Tamoksifen, lipoprotein metabolizması üzerindeki, parsiyel agonist olmasından ileri gelen estrojenik olumlu etkisi nedeniyle kronik kullanılışta **koroner kalp hastalığı** insidensini % 20 dolayında azaltır; ayrıca **osteoporozu** yavaşlatır.

En sık görülen **akut yan tesiri** sıcak basması, bulantı ve kusmadır. Olguların yaklaşık % 25'inde ortaya çıktığı bulunmuştur. Menstrüasyon bozukluğu, vajinal kanama, akıntı ve ciltte döküntü yapabilir. Tümörün ağrısını artırabilir. Lökopeni ve trombositopeni oluşturabilir. Yüksek dozda seyrek de olsa retinopati yapabilir. Kemik metastazı olan hastalarda hiperkalsemi yapabildiği bildirilmiştir. Hiperkalsemi oluştuğunda ilaç kesilmeli ve bu durumun tedavisine geçilmelidir. Agonistik etkiye bağlı olarak 2 yıldan uzun süre bu ilacı kullanan kadınlarda endometriyum kanseri riskinin 2-3 kez arttığı bildirilmiştir. Stockholm İncelemesinde riskin 6 kezden fazla arttığı bulunmuştur. Kısırlık tedavisi nedeniyle bu ilacı bir yıldan uzun süre kullanan kadınlarda sınırda (borderline) veya invazif over tümörü insidensinin arttığı saptanmıştır. Tamoksifen varfarin'in, olasılıkla, metabolizmasını inhibe ederek, etkinliğini kanamaya yol açacak derecede artırabilir.

Raloksifen

Tamoksifenden sonra kullanıma girmiş olan dokuya selektif bir SERM türü ilaçtır. Meme ve endometriyumda estrojen reseptörlerinin kompetitif antagonisti, kemiklerde ve lipid metabolizması ile ilgili hedef hücrelerde agonistidir. Meme kanseri hücresinin çoğalmasını antiestrojen etkisiyle inhibe eder. Estrojen reseptörü-pozitif ve daha önce hormonal tedavi ya da kemoterapi görmemiş metastatik kanserli postmenopozal kadınlarda diğer memede kanser gelişmesini 24 aylık uygulama ile %72 oranında azaltmıştır. Raloksifen klinikte **osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için** günde 60 mg ağızdan kullanılır. Postmenopozal osteoporoz gelişmesini yavaşlatır, azalmış olan kemik mineral dansitesinde, estrojenlere ve alendronata göre düşük de olsa artma yapar. Vertebra ve kalça kırıklarının insidens hızını düşürür. Premenopozal kadınlarda endometriyum kalınlığını artırmaz ve menstrüel siklusu bozmaz. Menopoza bağlı sıcak basması ve diğer vazomotor bozuklukları düzeltmez. Kendisi yan tesir olarak hastaların bir kısmında sıcak basması yapar. Derin ventrombozu riskini yaklaşık üç kez artırır. Bacak kramplari yapabilir. Memelerde duyarlık ve vajinal kanama sıklığı plasebo alanlardakinden farklı bulunmamıştır.

Diğer SERM'ler : Droloksifen, tamoksifenden vücutta aktif metabolit olarak oluşan maddedir (3-hidroksitamoksifen). Perimenopozal/postmenopozal meme kanserini baskılar. Endometriyumda proliferasyon yapar.

IV. Antiprojesteronlar

Çeşitli tıbbi amaçlar için kullanılmak üzere son yıllarda antiprojesteron etkinlik gösteren birçok ilaç sentez edilip denenmiştir. Bunlardan bir kısmı projesteron sentezinde rol oynayan 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz enzimini inhibe eden ilaçlardır (**trilostan** gibi). Ancak bu sentez inhibitörleri aynı zamanda adrenal kortekste kortikosteroid biyosentezini de bozdukları için sakıncalı bulunmuşlardır. Bunlardan **epostan,** projesteron reseptörleri üzerinde oldukça selektif antagonist etkili bulunmuştur. Yedi gün günde 800 mg dozunda verilerek tıbbi aborsiyon için denenmektedir.

Projesteron reseptör blokörü ilaçlar içinde en etkini ve halen bazı ülkelerde tıbbi kullanıma girmiş olanı mifepriston'dur.

Mifepriston: Projesteron reseptörlerine karşı projesterondan da fazla afinite gösterir ve bu reseptörleri bloke eder; bu nedenle projesteron antagonistidir. Daha düşük afiniteli olmak üzere glukokortikoid reseptörlerine de bağlanır ve glukokortikoid hormon ve ilaçları da antagonize eder; bunun yan tesir bakımından önemi vardır. Androjen reseptörlerinin blokajına bağlı hafif antiandrojenik etki gösterir. Antiestrojenik veya antimineralokortikosteroid etkinliği yoktur. Kimyaca, bir projestin olan noretindron'a benzer. Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir ve ağız yolundan kullanılır.

Projesteron'un endometriyumu döllenmiş yumurtayı kabul etmeye hazırlamadaki ve gebeliğin sürdürülmesindeki önemli rolü dikkate alınırsa, onu antagonize eden bir ilacın etkileri ve tıbbi önemi öngörülebilir. Mifepriston menstrüel siklusun luteal döneminde verildiğinde endometriyum üzerindeki projesteron etkinliğini yok ederek menstrüasyonu başlatır ve implantasyon olmuşsa onu bozar. Gebeliğin ilk haftalarında verildiğinde **aborsiyon** yapar. Menstrüel siklusun son günlerinde periyodik şekilde kullanılarak veya beklenen menstrüasyon gününü geçirmiş kadınlar tarafından alınarak "kontraseptif" olarak kullanılabilir. Ancak böyle bir uygulama gerçek anlamda kontrasepsiyon (döllenmeyi önleme) değil, fakat **kontrajestiyon** (oluşmuş gebeliğe son verme)'dir. Bundan dolayı, mifepriston'un "kontraseptif" olarak kullanılması etik sorun yaratır. Ayrıca bu şekilde kullananların yaklaşık % 20'sinde gebeliğin devam edebilmesi (başarısızlık) diğer bir sorun kaynağıdır. Onun için mifepriston'un rutin bir "kontraseptif" olarak değil, gebeliğin erken döneminde tıbbi aborsiyon ilacı olarak kullanılması uygun olabilir. Mifepriston'un endometriyum hücrelerine ilave olarak plasentanın trofoblastlarına da etkili olduğu ve onların koryonik gonadotropin (hCG), plasental laktojen (hPL) ve projesteron salgısını azalttığı saptanmıştır; bu etkiler de gebeliğin sona erdirilmesinde rol oynarlar.

Mifepriston, tıbbi aborsiyon için kullanıldığında, aynı amaçla kullanılan prostaglandinlerden daha az yan tesir yapar; fakat tam aborsiyon oranı düşüktür. Erken dönemde bile deneklerin sadece yaklaşık % 60'ında tam aborsiyon oluşturur, diğerlerinde ise embryo veya fötüs uterus çeperinden sökülmüş, fakat atılmadan uterus boşluğunda kalmıştır; bunun nedeni bu ilacın uterus kontraksiyonlarını artırmamasıdır. Tam aborsiyon oranı prostaglandinlerle ise % 90'ın üstündedir. Bu nedenle kontraksiyonları artırmak üzere mifepriston uygulamasından 36-48 saat sonra ufak dozda **bir prostaglandin türü ilaç** verilmesi gerekir. Böylece uterus içinde kalan fötusun kürtaja gerek kalmadan atılması sağlanır. Mifepriston, projesteron etkinliğini ortadan kaldırarak, myometriyumun prostaglandinlere duyarlığını artırır. Böylece, pek fazla yan tesir yapmayan dozdaki prostaglandinlerle, istenilen etki elde edilir.

Aborsiyon yapmak için 7 haftalığa (duruma göre 9 haftalığa kadar) olan gebelerde ağızdan 200 mg'lık tek doz mifepriston verilir. Bundan 36-48 saat sonra aşağıdaki **prostaglandin türü ilaçlardan biri** verilir: (i) intravajinal 1 mg **gemeprost** (prostaglandin E_1 analoğu) veya (ii) ağızdan 400 μg veya intravajinal 600 μg mizoprostol (prostaglandin E_1 analoğu). Bu uygulama başarısız kalmışsa uygun bir yöntemle aborsiyon mutlaka tamamlanmalıdır. Gebeliğin 20. haftasına (orta trimestire) kadar yapılacak **tıbbi aborsiyon** için ağızdan 600 mg mifepiriston verilir, ardından 36 saat sonra intravajinal olarak 1 mg gemeprost uygulanır ve düşük tamamlanana kadar 3-6 saatte bir beş keze kadar tekrarlanır. Bütün bu işlemler **tıbbi gözetim altında, izleme ile birlikte** yapılmalıdır. 200 mg'lık mifepiriston dozunun bile etkili olduğu görülmüştür. Mifepriston aborsiyon için yapılacak servikal dilatasyon/kürtaj ameliyatı sırasında uterus serviksini yumuşatmak ve dilate etmek için girişimden 36-48 saat önce ağızdan 600 mg verilebilir. Uterus içinde (in utero) ölmüş fötusu dışarı atmak

üzere doğum eyleminin başlatılması için ağızdan tek doz halinde günde 600 mg mifepiriston 2 gün verilir. 72 saat içinde eylem başlamamışsa uterus başka bir yöntemle boşaltılır. Prostaglandinler 35 yaşından yukarı ve/veya fazla sigara içen kadınlarda, ektopik gebelikten kuşkulanılanlarda, kontrol altına alınmamış, ağır astmalılarda, adrenal yetmezliği ve porfiria'da kullanılmamalıdırlar.

Kontraseptif olarak menstrüel siklusun 24., 25. ve 26. günleri toplam üç gün uygulanır; döllenme ve implantasyon olsun veya olmasın, menstrüasyona neden olur. Ayrıca, 600 mg'lık tek doz halinde **postkoital kontrasepsiyon** için kullanılabilir. Bu indikasyonlar onaylanmamıştır.

Mifepristonun **iki önemli sakıncası** vücutta glukokortikoid hormon reseptörlerini bloke etmesi ve bazı durumlarda menstrüel siklusu bozabilmesidir. İlk etkisi nedeniyle inoperabl adrenokortikal karsinomada ve ektopik ACTH salgılanmasına bağlı Cushing sendromu olgularında yüksek dozda denenmektedir. Mifepriston bazen fazla olabilen, vajinal kanama, bulantı, kusma, baş ağrısı ve bayılma yapabilir. Gemeprosta bağlı, bazen şiddetli olabilen uterus ağrısı ortaya çıkabilir; bu durumda opioid analjezik gerekebilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. ESTROJENLER

1. Estradiol benzoat müstahzarları:
- Dimenformon (Organon): 5 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu (üretilmiyor).

2. Estradiol undesilat müstahzarları:
- Progynon-Depot 100 mg (Schering): 100 mg/1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.

3. Estradiol valerat müstahzarları:
- Progynon-Depot 10 mg (Schering): 10 mg/1 ml'lık ampul. 3 Ampul/kutu.

4. Estriol müstahzarları:
- Ovestin Tablet 1 ve 2 mg (Organon): 1 mg'lık ve 2mg'lık tabletler. 30 tablet/kutu (ikisi de).
- Ovestin Ovül (Organon): 0.5 mg'lik ovül. 15 Ovül/kutu.
- Ovestin Vajinal Krem (Organon): Gramında 1 mg estriol içeren krem. 15 g/tüp.

5. Konjüge estrojen karışımı müstahzarları:
- Premarin Tablet (Wyeth): 0.625 mg'lık ve 1.25 mg'lık tabletler. 21 Tablet/kutu (ikisi de)
- Premarin Vajinal Krem (Wyeth): Gramında 0.625 mg ilaç içeren krem. 42.5 g/tüp.

6. Estradiol TTS (transdermal terapötik sistem) müstahzarları:
- Estraderm TTS 25, 50 ve 100 (Novartis): 24 saatte sırasıyla 25 µg, 50 µg ve 100 µg estradiol salıveren transdermal terapötik sistemler (flasterler). 6 Flaster/kutu (25 ve 50'lik) ve 8 flaster/kutu (100'lük) (bir flaster sırasıyla 2 mg, 4 mg ve 8 mg estradiol içerir ve yapıştırıldığı yerde 4 gün bırakılır). (HRT için kullanılır).
- Estreva Transdermal Jel (Theramex): Her sıkımda 1.03 mg ilaç veren jel (bu tür müstahzarlar TTS'ye tercih edilmez).

7. Etinil estradiol müstahzarları:
- Progynon C Tablet (Schering): 20 µg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

8. Tibolon müstahzarları:
- Livial (Organon): 2.5 mg'lık tablet. 28 Tablet/kutu.

9. Epimestrol müstahzarları:
- Stimovul (Organon): 5 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.

10. Promestrien müstahzarları:
- Colpotrophine Kapsül (Theramex): 10 mg'lık kapsül. 10 ve 20 Kapsül/kutu.
- Colpotrophine Vajinal Krem (Theramex): %0.03'lük vajinal krem. 15 g ve 30 g/tüp.
- Colposeptine (Theramex): 10 mg promestrien ve 200 mg klorkinaldol (antiseptik) içeren vajinal tablet. 18 Tablet/kutu.

II. PROJESTİNLER

1. Projesteron müstahzarları:
- Ultrogestan Kapsül (Koçak): 100 mg'lık kapsül. 30 Kapsül/kutu.

2. Hidroksiprojesteron kaproat müstahzarları:
- Proluton Depot (Schering): 500 mg/2 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.

3. Medroksiprojesteron asetat müstahzarları:
- Farlutal Tablet 5 ve 250 mg (Pharmacia): 5 mg'lık ve 250 mg'lık tabletler. 30 Tablet/kutu (ikisi de).
- Farlutal Flakon 500 mg ve 1000 mg (Pharmacia/Upjohn): 500 mg'lık ve 1000 mg'lık viyaller. 1 Viyal/kutu (ikisi de).

4. Didrojesteron müstahzarları:
- Duphaston (Duphar/Eczacıbaşı): 10 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

5. Jestenoron kaproat müstahzarları:
- Depostat (Schering): 200 mg/2 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.

6. Allilestronel müstahzarları:
- Gestanon Tablet (Organon): 5 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

7. Etinodiol diasetat müstahzarları:
- Femulen (Searle/A. Raif): 0.5 mg'lık tablet. 28 Tablet/kutu (minik hap kontraseptif).

8. Linestrenol müstahzarları:
- Orgametril Tablet (Organon): 5 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

9. Noretisteron (noretindron) müstahzarları:
- Primolut N Tablet (Schering): 5 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

III. ESTROJEN+PROJESTİN VEYA ANDROJEN YA DA ANTİ-ANDROJEN KOMBİNE MÜSTAHZARLARI

1. Estradiol+projesteron müstahzarları:
- Di-Pro Oleosum (Organon): 2.5 mg e. benzoat+ 125 mg projesteron içeren 1 ml'lik ampul. 2 Ampul/kutu.

2. Estron+projesteron müstahzarları:
- Synergon (Rolland/Biofarma): 1 mg estron ve 10 mg projesteron içeren 1 ml'lik ampul. 2 Ampul/kutu.

3. Premarin (P) + medroksiprojesteron asetat (MPA) içeren müstahzarlar:
- Premelle Draje 2.5 mg (Wyeth): 0.625 mg P ve 2.5 mg MPA içeren draje. 28 Draje/kutu.
- Premelle Draje 5 mg (Wyeth): 0.625 mg P ve 5 mg MPA içeren draje. 28 Draje/kutu.
- Premelle Cycle Draje 5 mg (Wyeth): İçinde 0.625 mg P bulunan vişne rengi draje ve mavi renkte Premelle Draje 5 mg (yukardaki bileşimde) içeren takım. 14 vişne draje + 14 mavi draje/kutu (ilk 14 gün vişne draje, sonraki 14 gün mavi draje alınır)

Not: Üçü de kesintisiz HRT için.

4. Estradiol esteri + testosteron esteri içeren müstahzarlar:
- Estandon Prolongatum Ampul (Organon): 1 mg e. benzoat, 4 mg e.fenilpropiyonat ve 20, 40, 40 mg sırasıyla t. propiyonat, t. izokaproat, t. fenilpropiyonat içeren 1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu (kesintisiz HRT için)

5. Estradiol+ hidroksiprojesteron müstahzarları:
- Gravibinan (Schering): 5 mg e. valerat ve 250 mg h. kaproat içeren 2 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.
- Primosiston Ampul (Schering): 10 mg e. benzoat ve 250 mg h. kaproat içeren 2 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.

6. Estradiol+ noretisteron asetat müstahzarları:
- Kliogest (Novo Nordisk): 2 mg estradiol ve 1 mg noretisteron asetat içeren tablet. 28 tablet/kutu (kesintisiz HRT için kullanılır).
- Estracombi TTS (Novartis): **Estraderm** (50 µg estradiol içeren TTS) ve **Estragest** (50µg estradiol ve 0.25 mg noretisteron asetat içeren TTS) adlı 2 tür TTS (flaster) içeren takım: 4 Estraderm ve 4 Estragest/kutu (kesintisiz HRT için ilk 2 hafta 4 Estraderm, sonraki 2 hafta 4 Estragest uygulanır).

7. Estradiol+ norjestrel müstahzarları:
- Cyclo-Progynova (Schering): 2 mg e. valerat içeren 11 beyaz draje+2 mg e. valerat ve 0.5 mg norjestrel içeren 10 açık kahverengi draje. Toplam 21 draje/kutu (siklik estrojen + projestin tedavisi için).

8. Etinil estradiol + noretisteron asetat veya siproteron asetat müstahzarları:
- Primosiston Tablet Schering): 10 µg e. estradiol ve 2 mg n. asetat içeren tablet. 21 Tablet/kutu (HRT için).
- Climen (Schering): 2 mg estradiol valerat içeren beyaz draje (11 gün, günde bir verilir) ve 2 mg estradiol valerat + 1 mg siproteron asetat içeren pembe draje (sonraki 10 gün kullanılır). 11 Beyaz + 10 Pembe draje/kutu (HRT için).

IV. ANTİESTROJENLER

1. Klomifen sitrat müstahzarları:
- Gonaphene (Organon): 50 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Klomen (Koçak): 50 mg'lık tablet. 10 veya 30 Tablet/kutu.
- Klomifen (Mulda): 50 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.

2. Tamoksifen sitrat müstahzarları:
- Nolvadex ve Nolvadex-D (AstraZeneca): Sırasıyla 10 mg ve 20 mg baz tamoksifen eşdeğeri t.sitrat içeren tabletler. 30 Tablet/kutu (20 mg'lık) ve 30 tablet veya 250 tablet/kutu (10 mg'lık).
- Nolvafen ve Nolvafen D (Sanofi-Doğu): Sırasıyla 10 mg ve 20 mg ilaç içeren tabletler. 30 Tablet/kutu (ikisi de) ve 250 Tablet/kutu (10 mg'lık).

3. Siklofenil müstahzarları:
- Fertodur (Schering): 200 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

V. ANTİPROJESTİNLER

1. Mifepriston müstahzarları Türkiye'de halen ruhsatlandırılmamıştır.

83. Konu
ORAL KONTRASEPTİFLER VE DİĞER GEBELİK ÖNLEME YÖNTEMLERİ

Giriş • I. Oral ve Diğer Hormonal Kontraseptifler • Etkinliklerinin Ölçülmesi • Oral Kontraseptiflerin ve Benzeri Hormonal İlaçların Uygulanma Şekilleri • Kombine Preparatlar • Kontraseptif Etki Mekanizmaları • Jenital Organlar Üzerindeki Diğer Etkileri • Yan Tesirleri • Oral Kontraseptif Kullanmanın Gebeliği Önleme Dışındaki Yararlı Etkileri • Kontrindikasyonları • İlaç Etkileşmeleri • II. Hormonal-Olmayan Kontrasepsiyon Yöntemleri • Müstahzar Örnekleri •

Gebe kalmayı önleme (kontrasepsiyon) amacıyla kadınlar tarafından ağızdan alınmak suretiyle kullanılan steroidal ilaçlara **oral kontraseptifler** adı verilir. **Doğum kontrolu** veya diğer adıyla **aile planlaması** için en yaygın olarak kullanılan ve en etkin olan araçları oluştururlar. Diğer kontrasepsiyon yöntemlerinin başlıcalarına bu konunun sonunda değinilmiştir.

Bir yandan ülkeler açısından ekonomik gelişme ile nüfus artımı arasındaki dengenin ülke ekonomisi, besin sağlanması, enerji kaynakları, sosyal refah ve hatta politik stabilite bakımından arzettiği önem, diğer taraftan kişiler açısından istenmeyen bir gebeliğin kadının mutluluğu ve ailenin ekonomisi yönünden arzettiği sakınca günümüzde doğum kontroluna büyük önem ve sosyal boyutlar kazandırmıştır.

I. Oral ve Diğer Hormonal Kontraseptifler

Oral kontraseptif olarak kullanılan ilaçlar, bazı estrojenler ve bazı projestinlerdir. Bu ilaçlar kadın tarafından alındıkları sürece ve **reversibl** bir şekilde gebe kalmayı önlerler. İlacın devamlı kullanılmasının gerekmesi nedeniyle, oral yol dışından ilaç kullanılması kontrasepsiyon için pratik ve olağan bir yaklaşım değildir. Ancak özel durumlarda, parenteral yoldan uzun etki süreli depo projestin müstahzarı kullanmak suretiyle de uzun süreli kontrasepsiyon yapılabilir.

Bu ilaçlar, profilaksi amacıyla kullanılan diğer ilaçların çoğu gibi, "normal" kişilerde kullanılırlar. İlaç olarak değerlendirilmelerinde çeşitli amaçlarla kullanılan diğer profilaktik ilaçlardan iki önemli farkları vardır: i) Oral kontraseptif ilaç kullanan kadınların çok büyük bir kısmında gebe kalmayı önlemelidirler, yani etkinlik oranları %100 veya buna çok yakın bir değer olmalıdır. Biraz daha düşük bir oran, örneğin % 90 oranı yani kullanıldığı kişilerin % 90'ında istenilen amacı sağlama, kontraseptifler dışında kalan profilaktik ilaçlar için yeterli derecede yüksek bir oran sayılabilir. Kontraseptif ilaçlar için ise böyle bir oran makul görülemeyecek kadar düşük bir orandır. Kontraseptif yöntemler geniş ölçüde kullanıldıklarında etkinlik oranlarındaki % 1'lik bir azalma, binlerce kadının istemediği halde gebe kalması anlamına gelebilir. ii) Yarar/zarar oranlarının değerlendirilmesinde ilaç kullanılmadığı takdirde hastalığın ilerlemesi gibi yerine göre korkunç olabilen bir durum yoktur. Yan tesirlerinin, profilaksi yapmayanlarda hastalığın gelişmesi sonucu oluşacak komplikasyon veya ölüm oranına karşı değerlendirilmesi sözkonusu değildir. Bu ilaçlara bağlı morbidite veya mortalite, gebelik ve doğum sırasında doğal olarak ortaya çıkan morbidite ve mortaliteye karşı değerlendirilir. Oral kontraseptif kullananlarda bu tür mortalite, onları kullanmayıp gebe kalanlarda olduğundan daha düşük bulunmuştur. Bunun bir istisnası 35 yaşından yukarı olan ve sigara içen kadın grubudur. Bu gruptaki oral kontraseptif kullananlarda ilaçla ilişkili mortalite, bu ilaçları kullanmayan gebe kalmışlara göre daha yüksektir.

Etkililiklerinin ölçülmesi: Oral kontraseptiflerin gebeliği önleme yönünden etkililikleri (efikasiteleri) iki göstergeye göre değerlendirilir; bunlar **teorik etkililik ve kullanımdaki etkililik**tir. Bu etkililik dereceleri 100 kadın-yıllık bir uygulamada ortaya çıkan ve hesapla bulunan **ortalama istenmiyen gebelik sayısı** ile belirlenir. 100 kadın-yıl birimine eşit bir uygulama 100 kadının bir yıl süre ile veya 25 kadının 4 yıl süre ile kontra septif ilaç almasına ya da çarpımı yüz olan diğer sayı ve süre ile kontraseptif uygulama yapılmasına eşdeğerdir. Gerçekte istenmiyen gebelik, uygulamanın başarısızlığı anlamına geldiği için, etkinlik göstergesi yerine **başarısızlık göstergesi** deyimi de kullanılır. Teorik etkililik, ilacı veya diğer araçları doğru ve eksiksiz bir şekilde uygulayan kadınlar üzerinde yapılan epidemiyolojik incelemelerde bulunan başarısızlık oranıdır. Kullanımdaki etkililik ise sözkonusu ilaç ve araçların günlük hayattaki olağan uygulama koşulları altında, bazen doğru, bazen yanlış şekilde ve bazen de atlıyarak kullanılmaları durumunda bulunan başarısızlık sayısıdır. Çeşitli ilaç ve araç türlerinin etkililik göstergeleri Tablo 83.1'de gösterilmişitr. bu tabloya göre kombinasyon tipi oral kontraseptiflerin teorik etkililik göstergesi 0.1/100 kadın-yıl'dır (aynı zamanda 1/1000 kadın-yıl demektir). Bu, sözkonusu ilacı 10 yıl süre ile uygulayan her yüz kadından (10x100=1000 kadın-yıl kadarlık bir uygulama) ortalama olarak birinde istenmiyen gebelik (başarısızlık) olduğunu veya "kadın sayısı x yıl" bakımından buna eşdeğer bir durumu ifade eder. Epidemiyolojik incelemeler oral kontraseptiflerin başarısızlık oranının kullananların motivasyonu, yaşı, sosyoekonomik düzeyi ve eğitim düzeyi ile ters orantılı olduğunu göstermiştir; bu parametreler aslında diğer ilaçlar için de ilaç kullanmadaki uyuncu etkileyen faktörlerdir.

ORAL KONTRASEPTİFLERİN VE BENZERİ HORMONAL İLAÇLARIN UYGULANMA ŞEKİLLERİ

Oral kontraseptifleri ve benzeri ilaçları vermek suretiyle, gebe kalmayı önlemek amacıyla yapılan uygulama,

TABLO 83.1
Çeşitli gebelik önleme yöntemlerinin etkinlik dereceleri (100 kadın-yıl için istenmiyen gebelik oranı)[1]

Yöntem	Teorik etkililik göstergesi	Kullanımdaki etkililik göstergesi
Oral kontraseptifler		
- kombinasyon tipi	% 0.1	% 2-3
- minik-hap (sadece projestin)	% 1	% 25-30
İntrauterin araçlar (spiral)	% 1-3	% 4-9
Vajinal spermisidler	% 3	% 2.5-4
Prezervatif ve diyafragm	% 3	% 3-20
Ritm yöntemi	% 5	% 2-30
Korunmama	Kadınların % 80-85'inde gebelik olur.	

1. AMA Division of Drugs (1983)'den alınmıştır.

kullanılan ilacın niteliği, veriliş şekli ve zamanına göre aşağıdaki şekillerde yapılır:

1) Kombinasyon tipi uygulama: Siklusun 5. gününden başlayarak 25. gününe kadar hergün tek doz halinde kombinasyon tipi haplar verilerek yapılır; böylece her siklus esnasında 21 hap verilir (siklusun 1. günü kanamanın başladığı gündür). Kullanılan hap (tablet veya draje), estrojen + projestin kombinasyonu içerir. İdeal olarak, bu iki aktif komponentin miktarı gebeliği önleyecek en düşük miktarda, fakat ara kanamasını önlemeye yeterli düzeyde olmalıdır.

Kombinasyon tipi uygulamanın eskiden beri yapılan **klasik şeklinde** 21 gün boyunca kullanılan hapların estrojen ve projestin dozu sabittir. Bunlara **sabit kombinasyonlu** veya **monofazik haplar** denilir. **Multifazik hapların** içindeki estrojen ve projestin dozları ve doz oranları iki veya üç farklı düzeydedir. Bunlardan **bifazik hapların** estrojen dozu sabittir; projestin dozu, ilk 10 gün kullanılan haplarda düşük, son 11 gün kullanılan haplarda daha yüksektir. **Trifazik haplar**da ilk hafta, ikinci hafta ve üçüncü hafta boyunca alınan haplarda ya estrojen miktarı sabittir ve projestin miktarı giderek artmak üzere 3 ayrı düzeydedir veya estrojen miktarı da değişir ve genellikle ikinci haftaya ait haplarda en yüksektir (bak. Tablo 83.2). Bifazik hapları alanlarda siklus ortasında ara kanaması nisbeten sık görülür. Trifazik hapları alanlarda, bu olayın insidensi azaltılmıştır. Sabit kombinsayonlu klasik haplar yerine multifazik haplar geliştirilmesinin **ana amacı** bir siklus boyunca kadının aldığı **toplam projestin dozunu azaltmak** ve projestinler için iddia edilen, fakat halen tartışmalı olan aterojenik vasküler yan tesirlerden hap kullananları korumaktır. Bazı epidemiyolojik incelemelerin sonuçlarına dayanarak, oral kontraseptif kullananlarda kardiyovasküler hastalık riskinin hapın projestin dozu ile doğru orantılı olduğu ileri sürülmüşse de daha inandırıcı yöntemlerle yapılan insanlardaki izlemeler ve maymunlardaki uzun süreli denemeler oral kontraseptif hap alınmasının ateroskleroz gelişmesini hızlandırmadığını göstermiştir. Ancak androjenik yan tesirli projestin içeren hapların, plazma DDL ve YDL düzeyini ateroskleroz eğilimi yaratacak bir şekilde değiştirdikleri (bak. 82. Konu) bir gerçektir.

Bifazik ve trifazik hap kutularında farklı bileşimdeki haplar farklı renkte yapılmıştır; bu nedenle ilkine ait kutularda iki ayrı renkli ve ikinciye ait kutularda üç ayrı renkli hap bulunur; kutuda 28 hap varsa ilave 7 hap hormonal ilaç içermez, plasebo'dur veya demir tuzu (antianemik ilaç) içerir.

Gebeliği önleme yöntemleri içinde **en etkili olanı** kombinasyon tipi haplarla yapılan uygulamadır (Tablo 83.1). İlaç atlanmadan düzenli bir şekilde alındığı takdirde, teorik başarısızlık göstergesi denilen istenmeyen ortalama gebelik oranı yaklaşık %0.1 bulunmuştur. Bu ilaçları kullananlarda ortaya çıkan istenmiyen gebelik oranı veya yan tesir oranı ve olasılığı, daha önce belirtildiği gibi onları kullanan kadınların sayısı üzerinden değil, öznelerin (deneklerin) hepsinin ilacı kullandıkları sürelerin (yıl olarak) toplamı üzerinden değerlendirilir. Böylece bulunan sayı, **"kadın-yıl" birimi** ile belirlenir. İlaç düzenli şekilde alınmazsa, istenmiyen gebelik olasılığı atlanılan gün sayısı ile orantılı şekilde artar. Bir veya 2 gün hap alınmamışsa bunu izleyen 1 veya 2 gün, günde 2 hap alınır. Daha uzun süre atlanmışsa ilaca devam edilir, fakat ayrıca ikinci bir yöntem uygulanır (bariyer yöntemi gibi). İshal ve kusmalı hastalıklar ilacın mide-barsak kanalından absorpsiyonunu bozduğu için etkinliği azaltır, istenmiyen gebelik riskini artırır. Bu durumlar sırasında ve geçtikten sonra 7 güne kadar hap alınmakla beraber ek kontraseptif önlem alınmalıdır. Bu olaylar ilaç alımının son 7 gününde meydana gelmişse, ilaç verilişi 7 gün uzatılır.

Kombinasyon tipi hapı 21 gün boyunca kullanan kadınlar hap almayı kestiklerinde, birkaç gün içinde menstrüel kanamaya benzeyen, fakat genellikle daha az olan ve daha kısa süren bir uterus kanaması olur. Bu gerçek bir menstrüasyon kanaması değil, onu taklid eden **kesilme kanaması**dır (bak. 82. Konu).

2) Minik-hap uygulaması: Kesintisiz bir şekilde, ufak dozda sadece projestin içeren hap verilerek yapılır. Bu tür haplar kombinasyon tipi hapların estrojen komponentinin yan tesirlerine bağlı riskten kurtulmak amacıyla yapılmışlardır. Haplar, örneğin 0.35 mg noretindron veya 0.075 mg norjestrel veya 0.5 mg etinodiol diasetat ya da 0.5 mg linestrenol içerir. İstenmiyen gebelik oranı birinci yönteme göre daha yüksek bulunmuştur. Bu tür uygulamada, doğal menstrüel kanama ilaca karşın ortadan kalkmaz. Ancak siklusun ve menstrüel kanama süresinin uzunluğu fazla değişkenlik gösterir. Bu nedenle kadının menstrüasyon zamanını ve kanamanın devam süresini öngörememesi sıkıntı yaratır, bu, istenmiyen bir durumdur. Altmış gün içinde kanama olmazsa gebelik olasılığı yüksektir; böyle bir durumda kadının jinekolojik muayene için başvurması tavsiye edilir.Menstrüel kanamalar arasındaki süre içinde ortaya çıkan **ara kanamaları** minik hap alanlarda, kombinasyon tipi hap alanlara göre daha sık görülür. Minik hap uygulamasının diğer bir sakıncası, ovülasyonun her zaman inhibe edilmemesi nedeniyle, ilaca karşın gebe kalanlarda **ektopik gebelik** riskinin ilaç kullanmayan gebelerdekinden daha yüksek olmasıdır.

Minik hap kombinasyon tipi hapa göre kadınların daha az tercih ettikleri bir ilaçtır. Laktasyonu suprese etmediğinden bebeğini emziren kadınlar, estrojen kullanması sakıncalı olan kadınlar (35 yaşından yukarı olanlar gibi) veya gebe kalmayı istememekle beraber mutlak bir kontrasepsiyon gereği duymayan ya da estrojenik ilaçlar tarafından azdırılabilen klinik durumları (başağrıları, hipertansiyon ve varikoz venler gibi) olan kadınlara tavsiye edilebilir. Kombinasyon tipi hapların estrojenik yan tesirlerini göstermeseler de o tür hapların ciddi kardiyovasküler risklerini (myokard infarktusu, inme ve hatta hipertansiyon gibi) hiç göstermedikleri söylenemez.

3) Uzun etkili kontraseptif steroid preparatı ile yapılan uygulama: Çeşitli farmasötik şekillerde hazırlanmış ve içindeki steroidi yavaş olarak uzun sürede oldukça sabit bir hızda salıveren preparatlar uzun etkili kontraseptif olarak kullanılırlar. Farmasötik şeklin özelliğine göre intramüsküler, subkutan, uterus içine veya vajinanın dibine uygulanırlar. Ağız yolundan kullanılmamakla beraber, bunlar kullanılma ilkesi ve farmakolojik özellikleri bakımından esas olarak minik haplara benzerler. Bunların başlıca şekilleri aşağıda gösterilmiştir.

(i) İntramüsküler depo medroksiprojesteron asetat (MPA) veya projestin+estrojen kombinasyonu injeksiyonu: MPA'nın depo solüsyonu 150 mg dozunda üç ayda bir injekte edilir. İnjeksiyon menstrüel siklusun ilk 5 günü içinde yapılır. Doğumdan sonra sadece emzirerek besleyenlerde 6 haftanın sonunda, emzirmeyenlerde 5 gün içinde uygulamaya başlanır.

Ara kanaması, düzensiz menstrüel kanama veya amenore bu tür uygulamada sık görülür. Minik hap uygulamasının diğer bir sakıncası olan ektopik gebelik riskinin artması, depo projestin injeksiyonu için de geçerlidir. Diğer bir sakıncası, ilaç kesildikten sonra genellikle bir yıl (bazen 2-2.5 yıl) geçmeden normal siklus ve gebe kalmanın mümkün olmamasıdır. Ruhsal depresyon ve şişmanlamaya neden olur. İrreversibl kısırlık meydana gelmesi olasılığının bulunduğu bildirilmişse de bu nokta tartışmalıdır. Ayrıca, uzun süreli depo MPA uygulamasının meme kanseri riskini yükselttiğini gösteren olgu-kontrol incelemeleri bildirilmiştir. Beş yıldan fazla uygulama yapan kadınlarda , servikal kanser insidensinin iki kez arttığı bazı incelemelerde bulunmuştur, fakat nedensel ilişki ortaya konulamamıştır. İnsanda endometriyum kanseri yaptığı şeklindeki iddialar inandırıcı derecede kanıtlanamamıştır. Ancak; deney hayvanlarında medroksiprojesteron asetatın meme ve uterus tümörü yapabildiği saptanmıştır. Az da olsa kalıcı kısırlık yapma riski olduğundan, yapmayı öngördüğü çocuk sayısını tamamlamamış kadınlar tarafından kullanılması tavsiye edilmez. Laktasyonu inhibe etmez, fakat doğumdan sonra ilk hafta içinde injekte edilmemesi yapımcı firma tarafından tavsiye edilmektedir. Bunlara karşın tercih edilmesinin nedenleri, her gün ilaç alınmasına gerek göstermemesi ve minik hap için yukarıda belirtilen nedenlerdir. Estrojen eksikliği nedeniyle kemik dansitesinde reversibl azalma yapabilir.

Medroksiprojesteron asetat injeksiyonunun, kombinasyon tipi oral uygulama kadar etkin bir önleme yaptığı saptanmıştır. Bu nokta istenmiyen bir durumu engellemek bakımından önemlidir; şöyle ki medroksiprojesteron asetat injeksiyonu gibi etkisi aylarca süren bir uygulama başarısız kalır da gebelik oluşursa, fötus uzun süre ilacın teratojenik etkisine maruz kalır.

Son zamanlarda **projestin+estrojen kombinasyonu** içeren ve ayda bir i.m. injekte edilen depo kontraseptif preparatlar da kullanılmaya başlanmıştır (**5 mg estradiol valerat ve 50 mg noretisteron enantat** kombinasyonu **Mesigyna** gibi).

(ii) İmplantlar: Projestin ile birlikte taşıyıcı olarak polidimetilsiloksan (Silastic) içeren kibrit çöpü büyüklüğündeki kapsül veya çubuk şeklindeki implantların ciltaltına implante edilmesi suretiyle uygulanır. İmplantlar kola, kasık veya gluteal bölgeye cilaltına sokulan bir trokarla veya küçük bir insizyon yapılarak yerleştirilir. Katı polimer matriks içindeki projestin oldukça sabit bir hızda ve çok yavaş salıverilir. Bir implantın etkisi 6 aydan 5 yıla kadar bir süre devam eder. **Norplant** adlı müstahzar toplam 36 mg **levonorjestrel** içeren 6 kapsülden oluşur. Günde ortalama 30 µg levonorjestrel salıverir. Bu yöntem bazı ülkelerde uygulanmaktadır ve oldukça etkili bulunmuştur (istenmeyen gebelik oranı yaklaşık % 1). Projestin tamamiyle salıverildikten sonra (yaklaşık 5 yıla kadar varan bir süre sonra) implant cilt altından çıkartılmalıdır. Kontrasepsiyona son vermek istenildiğinde de çıkartılabilirler.

İmplant şeklinde uygulanan projestinlerin yan tesirleri ve sakıncaları, injeksiyonla uygulanan depo projestin preparatlarınınkine benzer. Ara kanaması ve amenore nisbeten sık görülür. Diğer bir sakıncası ilaç bittikten sonra implantın ciltatından çıkartılmasının gerekmesidir. Bu sakıncayı ortadan kaldırmak için son zamanlarda ciltaltında kendiliğinden yavaş olarak parçalanıp kaybolan (biodegradable) bir matriksten yapılmış implantlar ve pelletler geliştirilmiştir; bunlar deneme dönemindedir.

(iii) Uzun etkili diğer projestin preparatları: Rahim-içi (intrauterin) araçlara (RİA'lara) bir projestin imprenye ettirmek suretiyle yapılan ilaçlı ("medicated") RİA'lar (diğer adıyla **steroid-salıveren RİA'lar**) uterus boşluğuna yerleştirildikten sonra hem mekanik etkisiyle ve hem de salıverdikleri projestin'in endometriyum üzerindeki farmakolojik etkisiyle kontrasepsiyon sağlarlar.

(iv) Vajinal halkalar: Vajinanın dibinde uterus kollumu etrafına yerleştirilen ve içindeki hormonal ilacı sabit hızda yavaş salıveren ilaç imprenye edilmiş halkalardır. Bir kısmı sadece projestin içerir. Bunlardan levonorjestrel içereni günde 20 µg ilaç salıverilir. Diğer bir kısmı ilaç kombinasyonu içeren halkalardır ve günde 15 µg etinil estradiol ve 120 µg dezojestrel salıverir. Bunlar her siklusta 21 gün takılı kalır ve 7 gün çıkarılır; bu arada kesilme kanaması olur. Vajina ve serviks çevresine nisbeten yüksek lokal konsantrasyonda estrojen ve projestin uygulanmasının uzun süreli yan tesirleri belli değildir. Başarı oranı, aynı tür ilaçların oral olarak verilmesi durumundakine eşittir.

4) Projesteron antagonistleri: Bu grupta halen **mifepriston** vardır. Bu ilacın çıkması, hormonal kontrasepsiyona yeni bir yaklaşım getirmiştir. Mifepriston, esas olarak endometriyumdaki ve overlerdeki projesteron reseptörlerini bloke ederek, endometriyumun dökülmesinden ileri gelen erken menstrüasyona ve luteolize neden olur; siklusun foliküler döneminde verilirse, ayrıca ovülasyonu önler. Siklus içindeki alınış zamanına göre kontraseptif etki veya **kontrajestif (oluşmuş gebeliği bozucu) etki** yapar; halen mifepiriston bu indikasyonda onaylanmış değildir. Aborsiyon yapmak için de kullanılır (bak. 82. Konu). Oral kontraseptif ilaçların ciddi yan tesirlerini göstermez ve menopoz yaşına kadar kullanılabilme potansiyeline sahiptir.

5) Koitustan sonra (postkoital) uygulama: Koitustan sonra tercihen 24 saatlik süre içinde ilaca başlamak suretiyle yapılan uygulamadır. Bunun bir şekli, beş gün süre ile hergün ağızdan yüksek miktarda sadece estrojen uygulanmasıdır. Uygulamaya koitustan sonra en geç 72 saat içinde başlanılmalıdır; bundan sonra başlayan uygulamanın başarı şansı önemsizdir. Yirmidört saat içinde uygulamaya başlanırsa başarı yaklaşık % 100'dür. Başlıca dört çeşit ilaç kullanılır: i) Etinil estradiol: Beş gün süre ile hergün tek doz halinde 5 mg etinil estradiol verilir. ii) 100 µg etinil estradiol ve 1 mg norjestrel veya 500 µg levonorjestrel karışımı (örneğin 2 tablet Ovral) 12 saat ara ile iki kez verilir (toplam 4 tablet). iii) Mifepriston: Ağızdan bir kezde 600 mg verilir. Dieltilstilbestrol artık Türkiyede pazarlanmamaktadır; son ilaç ise halen ruhsatlandırılmamıştır.

Koitus sonrası uygulama önemli sakıncaları nedeniyle, rutin bir kontrasepsiyon yöntemi değildir; prezervatif yırtılması, ırza geçme ve insest gibi acil durumlarda gebe kalmayı önleme için başvurulan bir yöntemdir. Sözkonusu durumlarda ilaç uygulaması yerine, ertesi gün veya birkaç gün içinde uterusa spiral takılması da etkin bir yaklaşımdır. Spiral birkaç hafta sonra çıkarılır veya devamlı korunma istiyenlerde yerinde bırakılır. Posttkoital uygulama çok seyrek seksüel temas yapan kadınlara uygun gelebilir.

Adı geçen estrojen ilaçların, yüksek dozda verilmesi bulantı, kusma, başağrısı, mastalji, karın ve bacak kramplarına neden olur; antiemetik ilaç uygulanması gerekebilir.

Kombine Preparatlar

Yukarıda belirtilen oral kontrasepsiyon yöntemlerinden en sık kullanılanı ve en başarılı olanı, periyodik olarak "estrojen + projestin" içeren kombinasyon tipi haplar verilerek yapılan **klasik uygulama**dır. Bu tip uygulamada kullanılan kombine müstahzarlar, tablet veya draje şeklindedirler ve özel bir biçimde ambalajlanmışlardır. Bunların adları ve bileşimleri Tablo 83.2'de gösterilmiştir. Bu müstahzarlar içinde bulunan estrojen türü, etinil estradiol veya mestranol'dur. Kombinasyon tipi uygulamada ortaya çıkan yan tesirlerin çoğundan estrojen sorumlu olduğundan ve yan tesir insidensi doza bağımlı olduğundan 50 µg'dan fazla estrojen içeren müstahzarlar yasaklanmıştır; ayrıca estrojenin bu sınırın ötesine geçmesi kontraseptif etkinlikte ilave bir artma yapmaz. 1975'ten sonra pazarlanan müstahzarlar 50 µg'dan fazla estrojen içermezler.

Müstahzarlar içinde bulunan projestinler oldukça çeşitlidir; bunların başlıcaları şunlardır: noretindron (noretisteron), noretindron asetat , etinodiol diasetat, noretinodrel, norjestrel, levonorjestrel, jestoden (Δ^{15}- levonorjestrel) ve dezojestrel. Bunlar, 19-nortestosteron (estran) türevidirler. Norjestrel rasemik karışımdır; levonorjestrel ise etkin olan levo izomeridir ve bu nedenle gravimetrik etki gücü norjestrelinkinin iki katıdır. Bütün bu projestinlerin, jestoden, norjestrel ve levonorjestrel hariç hepsinin hafif estrojenik yan tesirleri vardır; ayrıca noretinodrel dezojestrel ve jestoden hariç hepsi nisbeten belirgin androjenik yan tesir gösterir. Noretinodrel pek androjenik etkinlik göstermeyen, sadece estrojenik ve projesteron-benzeri etkinlik gösteren bir projestindir. Bu ilaç ve androjenik etkinliği çok düşük daha yeni projestinler olan dezojestrel ve jestoden lipid metabolizmasını bozmaz. Levonorjestrel, jestoden ve dezojestrel'in kontraseptif etkinliğinin gravimetrik gücü diğer projestinlere göre 10-20 kez daha yüksektir. Bu nedenle kontraseptif haplarda bu üç madde sırasıyla 0.075-0.125, 0.075 ve 0.150 mg miktarında bulundukları halde, diğerleri 1-4 mg miktarında bulunur. Kontraseptif haplarda 0.075 mg bulunan jestoden ise en güçlü projestindir ve antiestrojenik ve minimal derecede and-

rojenik etkinliği vardır. Oral kontraseptif olarak kullanılan projestinlerde varolan ve yukarıda belirtilen hormonal nitelikli ikincil etkiler (estrojenik, androjenik ve antiestrojenik etkiler gibi) deney hayvanlarında kullanılan yüksek dozlarda belirgindirler; oral kontraseptif haplardaki dozlarda fazla belirgin olmazlar.

Müstahzarlar içindeki dozlar, estrojenlerin ve projestinlerin, yerine koyma tedavisinde kullanılan "fizyolojik" dozlarının üstünde kalır yani bu ilaçlar oral kontraseptif olarak **suprafizyolojik dozda** kullanılırlar.

Uygulamaya başlama: Yukarıda belirtildiği gibi oral kontraseptif uygulamasına "menstrüel" siklusun yani kanamanın beşinci günü başlanması tavsiye edilir. Ancak altıncı günü geçmemek üzere herhangi bir günde de başlanabilir (siklusun en az 28 gün sürmesi koşuluyla). Eğer mutad siklus süresi 28 günden kısa ise 6. güne kadar gecikmemek gerekir. Sonraki kanamanın hafta sonuna denk gelmesini istemiyen kadınlar, yukarıdaki koşullara uymak kaydiyle, kanamanın başlamasından sonraki ilk pazar günü başlayabilirler. Altı güne kadar müsaade edilmesinin nedeni overde ovülasyona uğrayacak folikülün normal olarak ovülasyondan 7 gün önce yani siklusun 6. gününden sonra "seçilmesi"dir. Ovülasyon siklusun 14. gününden önce olursa "seçim" daha erken olabilir ve 6. günde başlama ovülasyonu önlemeyebilir. İlk birkaç siklusta ilacın düzenli (atlanmadan) alınması alışkanlık haline gelmeyebileceğinden bu süre içinde alternatif bir yöntemle (prezervatif gibi) ilave kontrasepsiyon yapılması tavsiye edilebilir.

Aborsiyondan, erken doğumu izleyen ve normal doğumdan sonraki başlama ile veya emzirme sırasındaki uygulama ile ilgili belirli kurallar da vardır. Bu kurallar belirtilen durumlardan sonra ovülasyonun başlama zamanı ile ilişkilidir. İlk trimestredeki düşükten sonra erken ovülasyon olasılığı fazladır; bu nedenle uygulamaya düşükten sonraki 6 gün içinde başlanır. İkinci ve üçüncü trimestredeki düşükten veya erken doğumdan yaklaşık 3-4 hafta sonra başlanır.

Tam süreli doğumu izleyen 2. haftadan sonra, 3. veya 4. hafta içinde veya sonunda başlanır. Ancak doğumdan sonra sütün kesilmesi için bromokriptin kullanılıyorsa bu ilaç prolaktin düzeyini düşürür ve siklusu erken başlatır. Emziren annelerde, yeterli sıklıkta meme emzirmeleri koşuluyla, ovülasyon olasılığı azdır; fakat tamamen ortadan kalkmamıştır. Seyrek ve düzensiz emzirme ovülasyon ve gebe kalma şansını artırır. Bu nedenlerle doğumdan sonra seksüel temasa başlayan emzikli kadınlara oral kontraseptifler yerine, daha az etkili, fakat yan tesirler yönünden daha elverişli olan alternatif bir kontrasepsiyon yöntemi uygulaması tavsiye edilebilir.

TABLO 83.2

Kombinasyon tipi ve minik-hap tipi oral kontraseptif müstahzarlardan bazılarının içeriği ve farmasötik etkileri

Müstahzar adı (Firma)	Projestin[1] Miktarı (mg)	Projestin[1] Adı	Estrojen[1] Miktarı (μg)	Estrojen[1] Adı	Ambalaj ve farmasötik şekil[1]
KOMBİNASYON TİPİ HAPLAR					
Monofazik haplar					
Desolett (Organon)	0.15	Dezojestrel	30	Etinil estradiol	21 drj
Eugynon (Schering)	0.5	Norjestrel	50	Etinil estradiol	21 drj
Lydndiol (Organon)	2.5	Linestrenol	50	Etinil estradiol	22 tab
Lo/Ovlar (Wyeth)	0.3	Norjestrel	30	Etinil estradol	21 tab
Ovral (Wyeth)	0.5	Norjestrel	50	Etinil estradiol	21 tab
Ovulen 50 (A.Raif)	1.0	Etinodiol diasetat	50	Etinil estradiol	21 tab
Ginera (Schering)	0.075	Jestoden	30	Etinil estradiol	21 tab
Minulet (Wyeth)	0.075	Jestoden	30	Etinil estradiol	21 drj
Myralon (Organon)	0.15	Dezojestrel	20	Etinil estradiol	21 tab
Trifazik hap					
Triquilar[2]	Farklı	Levonorjestrel	Farklı	Etinil estradiol	21 drj
MİNİK-HAPLAR					
Femulen (A.Raif)	0.5	Etinodiol diasetat	-	-	28 tab

1. Drj: draje; tab: tablet.
2. Bu müstahzar içinde ilk 6 gün kullanılacak olan 6 açık-kahverengi draje 30 μg etinil estradiol (EE) ve 0.05 mg levonorjestrel (L) içerir, daha sonraki 5 gün kullanılacak olan 5 beyaz draje 40 μg EE ve 0.075 mg L içerir ve son 10 gün kullanılacak olan 10 uçuk-sarı draje 30 μg EE ve 0.125 mg L içerir.

Oral kontraseptifler içindeki hormonal maddeler süt içinde az miktarda itrah edilirler ve bunun ana sütüyle beslenen bebek yönünden güvenliği kesin olarak belirlenmemiştir. Bununla beraber, emziren kadınların oral kontraseptif kullanmasına aşağıdaki iki koşulla genellikle müsaade edilir: (i) doğumdan sonra geçmesi gereken en az iki haftalık süreye uyulmalıdır (daha erken olması postpartum tromboembolizm riskini artırır) ve (ii) süt verimi ve emzirme işlemi yeterli düzeye gelmeden ilaca başlanılmamalıdır; çünkü bundan önce oral kontraseptif alınması süt salgılanmasını azaltır.

Adolesanların **en az 6-12 ay kadar normal adet görmeden** oral kontraseptif steroidlere başlamamaları tavsiye edilir.

Kontraseptif Etkinin Mekanizmaları

Oral kontraseptif olarak sık kullanılan estrojen + projestin kombinasyonları, ovülasyonu inhibe ederek kontrasepsiyona neden olurlar. Bunlar ayrıca, servikal mukusun bileşimini etkilemek, endometriyumun gelişmesini engellemek ve Fallop borularının motilite ve salgısını bozmak suretiyle de etki yaparlar. Minik hap alanlarda ovülasyon, düzenli ve kesin bir şekilde inhibe edilmez; ovülasyonun, olguların yaklaşık yarısında inhibe edildiği bulunmuştur. Fakat ovülasyonu her zaman inhibe etmeseler bile bu hapların aşağıda belirtilen diğer olaylar üzerindeki etkilerinden ileri gelen kontraseptif etkinliği vardır. Depo medroksiprojesteron injeksiyonu ile yapılan uygulama ovülasyonu inhibe eder ve ayrıca endometriyumda belirgin atrofi oluşturur.

Ovülasyonun inhibisyonu: Bu olaydan sorumlu olan esas komponent estrojendir. Projestinler, estrojenin inhibitör etkinliğini artırırlar. Ovülasyonun inhibisyonu, bu ilaçların hipotalamus ve hipofiz üzerindeki inhibitör etkilerine bağlıdır. Plazmada foliküler dönem sonunda LH ve FSH düzeyindeki kısa süreli fırlama, kombinasyon tipi ilaç alanlarda olmaz. Daha önce değinildiği gibi gibi estrojen ve projestinler, hipotalamustan gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanmasını suprese eder. Kombinasyon tipi hap alanlarda siklus sırasında plazma LH, FSH, estradiol ve projesteron düzeyleri, ilaç almayanlardakilere göre düşük düzeyde kalır ve belirgin bir flüktüasyon yapmadan düz bir çizgi gibi seyreder. Folikül olgunlaşması durmuştur.

Kombinasyon tipi ilaç alanlarda ovülasyon olmadığı çeşitli testlerle (pregrandiol testi, eğrelti testi ve vücut temperatürünün izlenmesi gibi) gösterilebilir. Bunlara Kitabın 6. Baskı, 3. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2712).

Serviksin mukus salgısı üzerine etki: Siklusun foliküler dönemini oluşturan ilk yarısında, projestin içeren kombinasyon verilmesi, estrojenin serviks mukus salgısını artırıcı etkisini inhibe eder. İlaç almayan kadınlarda siklusun ikinci yarısında mukusta görülen durum (bak. s. 1327), ilaç alanlarda siklusun başından itibaren ortaya çıkar; az miktarda ve koyu mukus salgılanır. Bu mukus spermatozoidlerin, içinden geçmesine (penetrasyona) ve onların kapasitasyonuna olanak vermez. Ancak, bazı kombinasyon tiplerini kullananlarda estrojenin mukus üzerindeki etkisinin inhibe edilmediği ve salgının baştan itibaren bol olduğu gözlemlenmiştir. Fakat görünüş itibariyle, ilaç almayanlarda ovülasyon sırasında oluşana benzeyen bu sıvının, gerçekte spermatozodleri geçirmediği, yapılan in vitro ve in vivo deneylerde saptanmıştır. Spermatozoid geçişine elverişli servikal mukus nümunesine projesteron veya diğer bazı projestinlerin ilavesinin spermatozoidlerin motilitesini durdurduğu deneysel olarak bulunmuş ve projestinlerin bu etkisine **spermiyostatik** etki adı verilmiştir. Minik hap biçimindeki uygulamada, servikal mukus üzerindeki olumsuz etki, kontrasepsiyona neden olan ana etkilerden birini oluşturur.

Endometriyum üzerine etki: Kombinasyon tipi preparatları alanlarda **projestin,** estrojenin endometriyum üzerindeki proliferasyon yapıcı etkisini az veya çok inhibe ettiğinden, endometriyumda önemsiz derecede proliferasyon olur, salgı bezleri yeterli derecede gelişemezler, **endometriyum atrofik kalır;** stroma kalınlaşamaz ve damarlar çoğalamaz. Stromada psödodesidual reaksiyon olur. Ayrıca, bu yetersiz proliferasyondan sonra bir salgılama dönemi (luteal dönem) oluşmaz. Endometriyum bu belirtilen durumuyla, **ovülasyon olsa bile,** nidasyona elverişli değildir.

Fallop boruları üzerine etki: Projestinler Fallop borularının motilitesini azaltırlar. Spermatozoidlerin ovuma ulaştırılmasında, ovumun döllenmesinde ve döllenen ovumun uterusa inmesinde bu boruların hareketi önemli olduğundan, motilitenin bozulması döllenme ve/veya nidasyonun engellenmesine neden olabilir. Minik-hap uygulamasında servikal mukus üzerindeki etki yanında, bu etkinin de kontrasepsiyondan sorumlu olması muhtemeldir.

Jenital Organlar Üzerindeki Diğer Etkiler

Kombinasyon tipi, normofazik tip ve ardışık tipteki uygulamalar **overlerde** inaktivasyona neden olurlar. Overler ufalır, folikül gelişmesi en düşük düzeyde kalır. Bazal estrojen salgısı normal kadınlarda olduğundan daha azdır ve siklik yükselmeler olmaz; siklusun ikinci yarısında projesteron salgısı artmaz. Kombinasyon tipi uygulama over kanserine karşı koruyucu etkinlik gösterir; bunun nedeni overlerde mitoz olaylarını azaltmasıdır. Primer dismenore varsa, bunu düzeltir. Uterustan kan kaybını azaltmaları nedeniyle demir eksikliğini düzeltirler ve demir eksikliği anemisi insidensini azaltırlar.

Kombinasyon tipi uygulama **vajina** epitel hücrelerinin gelişmesini (keratinizasyonunu) inhibe eder; mukoza atrofik ve kuru kalır. Vajina epitelinin gelişmesinin inhibisyonu, postmenopozal dönemde olduğu gibi, bakteri ve mantarlara bağlı vajinit oluşması şansını artırır, böyle bir infeksiyon (hap vajiniti) oluştuğunda tedavisi zorlaşır.

Oral kontraseptifler içlerindeki estrojen ve projestin nedeniyle **memelerde** büyüme yaparlar. Ancak selim meme tümörü (fibroadenom ve fibrokistik hastalık gibi) insidensini azaltırlar; bu etki projestin komponentine bağlıdır. Uzun süren uygulama sonucu **servikste** hiperplazi ve polip oluşması gözlemlenebilir.

Yan Tesirleri

Kombinasyon tipi uygulamada, iki hormonal ilacın suprafizyolojik dozda ve uzun süre kullanılması nedeniyle, çeşitli türde birçok yan tesir ortaya çıkar. Sadece projestin ile yapılan uygulamada yan tesirler projesteron-benzeri etki yanında oral sentetik projestinlerin androjenik (antiestrojenik) etkisi ile de ilgilidir. Oral kontraseptiflerin yan tesirlerinin çoğu, ciddi bir sorun oluşturmaz; ancak kardiyovasküler sistemle ilgili olanlar (estrojenlere bağlı tromboembolik olaylar ve hipertansiyon ile sentetik projestinlere bağlı ateroskleroz hızlanması) ve kanserojen etki potansiyelleri ciddi sonuçlar doğurabilir. Genel bir değerlendirme yapıldığında, aşağıda belirtilen çok sayıda ve bazıları ciddi sayılan yan tesirlere rağmen, oral kontraseptiflerin neden olduğu morbidite ve mortalite, doğal gebelik + doğum eylemi + doğumsonu dönemin neden olduklarından, sigara içen kadın grubu hariç daha azdır (Tablo 83.3). İngiltere ve A.B.D.'de oral kontraseptif kullanan kadınlarda çeşitli yıllarda yapılan epidemiyolojik incelemeler, bunlarda mortalite hızının giderek azaldığını göstermektedir. Bu durum üç nedene bağlanmıştır: i) gözleme alınan denek sayısının artması ve daha iyi kestirim yapılması, ii) düşük estrojen içeren hapların giderek daha fazla kullanılması ve iii) yüksek riskli kadınlarda diğer doğum kontrolu yöntemlerinin daha yaygın kullanılması. 1970'lerin sonundan beri kullanılmaya başlanan ve **düşük (20 veya 30 μg) estrojen içeren, ayrıca, daha sonra çıkan ve daha az yan tesirli** gravimetrik etki gücü yüksek "üçüncü kuşak" projestin (dezojestrel, jesdoden ve norjestimat) içeren kombine haplarla kardiyovasküler hastalık riskinin arttığına ilişkin bir kanıt yoktur.

1. Bulantı: En sık görülen yan tesirdir. Genellikle uygulamanın ilk birkaç ayı sırasında ortaya çıkar; daha sonraki aylarda azalır veya kaybolur. Kullananların % 5-20'sinde oluştuğu bildirilmiştir. Estojene bağlı bir yan tesirdir. Hap sabahleyin ve özellikle aç karna alınırsa bulantı daha sık olur.

2. Ara kanaması: Bütün uygulama tiplerinde görülen ve kombinasyon tipi hap kullananlarda daha **ilaç verilişi devam ederken,** minik hap ve benzeri uygulamalarda ise **menstrüel kanamalar dışında** ortaya çıkan kanama tipidir. Şiddeti, külotta hafif bir leke yapacak dereceden gerçek bir menstrüel kanamadakine kadar değişkenlik gösterir. Minik hap alanlarda, kombinasyon tipi hap alanlara göre daha sık olur. Medroksiprojesteron ile ve diğer projesteron türevi projestin içeren kombinasyonlarla da daha sık görülür. Estrojen dozunun azlığı veya projestin dozunun fazlalığı genellikle **siklusun başında veya ortasında ortaya çıkan ara kanamas**ına yol açar. Kombinasyon tipi hap alanlarda genellikle bu çeşit ara kanaması görülür ve çoğu zaman düşük doz (30 μg gibi) estrojen içeren hap kullananlarda görülür. Bu durumda egemenliği artan projestin ile kısmen stimüle edilen endometriyum ince ve frajildir; kolayca parçalanarak kanamaya neden olur. Bu tür ara kanamasının önlenmesi için yapılacak tavsiye, 1 veya 2 siklus boyunca estrojen düzeyi 50 μg olan başka bir müstahzara geçmek veya kullanılan müstahzarı değiştirmeden hap alındığı süre boyunca hergün konjüge estrojen karışımı (0.625 mg) şeklinde veya etinil estradiol (10-20 μg) şeklinde ilave estrojen almaktır. Bu tür ara kanaması, oral kontraseptif almaya başlandıktan sonra birkaç ay boyunca gözlenen "erken" ara kanamasından ayırt edilmelidir. Son durum, kontraseptif ilacın yanlış kullanılmasına, dozun atlanmasına, etkinliği azaltıcı yönde etkileşen başka bir ilacın birlikte kullanılmasına veya ilk aylarda sorun teşkil edebilen bulantı ve kusma nedeniyle ilacın az absorbe edilmesine bağlı olabilir. Bunlar düzeltildikten sonra ilacı değiştirmeden, sözkonusu erken kanamalar azalır veya ortadan kalkar. Kontraseptif ilaca bağlı diğer bir ara kanaması şekli, **siklusun sonuna doğru, geç** ortaya çıkanıdır ve estrojen/projestin dengesinin estrojen lehine artmış olduğu müstahzarlar alındığında görülür; bu durumda "menstrüel" kanamanın fazlalığından da şikayet edilebilir. Günümüzde sık kullanılan düşük estrojenli müstahzarlarla bu tür ara kanaması per görülmez.

3. "Amenore": Kombinasyon tipi hap alanlarda ilacın kesilmesini izleyen kanama estrojenik ilacın nisbi azlığına bağlı olarak meydana gelmeyebilir. Amenore, gebelik şüphesi yarattığı için sorun oluşturur ve gebelik testi yapılarak incelemeyi gerektirir. Amenore genellikle erken ara kanamalarına eşlik eder ve aynı şekilde önlenir. Bu durum estrojen dozu daha yüksek bir müstahzara geçerek düzeltilebilir.

4. Memelerde dolgunluk ve duyarlık: Genellikle estrojen komponentine ait olduğu kabul edilen bir yan tesirdir.

5. Laktasyonun inhibisyonu: Doğumdan sonra hemen oral kontraseptif uygulaması yapılan kadınlarda

TABLO 83.3
Kısır-olmayan kadınlarda 100.000 kadın başına doğuma bağlı ve oral kontraseptif kullanmaya bağlı ölüm kestirimi (Ory, 1993'ten yararlanılarak hazırlanmıştır)

Yaş	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44
1. Doğuma bağlı (Kontraseptif kullanmayanlar)	7.4	9.1	14.8	25.7	28.2
2. Oral kontraseptif kullanmaya bağlı					
a) Sigara içmeyenler	0.5	0.9	1.9	13.8	31.6
b) Sigara içenler	3.4	6.6	13.5	51.1	117.2

laktasyon genellikle önlenilir. Laktasyon başladıktan sonra alınırlarsa, oral kontraseptifler süt salgısını kesmeyebilirler; fakat süt miktarını azaltırlar. Bu inhibitör etki esas olarak, prolaktinin meme bezlerinde laktojenik reseptörler üzerindeki etkisinin estrojen tarafından inhibe edilmesine bağlıdır; projestinler estrojenlerin bu etkisini artırırlar. Ancak tek başına projestin içeren haplar süt verimini azaltmadıklarından emziren kadınlarda oral kontraseptif olarak minik hap tavsiye edilir.

Süt içinde bebeğe geçen estrojen veya projestin miktarı, verilen dozun genellikle % 1'inden azdır, bu şekilde bebeğe geçen ilacın uzun vadede zararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Süt içinde itrah edilen ilacın bir kısmı inaktif metabolit halindedir.

6. İştah artması ve şişmanlama: Oral kontraseptif (özellikle kombinasyon tipi) ilaç alanlarda, esas olarak iştah artması ve kısmen de su ve tuz tutulması sonucu, vücut ağırlığı genellikle artar. İştah artmasından projestin komponenti ve su ve tuz tutulmasından estrojen sorumludur.

7. Psişik etkiler ve libidoya etkisi: Oral kontraseptif ilaç verilen hastalarda huzursuzluk, irritabilite, depresyon ve halsizlik gibi psişik belirtiler oluştuğu bildirilmişse de bunun hangi ölçüde ilaca ve hangi ölçüde ilacı kullanmayı gerektiren koşullara bağlı olduğu kesinlikle belli değildir. İlaca başlamadan önce premenstrüel gerginlik şikayeti bulunan kadınlarda psişik şikayetler fazla olmaktadır. Depresyon ve halsizlik muhtemelen projestine bağlı olarak gelişir.

Libidoya etkisine ilişkin veriler arasında bir birlik yoktur. Bazı incelemelerde oral kontraseptif kullanmanın, libidoyu, genellikle azalttığı bulunmuştur. Ovülasyonun olduğu günde ve onun dolayında kadının inisiyatifi ile başlatılan seksüel aktivite normal olarak artar ve oral kontraseptifler ovülasyonla birlikte, kadınını seksüel davaranışındaki bu değişmeyi de inhibe ederler. Diğer bazı incelemelerde ise bu ilaçların libidoyu, koitus sıklığını ve orgazm yeteneğini artırdığı bulunmuştur. Plasebo kontrollu bazı incelemelerde plasebo ile ilaç arasında libido değişikliği yönünden belirgin bir fark bulunmamıştır.

8. Hipertansiyon: Kombinasyon tipi haplar, bazı kadınlarda (kullananların yaklaşık % 5'inde), zamanla kalp debisinde artma yaparlar ve hipertansiyona neden olurlar. Bazen hipertansiyon şiddetli derecede olabilir. Beş yıldır oral kontraseptif kullanan kadınlarda hipertansiyon oluşması insidensinin 2.5 kez arttığı görülmüştür. Oral kontraseptiflere bağlı olarak gelişen hipertansiyon ilaç kesildikten 1-6 ay sonra ortadan kalkar. Bu ilaçları kullanan kadınların uygulamaya başladıktan 3 ay sonra ve daha sonra, 6-12 ayda bir kan basınçları kontrol edilmelidir. Hipertansiyon oluştuğunda ilaç kesilmeli ve başka bir kontrasepsiyon yöntemine geçilmelidir.

Kan basıncı yükselmesinden, ilk zamanlar estrojen komponeti sorumlu tutulmuştur; daha sonra projestin komponetinin de doza bağımlı bir şekilde hipertansiyon oluşmasına katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Diğer kardiyovasküler yan tesirler gibi, oral kontraseptiflere bağlı hipertansiyon da yaş ile artar. Düşük miktarda estrojen içeren kombine haplar da kan basıncını yükseltebilir; 50 μg'lık hapları alanlarda risk daha da artar. Estrojenlerin su ve tuz tutulması, anjiotensinojen ve bazen de renin sentezini artırması hipertansiyon oluşmasında rol oynayabilir.

9. Tromboembolizm: Yüksek dozda estrojen veya estrojen dozu yüksek oral kontraseptif kombinasyonu alanlarda, bazı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin ve kandaki düzeyinin arttığı,trombositlerin agregasyon yeteneğinin fazlalaştığı, plazmanın fibrinolitik etkinliğinin azaldığı, kan pıhtılaşmasının hızlandığı,damar endotelinde proliferasyon geliştiği ve venöz kan akım hızının azaldığı bulunmuştur. 1960'larda İngiltere'de İlaç Güvenliği Komitesinin ve Tıbbi Araştırma Konseyinin yayınladığı raporlardan birinde, uzun süre oral kontraseptif kullananlarda tromboembolizmden ölüm riskinin, kullanmayanlara oranla yaklaşık altı kez daha fazla olduğu belirtilmiştir; diğer raporda ise oral kontraseptif kullanmanın tromboflebit insidensini on kez artırdığı bildirilmiştir.

Oral kontraseptifler, özellikle bacaklardaki derin ven trombozu insidensini fazla artırırlar; ancak mutlak insidens 80/100.000 dolayındadır.

Daha sonra yapılan incelemeler, venöz tromboembolizm riskinin preparat içindeki estrojen miktarına bağımlı bir şekilde arttığını kesinliklikle ortaya koymuştur. Bu nedenle Türkiye'de, kombinasyon tipi preparatlardan estrojen miktarı 50 µg'dan yukarı olanlarına ruhsat verilmemektedir. Halen kullanılan düşük estrojenli kombinasyonları kullanlarda, tromboembolizm riski tamamiyle ortadan kalkmış değildir, minimuma indirilmiştir. Son verilere göre projestin olarak dezojestrel ve jestoden içeren hapların venöz tromboembolizm riski diğerlerine göre yaklaşık 2 kez fazladır; bunlar venöz tromboembolizm için risk faktörü taşıyan kadınlarda kullanılmamalıdır. Bunların myokard infarktusu riski ise diğerlerinden daha düşüktür.

Gebe olmayan ve oral kontraseptif almayan sağlıklı kadınlarda venöz tromboembolizm riski **yılda 100.000 kadın başına yaklaşık 5 olgu**dur. Levonorjestrel ve benzeri ikinci kuşak projestin içeren kombine oral kontraseptif alan kadınlarda bu sayı **yaklaşık 15 olgu**ya ve dezojestrel ve jestoden gibi üçüncü kuşak projestin içeren kombine hap alanlarda ise **yaklaşık 25 olgu**ya çıkar.

Venöz tromboembolizm riski, birinci derecedeki akrabalarında 45 yaşından önce tromboembolizm öyküsü olanlarda, hiperkoagülabilite riski yaratan pıhtılaşma bozukluklarında, aşırı şişmanlarda (vücut kitle indeksi 30 kg/m^2'nin üstünde) ve variköz venleri olanlarda da artar. VKİ, 39 kg/m^2'nin üstündeyse bu ilaçlar kontrindikedir.

Kombine oral kontraseptif almakta olan kadınlarda **uzun süre hareketsizlik gerektiren yolculuklar** (5 saatten fazla), derin ven tromboembolizmi riskini artırır. Yolculuk esnasında hareket edilmesi riski azaltır. Elastik uzun çorap giyilmesi olasılıkla yararlı olabilir.

Kombinasyon tipi hap kullananlarda ortaya çıkan diğer damar bozukluklarında, sadece estrojenler ve onların yol açtığı trombotik olaylar ve embolilerin değil, fakat sentetik **projestin komponenti**nin arterlerde neden olduğu aterosklerotik değişikliklerin de rol oynaması olasıdır. Bu değişiklikler, sentetik projestinlerin androjenik (antiestrojenik) etkileri nedeniyle, plazmada antiaterojenik lipoprotein fraksiyonu olduğu genellikle kabul edilen yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyini düşürmelerine bağlıdır (bak. 82. Konu). Nitekim sadece projestin içeren minik hap kullananlarda YDL düzeyi genellikle azalır; en fazla azalma norjestrel alanda bulunmuştur. Bu nedenle, hap içinde sadece estrojen komponentinin değil, fakat projestin komponentinin de mümkün olan en düşük düzeyde olması üzerinde son zamanlarda önemle durulmaktadır; multifazik hapların geliştirilmesinin ana nedenlerinden biri projestinden duyulan kaygıdır. Ancak myokard infaktusu dahil oral kontraseptif kullananlarda, venöz ve arteriyel kardiyovasküler hastalık insidensinin artmasında esas olarak aterosklerozun değil, **trombozun rol oynadığı** görülmüştür. Estrojenler ateroskleroz gelişmesini yavaşlatırlar. Nitekim, doğal bir estrojenle yapılan uzun süreli tedavinin iskemik kalp hastalığı insidensini yaklaşık yarı yarıya azalttığı bulunmuştur. (Henderson et al., 1996).

Oral kontraseptif ilaç kullananlarda çeşitli tromboembolik arter ve ven hastalıklarının, bu ilaçları kullanmayanlara göre insidensinin arttığı bulunmuştur; ancak bu incelemelerin büyük bir kısmı eskiden kullanılan yüksek (50 µg veya daha fazla) estrojen içerikli hapları alanlarda ve deneklerin sigara içme durumu dikkate alınmadan yapılmıştır. Bu incelemelerle bulunan **insidens artma oranı (göreceli risk)** aşağıda gösterilmiştir:

Hastalık	Artma katsayısı (göreceli risk)
Myokard infarktusu	2-12
İdiyopatik tromboembolizm	4-10
Derin ven tromboembolizmi	7.2
Ameliyat sonrası tromboembolik komplikasyonlar	4-6
İnme (çoğu subaraknoid kanamaya bağlı)	3-14
Yüzeyel ven trombozu	1.4 (artma anlamlı değil)

1977'de yapılan "Oxford Family Planning Association Contraceptive Study" adlı epidemiyolojik incelemede kardiyovasküler hastalıktan ölüm riskinin 4.7 kez arttığı bulunduğu halde, çok daha sonra yapılan ve yeni formülasyonlu hapları kullananları kapsayan "Nurses' Health Study" adlı A.B.D. incelemesinde söz konusu riskin hap kullananlarda artmadığı bulunmuştur (göreceli risk 0.8).

Sigara içme, oral kontraseptiflerin tromboembolizm riskini amplifiye eder; şöyle ki düşük estrojenli hap kullanan kadınlarda yapılan bir olgu kontrol incelemesi (Croft ve Hannaford, 1989), hap kullanmanın myokard infarktusu riskini tek başına artırmadığını, fakat fazla sigara içen kadınlarda 20.8 kez artırdığını göstermiştir. Sigara içme durumu ve yaş bakımından ayırım yapılmaksızın gerçekleştirilen eski epidemiyolojik incelemelerde, oral kontraseptif kullananlarda myokard infarktusunun göreceli riski 2 ile 12 arasında bulunmuştur. İlginç olarak risk artmasının ilacı bıraktıktan sora 10 yıla kadar devam ettiğini ileri süren incelemeler vardır (Carr ve Griffin, 1992). Sigara içmeden başka yaş, diyabet, şişmanlık, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi diğer risk faktörleri de oral kontraseptifler tromboembolik hastalık yapma riskini artırırlar. Son zamanlarda 50µg veya daha az estrojen içeren kombine hap kullanan ve yukarıda sayılan diğer risk faktörleri bulunmayan genç

kadınlarda myokard infarktusu risk artmasının eski incelemelerde saptandığı kadar fazla olmadığı saptamıştır. **35 yaşından yukarı kadınlar**da sözkonusu hastalıkların riskini daha fazla artırdıkları için, oral kontraseptiflerin kullanılmaması gerektiği eski incelemelere dayanılarak tavsiye edilmiştir. Ancak son incelemelerin ışığında herhangi bir risk faktörü bulunmayan kadınların 45 yaşına kadar kombine tip oral kontraseptif kullanabilecekleri bildirilmektedir. Kardiyovasküler sistemle ilgili önceden varolan bir hastalığı olan veya sigara içen kadınlarda ise 35 yaştan sonra kombine hapların kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

Oral kontraseptiflerin yaptığı tromboembolizm olaylarının sıklığı, bu hapları kullanmayan kadınlardaki olay insidensi ile değil de **gebe ve doğum yapan kadınlarda oluşan tromboembolizm insidensi** ile karşılaştırılırsa elde edilen sonuç farklı olur. Şöyle ki, oral kontraseptif kullanmaya bağlı tromboembolizm insidensi, gebe kalan ve doğum yapan kadınlarda saptanan toplam doğal tromboembolizm insidensinden daha düşüktür.

Tromboembolik komplikasyonlar özellikle uygulamanın ilk aylarında oluştuğundan, oral kontraseptif ilaçların sık olarak alınıp bırakılması bu komplikasyonla ilgili riski artırır. Sadece projestinle yapılan kontraseptif uygulamalarında tromboembolizm riski artmamaktadır.

Cerrahi girişimlerden önce kombine oral kontraseptif alınmakta olması girişimden sonra ven trombozu insidensini artırır. Bu nedenle büyük elektif ameliyat yapılacak hastada ve alt ekstremitede ameliyat yapılacak bütün hastalarda ilacın 4 hafta önceden kesilmesi tavsiye edilir. Ancak derin ven trombozu için bir risk faktörü bulunmayan genç kadınlarda oral kontraseptife bağlı risk artması belirgin değildir. Bu tavsiyeye uyulmayabilir. Diş çekme gibi ufak girişimlerden önce kombine tip ilacı kesmeye gerek yoktur. Ağızdan veya diğer yollardan sadece projestin tipi uygulama yapılanlarda ameliyat nedeniyle ilacın kesilmesine gerek yoktur.

İlacın kesilmesi yoluna gidilmişse ameliyattan sonra, hastanın yürümeye başlamasının ardından en az 2 hafta geçmesi koşuluyla, ilk menstrüel kanamanın ardından hapa başlanabilir.

10. Diğer hematolojik etkileri: Oral kontraseptiflerin kanın şekilli elemanları üzerinde belirgin etkileri yoktur. Bazı kadınlarda folik asid eksikliği anemisi yaptıkları ve bunun,barsaklarda besin içinde poliglutamik folat şeklinde bulunan folik asidin monoglutamik folat'a dönüşmesinin inhibisyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir.

Plazmada aşağıdaki protein fraksiyonlarının konsantrasyonu oral kontraseptif alanlarda artar: (i) α ve β- globülinler (transkortin, TBG, SHBG gibi hormon bağlayan globülinler). (ii) Serulopolazmin (bakır bağlayan globülin). (iii) Fibrinojen, anjiotensinojen (diğer adıyla renin substratı). Bu etkiler sonucu kanda, bağlı ve dolayısıyla total tiroksin, estrojen ve testosteron düzeyi ile PBİ değeri yükselir, fakat adı geçen hormonların serbest faraksiyonlarının düzeyi değişmez. (v) Pıhtılaşma faktörlerinin hepatik sentezini ve plazma düzeyini artırırlar (bak. s. 1318).

Bütün bu etkiler, kontraseptiflerin estrojen komponentine bağlıdır ve estrojenin karaciğer hücrelerinde proteinlerin sentezini artırması ile ilgilidir.

11. Lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerine etkileri: Oral kontraseptifler plazma trigliserid düzeyini ortalama %50'ye varan bir oranda yükseltirler; total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (DDL) kolesterolu düzeyinde daha az bir artma yapabilirler; yeni projestin ilaçlarla artma belirgin değildir. DDL üzerinde estrojenlerin ve projestinlerin etkileri ters yöndedir ve hap içindeki dozlarda birbirinin etkisini genellikle yok ederler. YDL-kolesterolu üzerine etkileri projestin miktarına ve projestinin androjenik yan tesiri belirgin olup olmamasına bağlıdır. Projestin miktarı yüksekse ve androjenik tesirli ise estrojen ileri derecede antagonize edilir ve YDL-kolesterolu düzeyi düşer.

Karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkileri projestin komponentine bağlıdır; hap içindeki miktarda estrojen karbonhidrat metabolizmasını etkilemez. Yüksek doz projestin içeren hapları kullanan kadınların bir kısmında glukoza dayanıksızlık (intolerans) meydana gelir ve glukoz yükleme testi anormalleşir. Norjestrel içeren haplar glukoz toleransını diğerlerinden daha fazla bozarlar. Hedef hücrelerde insülinin reseptör sıklığını bazı kadınlarda azalttıklarını gösteren kanıtlar vardır. Gebelik diyabeti (jestasyonel diyabet) öyküsü olanlarda glukoz toleransının bozulması olasılığı artar. Oral kontraseptif haplar **insulin rezistansına** neden olabilirler ve prediyabetik hastalarda diyabet belirtilerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilirler.

Serum proteinlerinin düzeyini gebelikte oluşana benzer şekilde, fakat daha ufak çapta değiştirirler. Bu etkileri estrojen komponentine bağlıdır. Daha önce belirtildiği gibi, kanda hormon taşıyan globülinlerin, pıhtılaşma faktörleri ve anjiotensinojen gibi proteinlerin düzeyini yükseltirler. Serum albümini düzeyini, plazminojen ve antitrombin III düzeyini azaltırlar. Fibrinolitik etkinliği düşürürler.

12. Kolestatik sarılık, safra taşı ve diğer safra yolu hastalıklarının oluşması: Estrojenler ve 19-nortestosteron türevi projestinler nedeniyle, oral kontraseptifler karaciğerin itrah fonksiyonunu yavaşlatabilirler ve kolestatik sarılık oluşturabilirler. Gebeliği sırasında ikter veya kaşıntı oluşan kadınlarda veya önceden karaciğer bozukluğu olan kadınlarda bu durum daha sık görülür.

Estrojenler safra içinde kolesterolun doygunluk de-

recesini artırırlar; safrada kolik asid/kenodezoksikolik asid oranını yükseltirler. Bu nedenle safra taşı oluşması eğilimini artırırlar; kolesistit ve kolanjiti şiddetlendirebilirler. Bir incelemede, uzun süre oral kontraseptif kullanan denek grubunda safra taşı insidensi, kullanmayanlara oranla iki kez daha fazla bulunmuştur. Başka bir inceleme, kontraseptif kullanmanın ilk yıllarda sözkonusu hastalıkların insidensini artırdığını, fakat 6 yıl veya daha uzun süredir kullananlarda insidensin kontrol gruptakinden yüksek olmadığını göstermiştir.

13. Kanser veya diğer tür tümör oluşması: Estrojen tedavisi yapılan kadınlarda endometriyum kanseri ve muhtemel olarak meme kanseri insidensinin arttığı estrojenler bölümünde belirtilmiştir. Fakat oral kontraseptiff müstahzarlar içinde bir projestin ile kombine olarak ve azaltılmış dozlarda kullanılan estrojenler belirgin bir karsinojenik etki göstermezler, aksine endometriyumda mitoz etkinliğini azaltırlar. Endometriyum kanseri insidensi hap kullanan kadınlarda kullanmıyanlardakinden anlamlı şekilde düşük (yarı yarıya yani göreceli risk 0.5) bulunmuştur. Koruyucu etkinin, en fazla risk altında olan hiç doğum yapmamış veya az doğum yapmış kadınlarda çok belirgin olduğu saptanmıştır (göreceli risk 0.2'ye kadar inmiştir). İlginç olarak koruyucu etki bir yıllık kullanma ile bile meydana gelmekte ve ilaç kesildikten sonra en az 15 yıl devam etmektedir.

Oral kontraseptiflerin **meme kanseri** insidensini artırmadıkları, aksini ileri süren epidemiyolojik incelemelere rağmen birçok incelemede ortaya konulmuştur. 1983 ve 1987 yılları arasında yayınlanan üç incelemede (Pike ve diğ., 1983, Meirik ve diğ., 1986 ve McPherson ve diğ., 1987) özel bazı durumlarda hapların meme kanseri riskini artırdığı ileri sürülmüştür. Bu özel durumlar, erken yaşta (25 yaştan veya ilk tam-süre gebelikten önce) oral kontraseptif kullanmaya başlama ve uzun süre (4-8 yıldan daha uzun) kullanmadır; incelemelerden birinde yüksek projestinli kombinasyon kullanılmasının da (Ovulen ve Ovral gibi) risk artmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir. A.B.D.'de yapılan başka bir olgu-kontrol incelemesinde meme kanseri riskindeki artmanın 13 yaşından önce adet görmeye başlayan, hiç doğum yapmamış kadınlara kısıtlı olduğu bulunmuştur. Ancak diğer incelemelerin çoğu bu savları doğrulamamıştır ve ayrıca büyük sayıda olguya dayanan bir incelemede (Centers for Disease Control, 1983), oral kontraseptif kullanmanın, ailede meme kanseri bulunması veya kadında selim meme hastalığı bulunması gibi yüksek risk gruplarında bile, meme kanseri riskini artırmadığı bulunmuştur. Bir FDA danışma paneli kısmen zıtlık gösteren bütün incelemeleri gösten geçirmiş ve uzun süre oral kontraseptif kullanmanın kullananların hepsinde veya özel gruplarda meme kanseri riskini artırdığı hakkında yeterli kanıt bulunmadığı hükmüne varmıştır. Kısaca belirtmek gerekirse oral kontraseptiflerin **meme kanseri yönünden güvenilir ilaçlar** oldukları genellikle kabul edilmektedir.

Birçok incelemede oral kontraseptif kullanmanın **uterus serviksi**nin displazisinin, epidermoid kanserinin ve adenokarsinomasının insidensini artırdığı bulunmuştur. Ancak bu incelemelerin bir kısmında serviks kanserine yol açan diğer risk faktörleri (ilk seksüel temas yaşı, temas sıklığı ve temasta bulunulanların sayısı, insan papilomavirus türlerine maruz kalma vb. gibi) dikkate alınmadığı için, sonuçların geçerliği şüpheli bulunmuştur. Bununla beraber söz konusu "karıştırıcı" faktörler için istatistiksel düzeltmelerin yapıldığı daha yeni incelemeler, beş yıldan daha uzun bir süre oral kontraseptif kullanan kadınlarda **serviks kanseri insidensi**nin, bunu kullanmayan kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Öte yandan diğer karıştırıcı faktörler içinde önemli bir risk faktörü olan ve kendi başına da serviks kanseri riskini artıran sigara içme yönünden düzeltme yapılan incelemelerde oral kontraseptif kullanma ile serviks kanseri oluşumu arasında bir ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak oral kontraseptif kullanmanın serviks kanseri riskini artırma olasılığının bulunduğu (göreceli risk 1.3-3.4) kabul edilmekte ve bu ilaçları kullanan kadınların en az yılda bir, özellikle 5 yıldan daha uzun kullanıyorlarsa, seryikal sitoloji testi yaptırmalarının gerektiği belirtilmektedir.

Kombinasyon tipi oral kontraseptiflerin **primer karaciğer kanseri** insidensinde birkaç kat artma yaptıkları bildirilmiştir. Ayrıca, karaciğerde tek başına veya peliozis eşliğinde selim adenom gelişmesine ve bunun yırtılarak kanamasına neden olabilirler. Karaciğerle ilgili karsinojenik etki potansiyeli estrojen komponentine bağlıdır. Karaciğer kanseri riskini pek artırmadıklarını gösteren indirekt bir kanıt da vardı; şöyle ki A.B.D.'de karaciğer kanserinden ölüm hızı milyonlarca kadının oral kontraseptif kullandığı 25 yılı aşkın bir süre boyunca artma göstermemiştir.

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda hipofiz mikroadenomu (prolaktinoma) insidensinin arttığı bildirilmiştir; fakat bu artmanın istatistiksel bakımdan önemli bir derecede olduğu gösterilmemiştir. Maliny melanoma riskini artırdıkları, azalttıkları veya etkilemedikleri bildirilmiştir.

14. Teratojenik etki: Estrojenlerin ve projestinlerin teratojenik etki potansiyellerinin olduğu ilgili bölümlerde belirtilmiştir (bak. 86. Konu). İnsanlarda bu ilaçlara bağlı teratojenisite olguları, onların oral kontraseptif olarak kullanılmaları sonucu olmaktan ziyade gebelik teşhisi veya aborsiyonun önlenmesi için kullanılmaları sonucudur. Gebeliğin erken döneminde oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlardan doğan bebeklerde, özellikle erkek olanlarda, konjenital anomali oranında kontrol grubuna göre artma bulunmuştur. Bu nedenle **gebe kalmdığı anlaşılınca ilacın kesilmesi** tavsiye edilir. Öte yandan son zamanlarda yapılan büyük bir kohort incelemesinde gebeliğin ilk aylarında estrojen veya projestin alan kadınlardan doğan bebeklerde, sigara içenler hariç, malformasyon insidensinde anlamlı bir artma bulunmamıştır. Gebeliği sırasında oral kontraseptif almış olan kadınların sigara içen grubunda ise konjenital malformasyon riski üç kez artmıştır.

15. Uygulamaya son verdikten sonra amenore ve anovülatuvar siklus oluşması (fertilitenin geri dönmesinde gecikme): Ovülasyon inhibitörü kombine haplarla uzun süre kontrasepsiyon uygulayan kadınlarda, bu ilaçların kesilmesinden sonra menstrüel kanamanın başlaması genellikle 2-3 ay kadar gecikir. Gecikme, özel durumlar hariç nadiren 6-12 ay gibi uzun bir süre olabilir. Gecikmenin uzun olması özellikle 4 durumda görülür: (i) ilaç kullanmadan önce menstrüasyonu düzenli olmayan kadınlarda, (ii) erken yaşta yani yeni adet görmeye başlayıp sikluslar henüz düzenli duruma gelmeden önce oral kontraseptif almaya başlayan genç kızlarda, (iü) ufak yapılı kimselerde, (iv) hiç doğum yapmamış ve 30 yaşını geçmiş kadınlarda. Oral kontraseptif ilaç kullanma süresinin uzunluğu ile orantılı bir şekilde fertilizasyonun geri dönme süresi uzar; bir incelemede oral kontraseptif almayı kestikten 48 ay sonra bebek sabibi olamayanların oranı % 18 bulunmuştur. Diğer tür kontraseptif (prezervatif veya diyafragma) ile koruma yapan aynı yaştaki kontrol grubunda bu oran % 11.5 olmuştur. Ancak kısırlık daimi olmamıştır ve iki grup arasındaki fark 72 ay sonra kaybolmuştur. Eğer ilaç kesildikten kısa bir süre sonra gebe kalmak isteniyorsa ovülasyonu başlatma için klomifen kürü uygulanır.

Medroksiprojesteron asetat kullanmak suretiyle kontrasepsiyon yapanlarda ilacın kesilmesinden sonra irreversibl kısırlık gelişebildiği ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır.

16. Cilt üzerine etki: Ciltte (özellikle yüzde) pigmentasyonu artırırlar, böylece gebelikteki kloazmaya benzer bir durum oluştururlar. Işığa duyarlığı artırırlar; güneşe maruz kalanların daha çabuk esmerleşmesine neden olurlar. Estrojenlerin ciltteki yağ bezlerinin ağzını daraltmaları ve androjenik etkili projestinlerin sebum oluşumunu artırmaları, akneye neden olur (öte yandan estrojenlerin sebum sentezi üzerinde inhibitör etkileri vardır). Androjenik etkili projestin içerenler, akne yanında, hirsutizme, saç dökülmesine ve ciltte yağlanmaya neden olabilirler.

17. Başağrısı: Kullananların % 3-4'ünde ve özellikle uygulamanın ilk ayları sırasında görülür. Genellikle hafif derecededir. Migren şeklinde başağrısı olanlarda oral kontraseptif uygulaması, migreni çoğu kez şiddetlendirir; daha önceden migreni olmayanlarda bu hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilir. Ayrıca migren ile birlikte serebrovasküler hastalık gelişmesi olasılığının arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle migrenli hastaların oral kontraseptif kullanması kontrindikedir. Migren eğiliminin artırılması estrojen komponentine bağlıdır. Başağrısı, tromboembolik inmenin ön belirtisi de olabilir.

18. Görme bozukluğu: Oral kontraseptiflerin nadiren optik nörit ve retina trombozuna neden oldukları bildirilmiştir.

ORAL KONTRASEPTİF KULLANMANIN GEBELİK ÖNLEME DIŞINDAKİ YARARLI ETKİLERİ

Oral kontraseptif kullanma, bazı hastalıkların oluşmasını ve gelişmesini önlemesi veya var olan bazı hastalıkları tedavi etmesi nedeniyle sağlık üzerinde yararlı etkiler de yapabilir. Bunların bir kısmına daha önce değinilmiş ve **aşağıda toplu olarak belirtilmişlerdir :** (i) Projestinlerin endometriyum üzerindeki antiestrojenik etkileri nedeniyle kontraseptif haplar menstrüel kan kaybını azaltırlar ve demir eksikliği anemisi insidensini düşürürler. Menstrüasyonu daha düzenli duruma getirebilirler, menoraji insidensinde de düşme yaparlar. (ii) Fibrokistik meme hastalığı, meme fibroadenomu ve diğer selim meme hastalıkları, endometriyum kanseri ve over kanseri, fonksiyonel over kisti ve endometriyoz riskini azaltırlar; bunlara karşı koruyucu etki yaparlar. Endometrioz belirtilerini düzeltebilirler. (iii) Ovülasyonun devamlı inhibisyonu nedeniyle veya myometriuma olan etkileriyle dismenore ve premenstrüel sendromun şiddetini ve insidensini azaltırlar. Eskiden sanılanın tersine, uterus leyomyomu insidensini azaltırlar. (iv) Oral kontraseptif kullananların, herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamayan kadınlara göre pelvik inflamatuvar hastalık (salpinjit) olma olasılığı (gonore ve Klamidya ile infekte olsalar bile) yarı yarıya daha düşüktür. Ancak klamidyal servisit bunlarda daha sık görülür. (v) Estrojen komponenti nedeniyle kemiklerden kalsiyum kaybını önlediklerinden kemiklerin densitesini (yoğunluğunu) artırırlar. Densite artması menopozdan sonra kaybolmaz ve premenopozal dönemde bir süre oral kontraseptif alınmış olması postmenopozal dönemde osteoporoz gelişmesini önleyebilir. (vi) Kombine haplar (fakat minik hap değil) ektopik gebelik insidensini düşürür. (vii) Polikistik over hastalığı olan kadınlarda hirsutizm ve akneyi düzeltirler. (viii) Oral kontraseptiflerin romatoid artrit insidensi azalttıkları ileri sürülmüştür.

Kontrasepsiyon dışında kullanılışları: Kombine oral kontraseptif preparatlar dismenore, disfonksiyonel kanama, menstrüasyon düzensizliği, endometriyoz, premenstrüel sendrom gibi hastalık hallerinde de kullanılırlar.

KONTRİNDİKASYONLARI

Aşağıdaki durumlarda kombine tip oral kontraseptif kullanılması kontrindikedir.

A. Mutlak kontrindikasyonlar : (i) Tromboembolik hastalıklar ve öyküsü (serebrovasküler hastalık ve tromboflebit gibi), (ii) Koroner kalp hastalığı, (iii) Konjestif kalp yetmezliği, (iv) Estrojene bağımlı neoplazmalar (meme ve endomerium kanseri gibi) ve hipofiz adenomu, (vi) Aktif karaciğer hastalığı, (viii) Tanı konulmamış vajinal kanama. (ix) Gebelik veya şüphesi, (x) Aşırı şişmanlık ve (xi) Belirgin hipertansiyon (sistolik 160 ve diyastolik 100 mm Hg'nin üstünde)

B. Kesin göreceli kontrindikasyonlar : (i) Migren ve şiddetli başağrıları, (ii) Diabetes mellitus, (iii) Safra kesesi hastalığı, (iv) 40 yaşından yukarı olma ve kardiyovasküler hastalık için diğer bir risk faktörü bulunması, (v) 35 yaşından yukarı olma ve fazla sigara içme öyküsü (günde 40 sigara mutlak kontrindikasyondur), (ancak düşük estrojen içeren kombine hapların menopoz sırasında bile kullanılmasını tavsiye eden kaynaklar vardır), (vi) İmmobilizasyon (alçıya alınma) veya bacak yara ve zedelenmeleri, (vii) Elektif cerrahi girişim, (viii) Hafif hipertansiyon (kan basıncı sistolik 140 ve diyastolik 90 mm Hg'nin üstünde), (ix) Hiperlipidemi, (x) Hemoglobin S-S veya hemoglobin S-C hastalığı (orak hücre hastalığı).

C. Kesin olmayan göreceli kontrindikasyonlar : (i) Mutlak ve kesin kontrindikasyonlarla ilgili soygeçmiş, (ii) Daha önce geçirilmiş kolestatik hastalık veya kısa bir süre önce karaciğer hastalığı geçirme, (iii) Laktasyon, (iv) Psikiyatrik hastalıklar, (v) Varisler, (vi) Astma, (vii) Konvülsif hastalıklar.

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Oral kontraseptifler içerdikleri estrojen nedeniyle kanın pıhtılaşma eğilimini artırdıklarından, oral antikoagülanlara duyarlığı azaltırlar ve onların dozlarının artırılması gerektirebilirler.

Barbitüratlar, rifampin, rifabutin ve bazı antiepileptikler (örneğin fenitoin, fenobarbital, karbamazepin ve topiramat) gibi CYP3A4 enzimlerini indükleyen ilaçlar, estrojen yıkımını artırarak oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltırlar; istenmiyen gebeliğe ve ara kanamalarına neden olabilirler. Ara kanamaları, uzun süre ampisilin, doksisiklin, tetrasiklin ve diğer geniş spektrumlu antibiyotik alanlarda da gözlenmiştir; bu ilaçların barsak mikroflorasını azaltarak etkileşmeye neden oldukları sanılmaktadır. Şöyle ki barsak mikroflorasının azalması glüküronik asid veya sülfat esteri şeklinde safra içinde itrah edilen seks hormonu ilaçların barsakta hidrolizini ve reabsorpsiyonunu (enterohepatik dolanımını) azaltır ve onların feçesle atılmalarını artırır. Oral kontraseptifler, glukokortikoidlerin ve trisiklik antidepresanların inaktivasyonunu yavaşlatabilirler ve onların etkinliklerini artırabilirler.

Laboratuvar testlerine tesirleri: BSP'nin karaciğer hücresinden safra kanaliküllerine transferini yavaşlatırlar ve BSP retansiyon zamanını uzatırlar.

TBG düzeyini artırarak total T_4 değerini artırırlar, fakat serbest tiroksin indeksini ve radyoimmünoeseyle yapılan direkt T_3 ve T_4 ölçümlerini değiştirmezler. Transferrin ve seruloplazmin düzeyini yükselttiklerinden serum demir ve bakır ölçümlerini yükseltirler. İdrardaki 17-OHKS miktarını azaltırlar. LE hücreleri ve/veya antinükleer antikorlar için yapılan incelemelerde, yanlış pozitif sonuca neden olabilirler.

II. Hormonal-Olmayan Kontrasepsiyon Yöntemleri

Hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemleri genelde, kadınlar tarafından uygulananlar ve erkekler tarafından uygulananlar olarak ikiye ayrılırlar.

1. Kadınlarda uygulananlar

Kadınlar tarafından uygulanan yöntemlerin gebeliği önlemekteki etkinliği, oral kontraseptiflerinkine göre düşüktür. Bu yöntemlerden başlıcaları aşağıda belirtilmiştir.

İntrauterin (rahim-içi) araçlar (İUA veya RİA): Üç türlü intrauterin araç uterus içine yerleştirilmek suretiyle kullanılır ve orda kaldıkları sürece gebe kalmayı **reversibl şekilde** önlerler. Bunlardan ilk kullanılan **Lippes spiralidir**; bu, plastikten yapılmış,uterus boşluğuna uyan şekil ve büyüklükte kıvrımlı bir teldir. İkinci türü **bakırlı araçlardır;** bunlar T şeklinde ve uterus boşluğuna uyan şekil ve büyüklükteki bir plastik tel etrafına ince bakır tel sarılmak suretiyle yapılır. Üçüncü tür gene T şeklinde, bir **projesteron rezervuarı** haline sokulmuş, yavaş olarak ve sabit hızda içindeki ilacı salıveren araçlardır (bunlara **uterin terapötik sistem,** UTS, adı da verilir). İlk tür sadece lokal mekanik etkisiyle, diğerleri hem mekanik etkileriyle ve hem de salıverdikleri bakır iyonu veya projestine bağlı kimyasal etkileri aracılığı ile uterus boşluğunu döllenmiş ovumun implantasyonuna elverişsiz duruma getirler.

Bakırlı intrauterin araçların, aşağıdaki **avantajları** vardır: (i) daha ucuzdurlar, (ii) menstruel kan akışını, ilaçsız İUA'lara göre daha az artırırlar, (iii) rahim içine yerleştirildikten sonra daha az ağrı yaparlar. Projesteron içeren araçlar da menstrüel kanamayı ve dismenore varsa onu azaltırlar. Bu iki tür intrauterin aracın ilaçsız olanlara göre başlıca dezavantajı, ileride belirtildiği gibi,daha sık yenilenmesinin gerekmesidir.

Bu konuda eğitim görmüş personel tarafından serviks kanalından geçirilmek suretiyle uterus boşluğu içine yerleştirilirler. Araca bağlı olan ipin ucu serviks deliği dışında vajinanın dibinde bırakılır; bu ip aracın spontan olarak uterustan dışarı atılıp atılmadığını kontrol etmeye yarar. Aracın özellikle menstrüel kanama sırasında dışarı atılma olasılığı vardır. Gebe kalmak isteyen kadınlarda araç uterustan çıkartılır.

İntrauterin araçlar mekanik etkileriyle endometriyumda lökosit infiltrasyonuna neden olurlar; böylece steril bir iltihap oluştururlar. Serumda immünoglobülin düzeyini yükseltirler ve nidasyonla endometriyum'a yerleşen zigota (blastokist'e) karşı normalde varolan immünotoleransı kırarlar. Spermatozoidlerin Fallop borusuna taşınmasını da bozabilirler. Bakırlı olanlar ilave olarak, spiralden salıverilen bakır iyonu aracılığı ile endometriyal mukusun sentezini ve koyuluğunu azaltarak, blastokistin implantasyonunu önlerler; ayrıca spermatozoidlerin motilitesini ve canlılığını azaltırlar. Bakırın endometriyumda bakteriyel infeksiyon gelişmesini engellemesi mümkündür. Projestinli aletler mekanik etkiye ilave olarak, projestin aracılığı ile endometriyumun atrofiye uğramasını sağlarlar ve kronik desidual reaksiyon oluştururlar; böylece blastokistin implantasyonunu engellerler. Araç, ovumun döllenmesini genellikle önlemez.

İntrauterin araçlar menstrüasyon esnasında serviksin ağzı biraz dilate olduğu için, genellikle bu sırada takılırlar; fakat siklus esnasında herhangi bir zamanda yerleştirilmelerinde sakınca yoktur. Gebelikten sonraki yerleştirme için uterus involüsyonunun tamamlanmasını (genellikle 4-6 hafta) beklemek gerekir; aksi takdirde uterus yırtılması veya spontan atılma riski artar. İlaçsız araçları düşmedikleri sürece değiştirmeye pek gerek yoktur. Bakırlı olanlar 3-4 yılda bir ve projesteronlu olanlar yılda bir değiştirilmelidirler. Araç taktırmış kadınların, her menstrüasyondan sonra aletin vajina içindeki ipine bakarak düşüp düşmediğini kontrol etmeleri gerekir.

İntrauterin araçların **başlıca ortak sakıncaları şunlardır :** (i) Araç takılması her ne kadar kısa süren ve bisturisiz yapılan bir işlem ise de kadın için rahatsız edici bir durumdur. (ii) Başlangıçta, menstrüasyon zamanında düzensizliğe, fazla menstrüel kanamaya ve düzensiz kanamalara neden olabilirler. Dismenore varsa, onu şiddetlendirebilirler. (iii) Gebe kalmayı % 100 önlemezler. Araç takılanda meydana gelen gebelik sırasında kanama olursa, spontan aborsiyonla sonlanma şansı yaklaşık % 50'dir; septik aborsiyona da neden olabilirler. Ektopik gebelik olasılığını artırırlar (özellikle projestinli olanlar). (iv) Araç takılanlarda pelvik inflamatuvar hastalık (salpinjit) riski artar. Bunun önemli bir sakıncası tuba uterinanın yapışıp kapanması sonucu kalıcı kısırlık yapabilmesdir. Ancak, risk artması genellikle araç takılması sırasında asepsiye yeterince uyulmamasına bağlıdır; ayrıca artan ve uzayan menstrüel kanamanın bakteri gelişmesini körüklemesi de rol oynayabilir. Sözkonusu hastalık genellikle araç takılmadan sonraki ilk 4 ay içinde ortaya çıkar. Bu dönemden sonra da salpinjit insidensinin arttığı bildirilmişse de olguların çoğunun birden fazla kişiyle temasta bulunan kadınlar olduğu ve infeksiyonun araçtan ziyade seksüel temasla geçen infeksiyon etkenlerine bağlı olduğu anlaşılmıştır. (v) Aracın gebeliği önlemesi geç oluşabilir, kontrasepsiyonun ne zaman başladığını kestirmek mümkün değildir. Bu nedenle ilk 1-3 ay boyunca **başka bir yöntemle korunma uygulanmalıdır.**

Gebe olduğundan şüphe edilen kadınlarda veya etiyolojisi bilinmeyen jenital kanaması olan olgularda, uterus kanseri olanlarda, uterusu küçük veya deforme olanlarda ve servikal kanalı ileri derecede daralmış olanlarda araç takılmamalıdır. Salpinjit insidensindeki artma nedeniyle, salpinjit için yüksek risk grubuna giren aşağıdaki özelliklere uyan kadınlarda araç yerine, diğer kontrasepsiyon yöntemleri tavsiye edilir: Salpinjit özgeçmişi olanlar, 25 yaşın altındaki hiç doğurmamış (nulipar) kadınlar ve birden fazla kişi ile seksüel temasta bulunan kadınlar (hayat kadınları gibi). İntrauterin araçların ileride çocuk sahibi olmak isteyen çocuksuz kadınlarda da kullanılması tavsiye edilmez. Buna karşılık, monogamik ilişkide bulunan ve istediği çocuk sayısına ulaşmış olan aile kadınlarında veya oral kontraseptif kullanılması kontrindike olan kadınlarda araç kullanılması uygun olur.

Vajinal spermisid uygulaması : Seksüel temastan önce vajina içine **krem, jel, ovül (vajinal süpozituvar), köpük** veya **köpüren tablet** şeklindeki spermatozoid öldüren ilaçlar uygulanarak gebelikten korunulabilir. Koruma oranları fazla yüksek değildir (bak. s. 2642); fakat lokal uygulanmaları ve sistemik hormonal yan tesir yapmamaları önemli bir avantajdır. Servikse diyafragm takılması ve prezervatif (kondom) kullanılması gibi engel yöntemleri ile kombine edilirlerse etkinlik oranları yeterli düzeye çıkar. Yukarıdaki farmasötik şekillerden başka spermisid ilaç imprenye edilmiş ve uterus kollumuna uyan biçimde konkav şekil verilmiş poliüretan **sünger** de kullanılır ve bazı ülkelerde diğerlerinden daha çok tüketilir. Süngerin, diğer tür spermisid şekillerine göre bir üstünlüğü, kısa sürede tekrarlanan her koitustan önce uygulanmasının gerekmemesi ve uygulandıktan sonra 24 saat yerinde tutulabilmesi ve bu süre boyunca koruma sağlamasıdır. Ancak sünger, vajinada uzun tutulan diğer yabancı cisimler (örneğin intravajinal adet tamponları) gibi, az da olsa toksik şok sendromu riskini artırır.

Vajinal spermisid ilaçlar ya **non-iyonik deterjan tipinde** veya **asidik** maddelerdir. Cıvalı jermisid madde içe-

ren müstahzarlar toksisitelerinin nisbeten fazla oluşu nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Müstahzarın türüne göre temastan 5-10 dakika ile bir saat arasında değişen bir süre önce vajina içine uygulanırlar. Herbir ejakülasyondan önce uygulama yenilenmelidir. Uygulamadan sonra 6-8 saat vajina yıkanmamalıdır.

Spermisid olarak kullanılan başlıca ilaçlar aşağıda gösterilmiştir:

Deterjan tipi:	**Asidik:**
Nonoksinol	Selüloz poli-(sülfirik asid esteri)
Dodekaetilenglikol monolorat	**Diğerleri:**
Gliserilrisinoleat	Sodyum klorosulfamidobenzoat

Bunlar içinde en fazla kullanılanı **nonoksinol**'dur.

Spermisidler gebelikten mutlaka korunmak isteyen kadınlara tavsiye edilmez. Mutlak bir zorunluluk olmakla beraber gebe kalmak istemeyenlerde, doğumlarının uzun aralıklı olmasını arzu edenlerde veya bebeğini emzirmesi ya da menopoz çağına yaklaşması nedeniyle fertilitesi azalmış olan kadınlarda uygundur.

Spermisid ilaçlar lokal tahriş yapabilirler; tahriş peniste de oluşabilir. Doğumdan 10 ay önceden itibaren gebe kalmaya kadar spermisid uygulayan kadınlardan doğan 963 bebek üzerinde yapılan bir incelemede (Jick ve diğ., 1981) majör konjenital anomali oranı % 2.2 olarak bulunmuştur. 3902 bebekten oluşan kontrol grubunda ise bu oran % 1.0 olarak bulunmuştur. Aradaki fark spermisid kullanan annelerin bebeklerinde ekstremitelerin ufalması, Down sendromu, neoplazma, kromozom bozukluğu ve hipospadi gibi durumların fazla oluşmasından ileri gelmiştir. Ancak diğer incelemeler spermisidlerin sayılan deformiteleri artırdığını doğrulamamıştır. Söz konusu ilaçların deformiteli çocuk doğumunu belirgin oranda artırmadıkları söylenebilir. Gerçekte ufak, fakat istatistiksel bakımdan önemli bir artma varsa, bu ancak daha geniş denek grubunda yapılacak incelemelerle ortaya konulabilir. Bazı spermisid müstahzarlar yardımcı madde olarak borik asid içerirler; bu maddenin vajinadan absorbe edilip sistemik toksisite yapma potansiyeli vardır.

Nonoksinol ve benzeri deterjan tipi spermisidlerin hem bakteriyel ve hem de viral kaynaklı, seksüel temasla aktarılan infeksiyon insidensini azalttığı bulunmuştur; bu ilaçların antiviral ve antibakteriyel etkileri in vitro olarak da gösterilmiştir. Nonoksinolun in vitro olarak AİDS virüsünü inhibe ettiği bulunmuştur. Muhtemelen antiviral etkilerine bağlı olarak, sözkonusu spermisidleri kullanan kadınlarda serviks kanseri gelişme olasılığının, kontrol grubundakilere göre 3 kez daha düşük olduğu kestirilmiştir. Adı geçen kanser türünün seksüel temasla aktarılan belirli insan papillomavirus türleri ile ilişkisi vardır. Spermisidler vajinanın infeksiyona karşı koruyucu normal Lactobacillus florasını öldürdüklerinden vajinanın pH'sını yükseltirler ve üropatojen E. coli kolonizasyonuna neden olabilirler; bu durum idrar yolu infeksiyonuna yatkınlık yaratabilir.

Diğer yöntemler

Kadınlarda uygulanan diğer yöntemler: i) Cerrahi kısırlaştırma (bilateral tuba uterina bağlanması), ii) Engel (bariyer) yöntemleri (kadının koitustan önce uterus kollumuna diyafragma veya servikal kep yerleştirmesi ve erkeklerin prezervatif (kondom) takması gibi, iii) periyodik sakınma (ritm yöntemleri), iv) GnRH analoglarının kullanılması (deneme döneminde), v) Kontraseptif aşı (geliştirme döneminde) gibi yöntemlerdir.

Erkeklerde uygulananlar

Erkekleri ilgilendiren ve halen uygulamaya girmiş yöntemler vazektomi (bilateral vas deferens kesilmesi veya bağlanması), prezervatif takılması ve coitus interruptus (ejakülasyon başlamadan hemen önce penisi vajinadan çıkarma) yöntemleridir.

Bütün bu yöntemlere Kitabın 5. Baskı, 3. Cildinde ana hatları ile değinilmiştir (bak. s. 2728-30).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. ORAL KONTRASEPTİFLER

- Tablo 83.2'de gösterilmişlerdir

2. PARENTERAL KONTRASEPTİFLER.

- Depo-Provera, (Eczacıbaşı): 150 mg/1 mg'lik ampul. 1 Ampul/kutu (+ 2 ml'lik injektör).
- Mesigyna Ampul (Schering): 5 mg estradiol vale-rat ve 50 mg noretisteron enantat içeren 1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu (ayda bir i.m. injekte edilir.)

II. SPERMİSİD MÜSTAHZARLARI

1. Nonoksinol-9 müstahzarları.

- Lorophyn (Eczacıbaşı) 168 mg'lık ovül. 12 Ovül /kutu.
- Agen (Embil) : 230 mg nonoksinol-9 ve 100 mg selüloz poli (sülfürik asid esteri) içeren ovül . 12 Ovül/kutu.

84. Konu
HİPOFİZ VE HİPOTALAMUS HORMONLARI

Giriş • Hipofiz ve Hipotalamus Hormonları Hakkında Genel Bilgi - I. Ön Hipofiz ve Hipotalamus Hormonları • 1. Kortikotropin (ACTH) • 2. Gonadotropinler • Biyoesey, kimyasal ölçüm yöntemleri ve gebelik teşhis yöntemleri • Gonadotropinlerin Farmakokinetik Özellikleri • Genel Fizyolojik Etkileri • Gonadotropin Preparatları • Gonadotropinlerin Kullanılışı - 3. Gonadotropin Salıverici Hormon (GnRH) • GnRH analogları • Kullanılış yerleri • GnRH reseptör antagonistleri • Setroreliks ve ganireliks • 4. Prolaktin ve Prolaktin Salgılanmasını İnhibe Eden İlaçlar • Prolaktin • Farmakolojik Yönü • Bromokriptin mezilat - Kabergolin • Lizürid hidrojen maleat - 5. Büyüme Hormonu (Somatotropin) • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri - Kullanılışı - 6. Somatostatin • Oktreotid asetat ve pamoat • 7. Tirotropin (TSH) ve Tirotsopin Salıverici Hormon (TRH, protirelin) • II. Arka hipofiz Hormonları • 1. Vazopresin • Salgılanması • Farmakokinetik Özellikleri - Vazopresin reseptörleri • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri - Vazopresin Preparatları • Kullanılış - Yan Tesirleri ve Kontrindikasyonları • Çeşitli İlaçların Vazopresin Salgılanması ve Vazopresinin Etkinliği üzerindeki Etkileri - Vazopresinin uygunsuz salgılanması • 2. Oksitosin • Müstahzar Örnekleri •

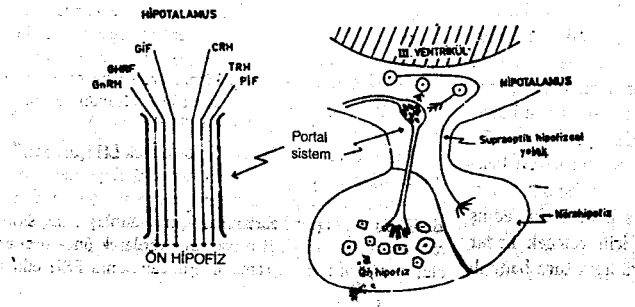
Hipofiz ve hipotalamus hormonları endokrin sistem içindeki santral önemleri nedeniyle uzun bir süreden beri biyolojik ve fizyolojik yönlerden inceleme konusu olagelmişlerdir. Yakın zamana kadar bunlardan ilaç olarak kullanılması mümkün olanların sayısı oldukça azdı ve kullanılanların bir kısmı da çok kısıtlı ölçüde üretilebilmeleri nedeniyle yeterince yaygın bir şekilde kullanılamıyordu. Son yıllarda peptid kimyasındaki ve DNA rekombinasyon teknolojisindeki gelişmeler sayesinde doğal hormonların ve onların geliştirilmiş analoglarının yeterli ölçekte üretimleri mümkün olmuştur. Bu gelişmelerin sonucu hipofiz ve hipotalamus hormonları ve analogları uygulamalı farmakolojinin son yıllarda en hızlı gelişen bir bölümünü teşkil etmektedir.

Hipofiz ve Hipotalamus Hormonları Hakkında Genel Bilgi

İnsanda hipofiz yapı, embriyolojik gelişmesi ve fonksiyon kalıbı bakımından birbirinden farklı iki bölümden oluşur; **adenohipofiz (ön hipofiz) ve nörohipofiz (arka hipofiz).** Ara lob diye de adlandırılan orta bölüm gerçekte adenohipofizin bir parçasıdır. Ön hipofizden en az on hormon salgılandığı saptanmıştır. Bunların çoğu diğer endokrin bezlerin salgısını artıran **tropik hormonlar**dır. Arka hipofizden iki hormon salgılanır; bunlar antidiüretik hormon (vazopresin) ve oksitosin'dir. Ön hipofizden lipotropinler adı verilen ve fonksiyonel önemleri henüz aydınlatılmamış olan lipolitik etkili maddeler de salgılanır.

Ön hipofizde hormon sentez edip salgılayan hücrelerin çalışması hipotalamus tarafından hümöral bir mekanizma ile kontrol edilir. Bu kontroldan sorumlu olan hipotalamik hormonlar (faktörler) hipotalamusun çeşitli kısımlarına yerleşmiş özgül nöronların somalarında sentez edilirler ve nöronların **eminentia media'daki akson uçlarında** depo edilirler; buradan, **hipotalmohipofizeal portal sistem** adı verilen taşıyıcı damar (ven) sistemi içine salıverilirler ve ön hipofize taşınırlar. Orada kendilerine uyan hücrelerin membranlarında yerleşmiş bulunan özgül reseptörleri etkileyerek bu hücrelerdeki hormon sentezini ve salıverilmesini düzenlerler. Portal sistem ile ön hipofize taşınan **hipotalamik hormonlar,** hipofiz hücrelerini genellikle stimüle ederler. Hipotalamik hormonlar, salıverilmesini stimüle veya inhibe ettikleri hipofiz hormonuna göre uzun bir adla adlandırılırlar. Bunlardan yapısı ve etkileri iyice aydınlatılıp ilaç olarak kullanılan bazıları ise artık tek bir sözcükle (jenerik adla) adlandırılırlar. Hipotalamik hormonların belirtilen yer ve fonksiyonları dışında, ayrıca santral sinir sisteminin çeşitli kısımlarında nöromediyatör olarak bulundukları gösterilmiştir (bak. 54. Konu).

Arka hipofiz hormonları, ön hipofizden salıverilen benzerlerinin aksine, hipofizde değil, hipotalamusta supraoptik nukleus ve paraventriküler nukleusta sentez edi-



Şekil 84.1.
Hipotalamus ile ön hipofiz ve arka hipofiz (nörohipofiz) arasındaki ilişki ve ön hipofizi etkileyen hipotalamik hormonlar veya faktörler.

lirler. Buradaki hormon sentez eden nöronların aksonları içinde arka hipofize taşınarak, bu aksonların oradaki uçlarında depolanırlar ve oradan salgılanırlar. Sözü edilen aksonlar **supraoptik-nörohipofizeal sinir yolağını** oluştururlar.

Gebe kadınlarda **plasentadaki** bazı hücreler ön hipofiz hormonlarına benzeyen hormonlar salgılarlar. Bunlar koryonik gonadotropin, koryonik somatomamotropin (koryonik büyüme hormonu-prolaktin) ve yeni tanımlanan bir hormon olan koryonik tirotropin'dir.

I. Ön Hipofiz ve Hipotalamus Hormonları

1. KORTİKOTROPİN (ACTH)

Adrenal korteks hormonları ile olan yakın ilişkisinden dolayı bu hormona 78. Konuda değinilmiştir.

2. GONADOTROPİNLER

Ön hipofiz tarafından salgılanan iki gonadotropin, kadınlarda overlerin, erkeklerde testislerin gametojenik ve endokrin etkinliklerini düzenler. Bunlar **folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleyici hormon (LH)**'dir.

Hipofizer kaynaklı bu iki gonadotropinden başka gebelerde oluşan plasenta kaynaklı gonadotropinler de vardır; bunlar gebe kadın idrarından elde edilen **insan koryonik gonadotropini** (human chorionic gonadotropin, hCG) ve gebe kısrak serumundan elde edilen **gebe kısrak serumu gonadotropini** (pregnant mares serum gonadotropin, pMSG)'dir.

Diğer bir gonatotropin preparatı türü, postmenopozal dönemdeki kadınların idrarından elde edilen, **insan menopozal gonadotropini** (human menopozal gonadotropin, hMG)'dir. Buna **menotropin** adı da verilir. Menopozal gonadotropin, yeni bir gonadotropin türü değil, idrarla atılan hipofizer gonadotropinlerin (FSH'nin ve LH'nin) bir karışımıdır. Postmenopozal kadınların idrarından insan FSH'si saflaştırılmış olarak elde edilmiştir; LH'den ileri derecede arındırılmış bu preparata **ürofolitrofin** (ticari adıyla Metrodin) denilir.

Son zamanlarda insan FSH ve LH'si ile hCG'nin α ve β alt birimlerini kodlayan cDNA'lar klonlanarak bu hormonların **rekombinant** şekilleri üretilmeye başlanmıştır; preparatları halen deneme döneminde olup kısa bir süre içinde pazarlanmaları beklenmektedir. Halen LH preparatı olarak kullanılan insan menopozal gonadotropini'nin eliminasyon yarılanma ömrü 10 saat kadar olduğu halde, **rekombinant insan LH'si** (rhLH)'ninki 50 dakika kadardır. Bu nedenle rhLH'nin etki süresi kısadır. İnsandan postmortem olarak çıkarılan hipofiz bezlerinden de FSH elde edilir; fakat bu şekildeki elde ediliş pratik değildir ve ancak araştırma için yetecek kadar hormon üretimine olanak verir. Etkinliğin türe bağımlı olması ve antikor oluşumu sonucu etkinliğin azalması nedeniyle diğer türlerden elde edilen gonadotropinlerin insanda kullanılma olanağı yoktur (kısıtlı bir kullanılış olanağına sahip olan serum gonadotropini hariç).

Kimyasal yapı: Gonadotropinler glikoprotein yapısında ve büyük moleküllü hormonlardır. Moleküllerinde amino asidler, herbiri birer peptid zincirinden oluşan iki alt-birim halinde tertiplenmişlerdir. Bunlara α ve β alt-birimleri denilir. Karbonhidrat grupları alt-birimlerin peptid zincirine bir veya birkaç noktada yan dal şeklinde bağlanmışlardır. Karbonhidrat gruplarını oluşturan öğeler heksozlar, heksozaminler ve sialik asid (N-asetil-nöraminik asid, NANA)'dır.

α ve β alt-birimleri birbirine kovalent bağlarla değil, gevşek bağlanmaya olanak veren diğer tür bağlarla bağlanmışlardır. FSH ve LH'nin α alt-birimleri, her ne kadar 89 amino asid içerirler ve birbirine çok benzerler ise de tamamiyle aynı değildirler. Moleküller arasında α alt-birimlerin değiştokuşu hormonal etkinliği değiştirmez. FSH ve LH'nin β alt-birimleri, molekülün biyolojik etkinlik ve immünolojik etkinlik için spesifik olan kısmını oluşturur. Bu kısım her iki hormonda da 115 amino asidden oluşan bir peptid zincirine sahiptir; her ne kadar amino asidlerin toplam sayısı aynı ise de her bir amino asidin bireysel sayısı ve sıralanışı farklıdır. İnsan koryonik gonadotropininin α alt-biriminde 92 ve β alt-biriminde 139 amino asid bulunur. Bu madde peptid kısmı aynı olan, fakat karbonhidrat kısmı değişik miktarda sialik asid içeren bir dizi maddenin karışımından ibarettir. İnsan koryonik gonadotropinin α ve β alt-birimlerinde amino asidlerin türleri ve ardışımı LH'nin alt-birimlerindekine yakından benzer.

Biyoesey, kimyasal ölçüm yöntemleri ve gebelik teşhis yöntemleri: Yakın zamana kadar gonadotropinlerin biyolojik materyel ve ilaçlar içindeki miktarları biyoeseyle değerlendirilir ve ünite olarak ifade edilirdi. Bugün miktar ölçümü genellikle immünoesey ve radyoimmünoesey ile yapılır; fakat preparatların içindeki madde miktarı hala ünite olarak belirlenir.

Gonadotropinlerin biyoeseyi için çok çeşitli biyolojik testler kullanılır. Bazıları şunlardır: (i) Olgunlaşmamış erkek sıçanlarda vesicula seminalis veya ventral prostatın ağırlığının artmasına dayanan test. (ii) Olgunlaşmamış dişi sıçan veya farelerde over veya uterus ağırlığının artmasına dayanan test. (iii) Overlerde askorbik asid azalmasına dayanan ve olgunlaşmamış dişi sıçanlarda yapılan test (Parlow testi).

Yukarıdaki testlerden çoğu esas olarak **LH için spesifiktir.** Uterus ağırlığının artması üzerinden değerlendirilen etkinlik ise total gonadotropin etkinliğinin bir göstergesidir. **FSH etkinliğinin tek başına belirlenmesi** için olgunlaşmamış sıçanlara maksimum dozda LH (veya hCG) verilerek önce overlerde oluşan ağırlık artması saptanır. Bundan sonra FSH etkinliği

TABLO 84.1
İnsan hipofiz ve hipotalamus hormonlarının yapısal özelliklerine göre sınıflandırılması

Hormon	Amino asid sayısı	Molekül ağırlığı (dalton)	Peptid zinciri sayısı
Ön hipofiz hormonları			
Glikoproteinler[1]			
Luteinleyici hormon (LH) (interstisyel hücre stimüle edici hormon, ICSH)	α-89 β-115	32.000	2
Folikül stimüle edici hormon (FSH)	α-89 β-115	32.000	2
İnsan koryonik gonadotropini (hCG)	α-92 β-139	57.00	2
Gebe kısrak serumu gonadotropini (pMSG)	?	53.000	2
Tirotropin (TSH)	α-89 β-112	32.000	2
Disülfür köprülü peptidler[2]			
Büyüme hormonu (somatotropin, GH)	191	22.650	1
Prolaktin (PL)	198	23.510	1
Düz peptidler[2]			
Kortikotropin (ACTH)	39	4.507	1
α- Melanosit stimüle edici hormon	13	1.823	1
Arka hipofiz hormonları[4] **(ufak peptidler)**			
8-Arjinin vazopresin (ADH)	9	1.084	1
Oksitosin	9	1.007	1
Hipotalamus hormonları			
Büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH)	44	-	1
Kortikotropin salıverici hormon (CRH)	41	4.060	1
Tirotropin salıverici hormon (TRH)	3	362	1
Gonadotropin salıverici hormon (GnRH)	10	1.182	1

1. Glikoproteinlerin ana yapısı, birbirine gevşek olarak bağlanmış α ve β zincirlerinden ibarettir. Bu zincirlerin herbirine bir veya birkaç yerde karbonhidrat grupları kovalent bağla bağlanmıştır. Hormonun türüne göre, karbonhidrat (glikozil) kısmı molekülün ağırlığının %13-47'sini oluşturur.
2. Bu hormonlardan büyüme hormonu 2, prolaktin ise 3 disülfür köprüsü içerir.
3. Disülfür köprüsü içermeyen peptidlerdir.
4. Moleküllerinde bir disülfür köprüsü içeren ufak peptidlerdir.

ölçülecek materyel, daha önce kullanılan miktardaki LH ile birlikte injekte edilir. Tek başına verilen LH ile elde edilen ağırlık artmasının üstündeki artma FSH etkinliğinin bir göstergesi olarak değerlendirilir.

İmmünoesey ve radyoimmünoesey yöntemleri ile gonadotropin düzeyleri biyoeseye oranla çok daha duyarlı bir şekilde ölçülebilir. Bu tür kimyasal yöntemler, hCG'nin bol miktarda mevcut olması ve bundan dolayı kolay incelenebilmesi nedeniyle, özellikle hCG'ye ve dolayısıyla, onun eşdeğeri olan LH'ye karşı geliştirilmişlerdir. Son zamanlarda, immünoesey için kullanılacak antikoru hCG'ye karşı değil de hCG'nin β alt-birimine karşı oluşturmak suretiyle LH ve hCG'yi birbirinden ayrı olarak ölçmeye olanak veren yöntemler bulunmuştur.

Gebelik tanı testleri: Döllenmiş ovumun (blastokistin) endometriyuma implantasyonundan (nidasyondan) sonra birkaç gün içinde, gelişmesi tetiklenen desidua hücrelerinden koryonik gonadotropin salgılanmaya başlaması, salgının giderek atması ve bu hormonun değişmeden kısmen idrarla atılması gebenin idrarında **gonadotropin düzeyinin ölçülmesi esasına dayanan** gebelik teşhis testlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kullanılan testler **biyoesey esasına dayanıyordu** ve çeşitli deney hayvanlarında yapılıyordu.

Günümüzde **immünoesey esasına dayanan,** deney hayvanı gerektirmeyen daha basit ve daha pratik gebelik testleri tanımlanmıştır. Bu testler için hazırlanan kitler eczanelerde satışa çıkarılmış olup bu kitler sayesinde testler evlerde de yapılabilir.

Bu immünolojik gebelik teşhis testlerinin ilk bulunan bir tanesi, hCG (antijen) ile kaplanmış ölü eritrositler ile anti-hCG antiserumun bir tüp içinde temasa getirilmesi esasına dayanır. Antijen-antikor reaksiyonu olduğu takdirde eritrositler tübün

dibinde bir ağ oluşturmak suretiyle çökerler (atipik hemaglutinasyon). Antijen-antikor reaksiyonu olmadığı takdirde eritrositler sedimentasyona uğrarlar ve küresel şekilde olan tübün dibinde bir halka oluştururlar. hCG ile kaplanmış eritrosit ve anti-hCG karışımı gebe idrarı gibi yeterli miktarda antijen yani hCG içeren bir sıvı ile temasa getirildiği zaman, antiserumdaki antikorlar, eritrosit yüzeyindeki hCG yerine, idrarda bulunan serbest hCG ile nötralize edilirler ve hemaglütinasyon olmaz, sedimentasyon olur. Böyle bir testte tübün dibinde halka oluşması testin pozitif olduğunu ve gebeliğin var olduğunu gösterir. İdrarda hCG yoksa eritrositler hemaglütinasyona uğrarlar ve halka oluşmaz. Daha sonra hazırlanan test kitlerinde ölü eritrositlerin yerini **hCG ile kaplanmış lateks partikülleri** almıştır. Günümüzde bu şekildeki kitler gebelik teşhisi için kullanılmaktadır. Lateks partikülleri antijen-antikor reaksiyonu sonucu aglütinasyona uğradıklarında, ağ şeklinde atipik bir aglütinasyon olmaz, kan grubu tayin testlerinde meydana gelene benzeyen ve gözle görülebilen tipik bir aglütinasyon olur. Bu tür kitlerle yapılan gebelik teşhis testlerinde aglütinasyon oluşması antiserumun idrar tarafından nötralize edilmediğini ve idrarda hCG bulunmadığını gösterir; bu durumda test negatiftir. Aglütinasyon olmamışsa test pozitiftir. Bu testler gebelerde, beklenen, fakat meydana gelmeyen menstrüasyonu izleyen ilk haftadan itibaren pozitif olmaya başlarlar.

hCG ile LH'nin eşdeğerliği nedeniyle gebelik teşhis testleri erkeklerde **hipergonadotropik hipogonadizmin teşhisi** için de kullanılabilirler.

Hipofizden gonadotropin salgılanmasının kontrolü: Ön hipofizin gonadotrof hücreleri, hipotalamustan "pulsatil" bir şekilde ve insanda ortalama 90 dakikada bir salgılanma hızı maksimuma çıkacak biçimde salgılanan **gonadotropin salıverici hormon (GnRH)** tarafından stimüle edilirler (bak. s. 1362). Bu nedenle FSH ve LH salgılanması da pulsatil biçimde olur. Her iki hormon da aynı hücre tarafından salgılanır. Memelilerde anti-GnRH antikor injekte edildiğinde plazma FSH ve LH düzeyi düşer ve gonadlarda atrofi olur. GnRH gonadotrof hücrelerde kendine özgü reseptörleri aktive ederek adenilil siklaz-sAMP sistemi aracılığı ile etki oluşturur. Puberte öncesi dönemde GnRH düşük miktarda ve devamlı salgılanır; pulsatil bir şekilde ve yeterli miktarda salgılanmaya başlaması ile puberteyi tetikler.

Kadınlarda estrojen ve projesteron ve erkeklerde testosteron ve inhibin,kısmen direkt olarak ve kısmen de hipotalamustaki GnRH salıveren nöronları etkileyerek indirekt bir şekilde, ön hipofizden FSH ve LH salıverilmesini negatif feedback inhibisyon mekanizması ile inhibe ederler. Buna adı geçen steroid hormonlarla ilgili konularda ayrıntılı olarak değinilmiştir (bak. 81. ve 82. Konular).

Opiyaterjik yolaklar gonadotropin salgılanması üzerinde tonik inhibitör etkinlik gösterirler. Opioid antagonisti nalokson, gonadotropin salgılanmasını artırır. Noradrenerjik yolakların stimülasyonu ve adrenerjik agonist ilaçlar, gonadotropin salgılanmasını artırırlar; ancak bu yolakların tonik bir etkinliği yoktur, sadece modülatör görevi yaparlar. Serotonin gonatotropin salgılanmasını genellikle inhibe eder. Dopamin'in etkisi tartışmalıdır. Sözü edilen nöromediyatör sistemleri ve onlara uyan agonist ilaçlar, gonadotropin salgılanması üzerindeki etkilerini, GnRH salgılayan nöronları etkilemek suretiyle indirekt olarak yaparlar.

Gonadotropinlerin Farmakokinetik Özellikleri

Gonadotropinlerin vücut sıvılarındaki eliminasyon yarılanma ömürleri ile karbonhidrat (bu arada sialik asid) içerikleri arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Karbonhidrat içeriği en fazla olan insan koryonik gonadotropini ve gebe kısrak serumu gonadotrojini (karbonhidrat içerikleri sırasıyla , % 31 ve % 47), yıkılma hızları en yavaş olan ve ilaç olarak verildiklerinde etkinlikleri en uzun süren gonadotropinlerdir. Gonadotropin molekülünden enzimatik olarak sialik asid moleküllerinin koparılması eliminasyon yarılanma ömürünün ve etki süresinin ileri derecede kısalmasına neden olur.

Genel Fizyolojik Etkileri

FSH ve LH, gonadların (overlerin ve testislerin) gametojenik ve endokrin etkinliklerini stimüle ederler.

Overler üzerindeki etkileri: Kadınlarda FSH salgılanması, menstrüel siklusun ilk iki haftasında (foliküler dönemde) nisbeten fazladır; ovülasyondan önce LH ile birlikte kısa süren bir fırlama gösterir. Luteal dönemde FSH salgılanması azalır ve plazma düzeyi düşer. LH salgılanması ise bu dönemde, foliküler dönemde olduğundan daha fazladır (bak. Şekil 86.1). Plazma LH düzeyinin ovülasyondan hemen önce birden, kısa süren yüksek bir doruğa çıkmasının (fırlamasının) ovülasyonu başlatan stimulus olduğu sanılmaktadır. Bu nedenle LH'ye **yumurtlatıcı ("ovulating")** hormon adı da verilir. LH düzeyinin doruğa çıkmasından yaklaşık 16 saat sonra ovülasyon olur. Ovülasyondan önce LH salgılanmasının kısa bir süre için hızlanmasının nedeni bu sırada, overlerden salgılanan estradiolun hipotalamus üzerindeki negatif feedback (inhibitör) etkisinin monoaminerjik yolaklar aracılığı ile kısa bir süre için pozitif feedback stimülasyona dönüşmesidir. Estradiol bu sırada GnRH salgılanmasını ileri derecede artırır ve ayrıca ön hipofiz gonadotrof hücrelerinin ona duyarlığını yükseltir; duyarlığın artırılmasında projesteron da katkı yapar. Bu özel durum dışında GnRH ve gonadotropin salıverilmesi estradiol ve projesteron tarafından baskı altında tutulur.

Overler üzerindeki etkilerde, LH ve FSH sinerjistik bir şekilde hareket ederler (bak. 70. Konu). Ayrıca bu etkilerin oluşmasında gonadotropinler tarafından overden salgılanması artırılan estrojen ve projesteronun da katkısı vardır. Bu tropik hormonlar daima birlikte salgılanırlar.

FSH'nin esas fonksiyonu overlerde Graaf foliküllerinin proliferasyonunu **(folikülojenez'i)** sağlamaktır. Prolifere olan foliküllerden biri yeterli derecede olgunlaşır, ortasında sıvı ile dolu boşluk oluşur ve ovülasyona elverişli duruma gelir. FSH gelişen foliküllerin estrojen salgılamasını stimüle eder. Estrojen ise, foliküllerin gelişmesinde FSH'ye yardım eder. Olgunlaşan folikülün ortasında boşluk oluşmasından overlerden salgılanan testosteronun sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

LH, olgunlaşan folikülün patlamasını ve ovumun over dışına (periton boşluğuna) atılmasını (ovülasyonu) sağlar. Patlayan folikülün theca interna hücreleri, bu hormonun etkisi altında luteinlenirler ve folikül corpus luteum'a dönüştürülür. LH, corpus luteum'dan projesteron salgılanmasını stimüle eder.

Testisler üzerindeki etkiler: Overler üzerinde FSH ve LH genellikle birlikte ve sinerjistik bir şekilde etki gösterdikleri halde, testislerde bu iki hormon birbirinden oldukça bağımsız bir şekilde etki oluştururlar. FSH testislerde seminifer tubulusları etkiler ve ana hücrelerden spermatozoidlerin oluşumunu düzenler, kısaca gametojenik etki yapar. LH'in gametojenez (spermatojenez) üzerinde direkt bir etkisi yoktur; bu hormon, testisin Leydig hücrelerini (interstisyel hücrelerini) etkileyerek bu hücrelerdeki testosteron sentezini ve salıverilmesini stimüle eder. Testosteron da testiste spermatojenezi stimüle eder, böylece FSH'nin etkisini pekiştirir.

Koryonik gonadotropinin gebeliğin sürdürülmesindeki önemi: Koryonik gonadotropin döllenmiş ovumun endometriyuma nidasyonunu takiben gelişen ve ilerde plasentayı oluşturacak olan **desidua hücreleri** tarafından hemen salgılanmaya başlanır. Ovülasyondan bir hafta sonra ve beklenen menstrüasyondan yaklaşık bir hafta önce bu hormonun salgılanmaya başlandığı ve plazmada radyoimmünoesey yöntemi ile ölçülebilecek düzeye eriştiği saptanmıştır. hCG salgılanması giderek artar ve ovülasyondan 6 hafta sonra (olmayan menstrüasyondan yaklaşık 4 hafta sonra) doruk değere ulaşır. Bundan sonra bir aylık bir süre boyunca azalır ve aşağı yukarı sabit bir düzeye iner; gebeliğin sonuna kadar bu düzeyde salgılanır.

hCG'nin endokrin etkinliği, LH'ninkine eşdeğer olduğu için bu hormonun gebelik sırasında corpus luteumun idamesini sağladığı ileri sürülmüştür. Ayrıca plasentadan estrojen ve projesteron salgılanmasını sağlayarak "hipofiz" fonksiyonu yaptığı da iddia edilmiştir; fakat gebeliğin ilk ayı esnasında hCG düzeyinin devamlı yükselmesine rağmen projesteron düzeyinin azalması bu iddialara uygun düşmeyen bir bulgudur. Son zamanlarda hCG'nin **immünolojik bazı etkileri**nin olduğu bulunmuştur. Bu hormon fitohemaglütinin'in lenfositler üzerindeki dönüştürücü etkisini inhibe eder. Buna dayanarak hCG'nin fötus ve fötal trofoblastlara karşı, endometriyum hücrelerinin immün reaksiyonunu önlediği ve böylece fötusun "red" edilmesini engellediği ileri sürülmüştür; aynı etkiyi projesteron da gösterir.

Etki mekanizması: FSH ve LH'nin over ve testislerde etkilemiş oldukları hücrelerde toplandıkları gösterilmiştir. Bu hücrelerin sitoplazma membranları üzerinde sözü edilen hormonlara özgü reseptörlerin aktivasyonu, adenilil siklazın aktivasyonuna ve hücre içinde siklik AMP konsantrasyonunun artmasına neden olur. Gonadotropinlerin over ve testisten alınan doku parçalarında in vitro olarak siklik AMP oluşumunu artırdıkları gösterilmiştir. Siklik AMP gonadlarda steroidojenezi artırır. Bu maddenin overlerin folikül hücrelerinden hazırlanan kültürlerde luteinleyici etki yaptığı da gösterilmiştir.

Bazı prostaglandinlerin gonadotropinlerin adenilil siklaz üzerindeki stimüle edici etkisini artırdıkları bulunmuştur. Öte yandan $PGF_{2\alpha}$ antigonadotropik etki gösterir, corpus luteum'un ortadan kalmasına neden olur. $PGF_{2\alpha}$ ve PGE_2 suprafizyolojik dozda aborsiyona neden olurlar ve bunda adı geçen prostaglandinlerin esas olarak oksitosik etkilerinin ve ikinci planda $PGF_{2\alpha}$ 'nın luteolitik etkisinin katkısı vardır.

Gonadotropin Preparatları

Folikül stimüle edici hormon: FSH içeren bir gonadotropin türü **ürofolitrofin**'dir. Bu madde pratik olarak, LH etkinliği göstermez. İnsan menopozal gonadotropin (menotropin) müstahzarı içinde ise LH ile karışık olarak eşit miktarda FSH bulunur. Postmortem çıkarılan insan hipofizinden elde edilen ileri derecede saflaştırılmış FSH dünyada belirli bazı araştırma laboratuvarlarında mevcuttur. Rekombinant insan FSH'si (rhFSH), ise halen klinik denemelere tabi tutulmaktadır.

İdrar kaynaklı FSH'nin birinci uluslararası referans preparasyonunun 113.80 µg'ı bir ünitelik etkinlik gösterir; bu preparasyonun 18.52 µg'ının ise bir ünitelik LH etkinliği vardır. İnsan hipofizi kaynaklı birinci uluslararası referans preparasyonunun ise 167 µg'ı bir ünitelik FSH etkinliği gösterir.

Ürofolitrofin'in ampul müstahzarı (Metrodin) liyofilize toz halinde 75 Ü FSH etkinliği içerir; bu müstahzarın LH etkinliği ihmal edilebilir derecededir (1 Ü'den az). İlaç olarak çıkartılmış olan postmenopozal idrar kaynaklı karma FSH müstahzarı, injeksiyonluk **insan menopozal gonadotropini veya menotropin** (Pergonal, Humegon) diye adlandırılır. Parantez içindeki adlar müstahzarın özel adlarıdır. Bu müstahzarlar ampul içinde kuru toz halinde 75 Ü FSH ve 75 Ü LH etkinliği ve 10 mg laktoz içerirler; kullanılacakları zaman 1 ml izotonik sod-

yum klorür solüsyonu içinde çözülerek i.m. olarak injekte edilirler. Bir ampul içeriği mutad günlük dozu oluşturur.

Menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda günlük FSH salgısının 200-300 Ü dolayında olduğu saptanmıştır. Menopozda salgılanma hızı 10-15 misli artar. Bunun yaklaşık % 10-20'si idrarla değişmeden çıkar. Hipofizektomiden sonra plazmadaki FSH düzeyi başlangıçta hızlı, daha sonra yavaş seyreden bir düşme gösterir. Endojen FSH'nin plazmada inisyel eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 4 saat kadardır.

Gonadotropinlerin kullanılışından ileride söz edilmiştir. FSH ve birlikte LH injeksiyonu, doza bağımlı bir şekilde overleri stimüle eder. Stimülasyon overlerin büyümesine ve kist oluşmasına neden olur. Doz yüksek ise aşırı stimülasyon sonucu overler yırtılabilir ve intraperitoneal kanama olabilir. Bunun sonucu karın ağrısı, assit, plevrada sıvı toplanması hipotansiyon ve oligüri gibi belirtiler ortaya çıkabilir; tromboembolizm oluşabilir. Bu yan tesirler sonucu ölüm olduğu bildirilmiştir. Hastada hipofiz tümörü varsa, tümörü büyüterek görme bozukluğuna neden olabilirler. Aşırı dozda gonadotropin verilmesinin önüne geçmek için, tedavi edilen hastalarda plazma estrojen düzeyinin veya idrarla günlük estrojen itrahının izlenmesi tavsiye edilir.

Kısırlık tedavisinde kullanıldığında, mültipl doğum insidensi yüksektir. Çeşitli yayınlarda % 19-53 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Mültipl doğumun nedeni, folikülojenezin aşırı stimülasyonu sonucu,normal durumda olduğu gibi bir folikülün değil, birkaç folikülün aynı zamanda olgunlaşmasıdır. Bu durum **mültipl ovülasyon**a yol açar.

Lüteinleyici hormon: Halen tamamiyle saflaştırılmış hormon içeren müstahzar halinde bulunmaz; **insan koryonik gonadotropini (hCG),** LH etkinliği yanında, ancak çok düşük FSH etkinliği gösterdiği için, pratik olarak saf bir LH preparatı olarak kabul edilebilir. LH ile eşit miktarda FSH etkinliği içeren, injeksiyonluk insan menopozal gonadotropini müstahzarına yukarıda değinilmiştir. Tek başına LH kullanılması uygun görülen indikasyonlarda hCG müstahzarı tercih edilir.

İdrar kaynaklı LH'nin birinci uluslararası referans preparasyonunun 133.69 μg'ı, bir ünitelik etkinlik gösterir. İnsan hipofizi kaynaklı birinci uluslararası referans preparasyonunun ise 66.8 μg'ı bir ünitelik LH etkinliğine sahiptir.

Hipofizektomiden sonra endojen LH'nin plazmadaki düzeyinin azalma kalıbı, FSH'ninkine benzer. LH, FSH'ye oranla çok daha çabuk inaktive edilir; inisyel eliminasyon yarılanma ömrü 20 dakika kadardır. Az bir kısmı idrar içinde değişmemiş şekilde itrah edilir. Yan tesirleri koryonik gonadotropin'inkiler gibidir.

İnsan koryonik gonadotropini (hCG): Gebe kadınların idrarından elde edilir. Yapısı ve etki kalıbı yönünden LH'ye çok benzer. hCG'ye karşı hazırlanan antiserum, hipofiz kaynaklı LH ile çapraz reaksiyon verir. Peptid kısmı aynı olan, fakat sialik asid içeriği değişen çeşitli türevlerin karışımından ibarettir.

Biyoesey için yararlanılan ikinci uluslararası standard preparasyonunu 1.279 μg'ı bir ünitelik hCG etkinliği gösterir. İyice saflaştırılmış hCG preparatları mg başına yaklaşık 18.000 Ü içerirler. İmmünoeseyle miktar ölçümünde yararlanılan ayrı bir uluslararası referans preparasyonu vardır ve immünoeseyle yapılan üniteleme yukarıdakinden farklıdır.

Müstahzarlarında (Profasi ve Pregnyl gibi) ampul içinde kuru toz halinde bulunur; kullanılacağı zaman suda çözülerek i.m. injeksiyonla uygulanır. Ampulleri genellikle 500, 1500, 2000 ve 5000 Ü hormon içerirler. Mutad dozu haftada iki kez 500-5000 Ü'dür.

Koryonik gonadotropin, diğer iki gonadotropine oranla vücutta **yavaş inaktive edilen** bir hormondur. Doğumdan sonra, plazmadaki endojen hCG düzeyini izleyerek yapılan deneylerde inisyel eliminasyon yarılanma ömrü 11 saat olarak bulunmuştur; plazmadan tamamiyle kaybolması için plasentanın atılmasından sonra birkaç gün geçmesi gerekir. Değişmemiş hormon ve aktif metabolitleri önemli ölçüde böbreklerden idrar içine itrah edilirler.

hCG tedavisi sırasında ortaya çıkan **başlıca yan tesirler** başağrısı, halsizlik, su ve tuz tutulmasına bağlı ödem, alerjik reaksiyonlar ve injeksiyon yerinde ağrıdır. Erkeklerde jinekomasti yapabilir; kriptorkizm tedavisi için erkek çocuklarda uzun süre kullanıldığında erken puberteye neden olabilir.

Serum gonadotropini (Gestyl gibi): Gebe kısrakların serumundan elde edilir. Etki kalıbı bakımından FSH'ye benzer. Pratik olarak saf FSH etkinliği gösteren ürofolitrofin'e ve belirgin FSH etkinliği gösteren insan menopozal gonadotropin preparatlarına göre bir üstünlüğü yoktur, seyrek olarak kullanılır.

Gonadotropinlerin Kullanılışı

Gonadotropinlerin kullanıldığı **üç önemli indikasyon** kadında kısırlık tedavisi, in vitro fertilizasyon için ovülasyonun indüksiyonu ve erkek çocuklarda kriptorkizm tedavisidir. Bunlar dışında, hipogonadizme bağlı durumların tedavisi için kullanılmazlar. Hipogonadizm mutad olarak, erkeklerde androjen ve kadınlarda estrojen vermek suretiyle tedavi edilir; bu steroid hormonlar ağızdan alınabilmeleri, dozlarının daha iyi ayarlanabilmesi ve ucuz olmaları nedeniyle gonadotropinlere üstünlük gösterirler. Gonadotropinler ağızdan etkisizdirler; i.m. injeksiyon suretiyle kullanılırlar. Sudaki solüsyonları dayanıksız olduğu için ampuller içinde liyofilize toz halinde bulunurlar, pahalı ilaçlardır.

Kısırlık tedavisi için ovülasyon indüksiyonu: Kadınlarda yeterli gonadotropin salgılanmaması sonucu oluşan sekonder amenoreye veya anovülatuvar siklusa bağlı kısırlık hallerinin tedavisinde **tek başlarına veya klomifen ile birlikte** kullanılırlar.

Kısırlık tedavisinde önce, FSH ve LH içeren insan menopozal gonadotropin preparatı verilerek folikülün gelişmesi (folikülojenez) ve olgunlaşması sağlanır. Bu ilkeye uyan çeşitli kür şemaları vardır. Bunlardan birine göre, 75 Ü FSH ve 75 Ü LH içeren menopozal gonadotropin preparatı i.m. olarak 12-14 gün süre ile her gün uygulanır; son injeksiyondan 1-2 gün sonra tek doz halinde 10.000 Ü koryonik gonadotropin i.m. olarak injekte edilir. Hormonların dozu ve tedavi süresi, aşırı over stimülasyonu belirtileri oluşursa azaltılır. Overlerin stimülasyon derecesi, idrarla 24 saat içinde atılan estrojen miktarı izlenmek suretiyle değerlendirilir. Bu miktar 150 μg'ın üstüne çıkarsa tedavi kesilir. Azaltılmış dozla yeni bir kür uygulanır. Ovülasyonun beklendiği günlerde sık koitus yapılması gebe kalma şansını yükseltir.

İyi seçilmiş olgularda uygulandığında bu tedavi yöntemi ile gebelik oluşması oranı oldukça yüksektir. Özellikle, hipofiz hipofonksiyonuna bağlı olarak bazal gonadotropin düzeyi düşük ve endojen estrojen etkinliği azalmış veya klomifene cevap vermeyen ya da ona dayanıksızlık gösteren kısırlık olgularında kullanılırlar.

Bu yöntemle gebe kalan kadınlarda aborsiyon, fötusta deformite oluşması ve mültipl doğum insidensi oldukça yüksektir.

Gonadotropin tedavisi, erkeklerin azoospermi ve buna bağlı kısırlık hallerinde genellikle başarılı değildir.

İn vitro fertilizasyon için ovülasyon indüksiyonu: "Tüp bebek" uygulamasında her bir siklus sırasında ovülasyonu zamanlamak ve toplanacak ovum sayısını artırmak için bir GnRH analoğu ile birlikte ürofolitrofin veya insan menopozal gonadotropini kullanılır. GnRH analoğu, endojen LH salgısını suprese ederek zamanlamaya zemin hazırlar. İnsan menopozal gonadotropini içindeki FSH ve LH komponentleri ile folikül gelişmesini, ovumun olgunlaşmasını ve ovülasyonu sağlar. Adı geçen gonadotropin aşırı over stimülasyonu (hiperstimülasyon) yapan dozda kullanıldığı için mutad durumdan farklı olarak birden fazla ovumun olgunlaşmasına ve mültipl ovülasyona neden olur. Bundan dolayı her bir siklus sırasında **fazla sayıda ovum toplanabilir.** Bu indikasyonda FSH ve LH karışımı olan insan menopozal gonadotropini yerine saflaştırılmış FSH preparatı olan ürofolitrofin preparatı da kullanılabilir.

Kriptorkizm tedavisi: Testisin tek taraflı veya çift taraflı olarak skrotuma inememesi, bebeklerde belirli bir oranda görülen bir anomalidir. Puberte yaşına kadar bu olguların çoğunda testis skrotuma kendiliğinden iner; fakat testisin uzun süre inguinal kanal içinde aşağı inemeden kalmasının seminifer kanallarda kalıcı histolojik bozukluğa neden olması ihtimali vardır. Bu kalıcı bozukluk, süre uzadıkça daha fazla olmaktadır; 3 yaşta bile bozukluk oluştuğu saptanmıştır. Bu nedenle testisin skrotuma indirilmesi için gonadotropin tedavisine mümkün olduğu kadar erken başlanılması tavsiye edilir.

Kriptorkizmin gonadotropinlerle tedavisinin 2 ve 5 yaşlar arasında yapılması tavsiye edilir. Çeşitli kür şemaları vardır. Bunlardan birine göre çocuğa 4-8 hafta süre ile haftada 2-3 kez 1.000-4.000 Ü koryonik gonadotropin i.m. injekte edilir. Bu sırada testisler inmeye başlarsa tedavi kesilir.

Gonadotropin tedavisi bilateral kriptorkizm olgularında ünilateral olanlardan daha fazla başarılı olmaktadır; bunun nedeni bilateral olgularda, hipofizer gonadotropin salgısının yetersizliğinin daha sık görülmesidir. Testisin iniş yolu üzerinde mekanik engel varsa ilaçla tedavi yapılmaz. Bu durumda ve ilaç tedavisinin başarılı olmaması halinde,testisler cerrahi girişimle skrotuma sokulabilirler.

Koryonik gonadotropin olgunlaşmamış testislerde testosteron salgısını artırmak suretiyle testisin inmesini sağlandığından, gonadotropin yerine testosteron esteri vermek suretiyle de kriptorkizm tedavi edilebilir.

Diğer kullanılış yerleri: Glandüler kistik endometriyum hiperplazisine bağlı uterus kanamaları koryonik gonadotropin ile tedavi edilebilir. Bu durumda, overlerde folikülün luteinlenememesi ve devamlı olarak yüksek miktarda estrojen salgılanması söz konusudur. Koryonik gonadotropin injeksiyonu folikülün luteinlenmesini sağlayarak, estrojen egemenliğini ve ona bağlı endometriyal hiperplaziyi ortadan kaldırır; kanamayı geçirir.

Koryonik gonadotropin, erkeklerde ve kadınlarda **gonadların stimülasyona yanıt verme derecesini** değerlendirmek için **test aracı** olarak da kullanılabilir.

3. GONADOTROPİN SALIVERİCİ HORMON (GnRH), ANALOGLARI ve ANTAGONİSTLERİ

Hipotalamustan salgılanan gonadotropin salıverici hormon (GnRH) (eski adıyla LHRH veya LH/FSH salıverici hormon ve jenerik ilaç adıyla **gonadorelin**) kimyasal yapısı bakımından bir dekapeptiddir. İlaç olarak sentetik GnRH'nin kendisi veya analogları kullanılır ve kullanılış yer ve amaçları farklıdır.

Hipotalamusun GnRH salgılayan akson uçlarında prekürsör pro-LHRH şeklinde sentez edilir; prekürsör molekülü 10 amino asid rezidülü GnRH segmenti ile birlikte 56 amino asid rezidülü **GAP** (GnRH-associated

peptide, GnRH'ye eşlik-eden peptid) segmenti de içerir. Prohormon sözkonusu akson uçlarında proteolitik enzimlerle bu iki aktif komponente ayrılır. GnRH ve GAP'ın portal sisteme birlikte salıverildiklerine inanılmaktadır. Bu iki peptidin ön hipofizdeki gonadotrof hücrelerin FSH ve LH salgılanması üzerindeki stimülatör etki güçleri farklıdır. GAP, LH salgılanmasını stimüle etmek yönünden GnRH'den yaklaşık 10 kez daha az güçlüdür. FSH salgılanması üzerinde ise bu iki peptidin stimüle edici etkilerinin gücü aşağı yukarı eşittir. Ancak GnRH az FSH ve daha fazla LH salıverir; GAP'ın bulunuşu ile, ön hipofizden bazı durumlarda FSH ve LH'den birinin diğerine göre daha fazla salgılanmasını (diferensiyel salgılanmayı) açıklamak mümkün olmuştur. Ayrıca, ön hipofizde FSH-salıverici bir faktörün bulunduğu ileri sürülmüşse de böyle bir faktörün varlığı tartışmalıdır. GAP'ın ön hipofizden prolaktin salgılanması üzerinde inhibitör etkisi vardır. GnRH'nin yapısı aydınlatılmış ve sentezi yapılmıştır. Bir dekapeptid olan bu maddenin yapısı şu şekildedir:

PiroGlu-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Lös-Arg-Pro-Gli. NH2

Deney hayvanlarında hipotalamohipofizer portal sistemde GnRH düzeyini gün boyunca ölçmek suretiyle yapılan incelemelerde, bu hipotalamik hormonun bazal salgılanmasının **"pulsatil" bir şekilde** olduğu ve salgının 60-120 dakikada bir doruk düzeye ulaştığı saptanmıştır; insanda GnRH "pulse"larının dorukları arasındaki ortalama süre yaklaşık 90 dakikadadır. Daha sonra anlaşılmıştır ki GnRH'nin ön hipofizdeki gonadotrof hücreler üzerindeki etkinliği; pulsatil salgılanması nedeniyle gonadotrof hücrelerde desensitizasyon gelişmesi önlendiği için en yüksek derecede olmaktadır. Bu maddenin insanlara devamlı i.v. infüzyonla verilmesi, plazma FSH ve LH düzeyini fazla yükseltmez; oysaki, aynı toplam dozun intermitent veya başka bir deyişle pulsatil bir biçimde i.v. injeksiyonu, anılan gonadotropinlerin düzeyini belirgin olarak yükseltir. GnRH'nin devamlı infüzyonu veya salgılanması halinde etkinliğinin düşük olması, ön hipofiz gonadotrof hücrelerinde oluşan **desensitizasyon** olayına bağlıdır. **GnRH 'nin pulsatil bir şekilde salgılanmasına paralel olarak, ön hipofizden FSH ve LH salgılanması da pulsatil bir şekilde olmaktadır.**

Bir nörohormon olan GnRH'yi salgılayan akson uçlarının **nöron somaları,** hipotalamusun medyobazal kısmında yer alan nucleus arcuatus'ta ve ön hipotalamusta yer alan nucleus preopticus'ta bulunur. Bu nukleusların deneysel olarak tahrip edilmesi veya deney hayvanına anti-GnRH antikor injeksiyonu dolaşan kanda FSH ve LH'nin kaybolmasına neden olur. Hipotalamustaki çeşitli nöron yolaklarının GnRH salgılanması üzerindeki etkilerine s. 1422'de değinilmiştir.

Sentetik GnRH viyaller içinde injeksiyonluk preparat halinde ilaç olarak hazırlanmıştır. Viyalleri kuru toz halinde 100 µg veya 500 µg madde içerir. Kullanılacağı zaman suda çözülerek i.v., i.m. veya s.k. injekte edilir. Burun mukozasına 2-5 mg dozunda uygulanmak suretiyle de verilebilir.

GnRH'nin kadınlara 50-100 µg dozunda i.v. injeksiyonu, plazmadaki LH düzeyini ve daha ufak ölçüde olmak üzere FSH düzeyini, 5 dakika içinde yükseltir. Ciltaltına yerleştirilmiş mikropompalardan ciltaltına 90 dakikada bir pulsatil bir şekilde verilebilir.

Sentetik GnRH'nin kullanılış yerleri: (i) Fonksiyonel hipotalamik amenore ve buna bağlı **kısırlığın tedavisi**nde kullanılır. Bu durum hipotalamustan GnRH salgılanmasının yetersizliğine bağlıdır; plazmada gonadotropin düzeyi düşük veya görünüşe göre normaldir ve prolaktin düzeyi yükselmemiştir. Klomifene cevap vermeyen olgularda GnRH kullanılması ile ovülasyon ve fertilite başlatılabilir. Bu indikasyonda GnRH 90 dakika bir 5-15 µg dozunda ciltaltına, vücut üzerinde taşınan pompa aracılığı ile injekte edilir. Genellikle 36 "pulse" uygulanması yeterli olmaktadır. **(ii) Hipogonadotropik hipogonadizm** hallerinde hipotalamopitüviter eksenin disfonksiyonuna bağlı salgılama bozukluğunun hipofiz ve hipotalamustan hangisinde olduğunu ortaya koymak için **teşhis aracı** olarak kullanılabilir. Bu amaçla 100-150 µg dozunda i.v. verilir. Hipotalamus disfonksiyonuna bağlı hipogonadizmde GnRH'nin yaptığı LH ve FSH salıverilmesi, hipofizer disfonksiyona bağlı hipogonadizmdeki durumun aksine genellikle azalmamıştır veya aşırı cevap meydana gelebilir. Sentetik GnRH; ön hipofiz hastalıklarında gonadotrof hücrelerin cevap verme kapasitelerini ölçmek için de kullanılabilir. Bu amaçla 4-7 gün saatte bir pulsatil şekilde injekte edilir. **(iii) Amenore ve anovulatuvar siklusa bağlı kısırlık** olgularında kadının klomifen tedavisinden yararlanıp yararlanmayacağı da GnRH ile test yapmak suretiyle öngörülebilir. Tek doz halinde (500-100 µg i.v.) verilen GnRH'den sonra LH düzeyinin yükselmesi, kısır kadının klomifen ve GnRH ile tedaviden yararlanabileceğini gösterir; GnRH'ye cevap vermeyenlerde klomifen tedavisi başarılı olmaz. Testin pozitif olduğu, fakat tek başına klomifen ile ovülasyon sağlanamayan kadınlarda bu ilaçtan sonra GnRH vermek suretiyle yapılan kombine tedavi başarılı olabilir. iv) Erkek ve kız çocuklarında **gecikmiş veya durmuş pubertenin tedavisi** (başlatılması) için pulsatil şekilde s.k. kullanılabilir.

Erkeklerin kısırlığında, azoospermi varsa GnRH tedavisi spermatozoid sayısını yükseltebilir; fakat kısırlığı geçiremez.

GnRH analogları: GnRH'nin vücutta proteolitik yıkıma dayanıklı, uzun etki süreli sentetik peptid analogları yapılmıştır. Bunlardan halen beş tanesi müstahzar şeklinde pazarlanmıştır. Bunlar **buserelin asetat** (Suprefact), **goserelin asetat** (Zoladex), **löprorelin (diğer adıyla löprolid) asetat** (Enantone, Carcinil, Lupron), **nafarelin asetat** ve triptorelin asetat (Decapeptyl)'dir. Buserelin ve triptorelin müstahzarları Türkiye'de de pazarlanmıştır.

GnRH analoglarının müstahzarları ya parenteral (s.k. veya i.m.) ya da nazal sprey şeklinde uygulanırlar. Parenteral uygulamaya özgü şekilleri **üç türlü**dür: (i) Kısa etkili **injeksiyonluk solüsyon.** (ii) Matriksi, vücutta yavaş hidrolizlenen laktik asid-glikolik asid kopolimeri olan rötar mikrokapsül şeklinde kuru olarak hazırlanmış olan ve kullanılacağı zaman süspansiyon haline getirilen **depo preparatları** ve (iii) Goserelin ile yapılan ve ciltaltına uygulanan **pellet (implantat)** şekli. Son iki şekilde uygulandığında etki süreleri 4 hafta kadardır. İnjeksiyonluk solüsyonları ise kısa sürelidir ve genellikle günde 3 kez ciltaltına uygulanırlar. Depo preparatlar 4 haftada bir s.k. veya i.m. injekte edilir. Goserelin implantat'ı lokal anestezi altında yapılan bir insizyonla ciltaltına yerleştirilir. Burun spreyi şeklindeki solüsyonları günde 3 kez burun deliğinden burun mukozası üzerine püskürtülerek oradan absorpsiyona bırakılır.

GnRH analogları ilaç olarak **suprafizyolojik dozlarda** uygulanırlar; uzun etkili depo preparatlar şeklinde ya da kısa etkili solüsyon şeklinde sürekli olarak uygulanırlarsa, hedef hücreleri olan hipofizin gonadotrof hücrelerinde başlangıçta kısa (1-2 gün) süren bir stimülasyondan sonra **desensitizasyon** yaparlar; sonuçta bu hücreler ne doğal GnRH'ye ve ne de dışardan verilen analoğa cevap verir. Böylece sözkonusu ilaçlar, paradoksik olarak, gonadotropinlerin salgısını inhibe ederek **antigonadotropik etkinlik** gösterirler. Bu ilaçlar gonadotropinlerin salgılanmasının inhibisyonu sonucu, kadınlarda overlerden estrojen ve projesteron salgılanmasını durdururlar ve böylece **"tıbbi overektomi"** yaparlar. Erkeklerde aynı nedenle testislerde spermatojenezi ve testosteron salgılanmasını inhibe ederler. Böylece **"tıbbi orşiektomi"** veya diğer bir deyimle **"tıbbi kastrasyon"** yaparlar. Ancak uygulamanın başlangıcında, yukarıda belirtilen gonadotropin salgılanmasındaki geçici stimülasyon nedeniyle, testosteron ve estradiol salgılanmasında kısa süren bir yükselme olabilir. Prolaktin salgılanmasını azaltırlar.

Söz konusu GnRH analoglarının gonadlar üzerindeki süpresif etkisi uzun süren tedavi kesildikten sonra birkaç ayda ortadan kalkar; etkileri reversibldir.

Bazı **GnRH analoglarının** dozlamı aşağıda gösterilmiştir.

İlaç	Farmasötik şekil	Dozlam
Buserelin asetat	1) İnjeksiyonluk solüsyon	0.5 mg, s.k., günde 3 kez.
	2) Nazal sprey	0.3 mg, intranazal, günde 3 kez.
Triptorelin asetat	1) İnjeksiyonluk solüsyon	0.1 veya 0.5 mg, s.k., günde 3 kez.
	2) Depo (rötar mikrokapsül) süspansiyonu	3.75 mg, i.m., 4 haftada bir.
Goserelin asetat	Depo süspansiyon	3.6 mg, i.m., s.k., 4 haftada bir

Kullanılış yerleri: GnRH analoglarının başlıca kullanılış yerleri şunlardır: (i) Her iki cinste **seks hormonlarına bağımlı tümörlerin ve metastaslarının** (erkeklerde prostat kanseri ve kadınlarda meme kanseri gibi) tedavisinde yararlıdırlar. **Prostat kanseri** tedavisinde eskiden beri kullanılan estrojenik ilaçlar (örneğin dietilstilbesterol) kadar etkili bulunmuşlardır; toksisiteleri ise onlarınkinden daha düşüktür. Testosteron salgılanmasında başlangıçta yaptıkları geçici artmaya bağlı alevlenmeyi önlemek için kısa bir süre siproteron asetatla birlikte verilirler (bak. s. 2589). GnRH analoğu nafarelin asetat'ın obstrüktif selim prostat hipertrofisinde olguların 1/3'ünde en az 6 aylık bir tedavi ile prostatı belirgin derecede ufaltığı bulunmuştur. Ameliyat olmıyan hastalara tavsiye edilebilir. Bu indikasyonda devamlı kullanılması gerekir. Kadınlarda arrenoblastoma ve hCG salgılayan tümörlerin tedavisinde de yararlı olabilirler, bu tümörlerden hormon salgılanmasını direkt etkileri ile azaltabilirler. (ii) Yukarıda belirtildiği gibi tıbbi gonadektomi yaptıklarından **erken puberte** (pubertas precox) olgularının tedavisinde başarılı olabilirler. (iii) **Endometriozis**'in tedavisinde bu hastalığın yerleşmiş ilacı olan **danazol** kadar etkilidirler; yan tesir yönünden danazola göre daha elverişlidirler. Hastaların % 80 kadarında semptomları düzeltirler ve % 30-50 kadarında kısırlığı ortadan kaldırırlar. (iv) **Menorajı ve premenstrüel sendromun** tedavisinde yararlı olabilirler; ancak bu durumda yarar/zarar oranları daha ciddi indikasyonlardakine göre yeterli gözükmemektedir. (v) **Polikistik over sendromu**nda, kısmen LH salgısındaki artmaya ve onun yaptığı folikül gelişmesindeki ve ovülasyondaki bozukluğa bağlı olan kısırlığı, olguların bir kısmında düzelttikleri bulunmuştur. Bu indikasyonda saflaştırılmış FSH preparatı veya insan menopozal gonadotropin preparatı ile birlikte kullanılırlar. (vi) "Tüp bebek" uygulamalarının**in vitro fertilizasyon** kısmında, **ovülasyon indüksiyonu**nun zamanlanması için kullanılırlar. Bu indikasyonda **hipofiz desensitizasyonu** yaparak endojen LH salgısını suprese etmeye yararlar ve FSH preparatı ile birlikte kullanılırlar. Aynı amaçla klomifen ve insan menopozal gonadotropini ya da gonadotrof hücrelerin GnRH reseptörlerini bloke eden ilaçlar olan **setroreliks** ve **ganireliks** de (bak. s.1365) kullanılabilir. GnRH analoğu + FSH uygulaması siklus başına toplanan ovum sayısını, ovumun döllenme şansını ve kadının gebe kalma şansını artırır. Bir incelemede (Neveu ve diğ., 1987) böyle bir uygulama ile toplanan ortalama ovum sayısı

8.2/siklus ve fertilite oranı %73 bulunmuş ve 20 kadından 6'sında başarılı gebelik sağlanmıştır. (vi) **Uterus myomunu** (diğer adıyla uterus fibroidini veya fibromyomatasını), 4-6 ay süren uygulama ile ufaltırlar ve bunlarla yapılan ilaç tedavisi cerrahi girişimle çıkarmanın alternatifi olabilir. Bu indikasyonda GnRH analogları ile birlikte estrojenik yan tesirleri olmayan bir projestin de verilebilir (medroksiprojesteron asetat gibi). Sözkonusu uygulama hastaları ameliyata hazırlamak için de kullanılabilir; ameliyattan önce üç ay depo goserelin uygulanmasının perioperatif kanamayı azalttığı ve ameliyat süresini kısalttığı saptanmıştır. GnRH analoglarının uterus myomunu ufaltıcı etkinliğinin, myometriyumda ve fibroid dokuda EGF (epidermal büyüme faktörü) reseptörleri ile estrojen ve projesteron reseptörlerinin dansitesini azaltmalarına bağlı olduğu sanılmaktadır. (vii) Kadınlarda ve erkeklerde nazal sprey şeklinde uygulanarak **kontraseptif ilaç** olarak denenmektedirler. Kadınlarda bu amaçla genelde yararlı bulunmuşlardır (bak. 83. Konu), fakat erkeklerde testosteron salgısının inhibisyonu sonucu libido kaybı ve impotens yaptıklarından daha sakıncalı oldukları saptanmıştır. (viii) Hipofizin **GnRH'ye yanıt verme kapasitesini** ölçmek: Hipofizer hipogonadizmi, hipotalamus disfonksiyonuna bağlı olan hipogonadizmden ayırt etmek için test ilacı olarak kullanılırlar.

Yan tesirleri: GnRH analoglarının **yan tesirleri** erkekte testosteron azalması (hipoandrojenizm) ve kadınlarda estrojen azalması (hipoestrojenizm) sonucu meydana gelen ve postmenopozal kadınlarda olana benzeyen **sıcak basması** (flashing)'dir. Erkeklerde sıcak basması yanında, kandaki testosteron düzeyinin azalmasına bağlı olarak libido azalması, impotens, memelerin büyümesi (jinokomasti) ve bazen kişilik değişikliklerine neden olurlar. Seyrek olarak bulantı, kabızlık, periferik ödem ve döküntü yapabilirler. Ciltte gevşeme, saç dökülmesi ve kıl büyümesinin yavaşlamasına bağlı olarak daha seyrek traş olmaya yol açabilirler. Sıcak basması düşük dozda bir projestin ile ve meme büyümesi ağrı yapacak kadar büyükse lokal ışınlama ile tedavi edilebilir.

GnRH analogları ile tedavinin ilk günlerinde antiandrojen bir ilaç uygulamaya eklenmemişse prostat kanseri ve metastaslarında geçici büyüme (**tümör alevlenmesi,** "tumor flare") sonucu kemik ağrısında artma, vertebrada metastas varsa omurilik basısı ve uretra tıkanması ile bunlara bağlı ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Uzun süreli (6-12 ay) uygulama sonucu vertebralarda hafif ve istatistikçe anlamlı osteoporoz yapabildikleri görülmüştür.

GnRH reseptör antagonistleri: GnRH analogları gibi, ön hipofiz gonadotrof hücrelerinde desansitizasyon yapmak suretiyle değil, bu reseptörleri endojen GnRH ile yarışmaya girmek suretiyle bloke ederler; böylece, GnRH analoğu ilaçlar gibi gonadotropinlerin (LH ve FSH) salgılanmasını inhibe ederler. Bu grupta halen **setroreliks** ve **ganireliks** vardır. GnRH analogları gibi kısır kadınların in vitro fertilizasyonununda ovülasyon indüksiyonu için kullanılırlar. Ciltaltından belirli bir programa göre ikisi de 250 μg dozunda, gonadotropinlerle birlikte uygulanır.

4. PROLAKTİN VE PROLAKTİN SALGILANMASINI İNHİBE EDEN İLAÇLAR

Prolaktin

Ön hipofiz laktotrof hücreleri tarafından salgılanan ve yapıca büyüme hormonuna çok benzeyen peptid yapılı bir hormondur. Sözkonusu hücreler ön hipofizdeki hücrelerin % 25'e kadar varabilen bir kısmını oluştururlar. İleri derecede saflaştırılmış büyüme hormonu preparatlarının bile belirgin prolaktin etkinliği göstermesi ve prolaktin preparatlarının büyüme hormonununkilere benzer etkilerinin bulunması nedeniyle, 1970 yılına kadar prolaktin'in ayrı bir hormon olmadığı sanılmıştır. İmmünoesey yöntemi ile bu iki hormonu ayırt etmek mümkün olmuştur. İnsan prolaktini 23 kilodalton molekül ağırlığında ve 198 amino asidden oluşan lineer bir peptiddir.

Ön hipofizden başka, gebelerde plasentadan da prolaktin-benzeri bir hormon salgılanır. **İnsan plasental laktojeni veya insan koryonik somatomamotropini** ya da diğer adlar verilen bu hormon, hipofizer kaynaklı analoğu gibi büyüme hormonu etkinliği de gösterir.

Etkileri: Prolaktin'in insanda en önemli fonksiyonu, gebelik sırasında meme bezlerinin laktasyon (süt salgılama) için hazırlanması ve postpartum dönemde **laktasyonun başlatılması** ve **sürdürülmesidir.** Doğumdan sonra, plasentanın çıkmasıyla estrojen ve projesteron düzeyleri hızlı bir şekilde düşer; bu, prolaktin salgılanmasında hızlı bir artmaya neden olur. Diğer hormonlar (estrojenler, projesteron, glukokortikoidler, tiroksin ve insülin) süt salgısının sürdürülmesinde prolaktine yardımcı rol oynarlar. Prolaktin meme asinus (alveolus) hücrelerinde salgı granüllerinin sayısını artırır ve onların salıverilmesini stimüle eder. Prolaktin'in devamlı olarak ve fazla miktarda salgılanması laktasyonun sürdürülmesi için esastır ve prolaktin salgılanmasının herhangi bir nedenle kesilmesi laktasyonda durmaya neden olur. Doğumdan sonra meme başının taktil uyarılara (dokunmaya) duyarlığı artar. Bebek meme emmeye başladığı zaman, meme başından kalkan nöroendokrin bir refleksle ön hipofizden prolaktin salgılanması daha da artar ve ayrıca nörohipofizden refleks oksitosin salgılanması da olur. Oksitosin meme alveol ve duktuslarını çevreleyen myoepitelyal hücreleri kasarak emme esnasında sütün dışarı atılmasını mekanik olarak sağlar. Eğer emmeye bağlı refleks doğumdan sonra kısa bir süre içinde başlatılmamışsa, daha sonra hiç başlatılamaz ve bebeği emzirmek mümkün olmaz. Meme ile beslemeye bir süre ara verilirse refleks giderek kaybolur. Bu nedenle tekrar meme ile beslemeye başlanacaksa, 3-4 günden daha fazla ara verilmemelidir. Bu sürenin ötesinde bir ara vermek gerektiğinde meme başını aralıklı olarak parmakla sağmak refleksin kaybını önler. Meme ile besleme birden kesilmişse süt üretimi çabuk durmayacağı için meme süt ile şişebilir. Prolaktin, meme bezlerinin duktus ve özellikle asinuslarındaki epitel hücrelerinin proliferasyonunda ve farklılaşmasında da rol oynar. Prolaktin'in meme bezleri ile ilgili bütün bu etkileri meme bezinden hazırlanan in vitro doku preparatlarında da gösterilmiştir. Prolaktin'in aşırı salgılanması halinde ortaya çıkan bir etkisi, ön hipofizdeki gonadotrof hücrelerde **FSH ve LH yapımını ve salgılanmasını inhibe etmesi**dir. Bu nedenle hiperprolaktinemi durumlarında kadınlarda amenore ve erkeklerde libido azalması, impotens, oligospermi ve kısırlık gelişir. Aynı nedenle doğumdan sonra emzirme, gebe kalmayı önleyebilir yani kontraseptif etki yapar.

Prolaktin meme bezlerinin epitel hücrelerinde mRNA sentezini artırır; buna bağlı olarak **süt proteinlerinin yapımını** hızlandırır ve laktoz sentezi ile ilgili enzimleri indükler. Hücrede sAMP düzeyini artırmaz; fakat varolan bu nukleotidin etkinliğini artırır.

Prolaktin, büyüme hormonu gibi, hipofiz hipofonksiyonuna bağlı büyüme geriliğinde artmış olan azot itrahını azaltır ve **azot retansiyonu** yapar. Balıklar ve kuşlar gibi aşağı vertebralılarda yavru bakımına yönelik davranış kalıbı oluşturur.

Prolaktin rodentlerde LH'ye benzer etkinlik gösterir ve corpus luteum'un idamesini sağlar. Bu nedenle prolaktin'e **luteotrop hormon** adı da verilmiştir. İnsanda böyle bir etkisinin olmadığı sanılmaktadır. Ancak maymunların overlerinde prolaktin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Maymunlarda bromokriptin verilerek prolaktin salgısının azaltılması, corpus luteum'un atrofisine ve projesteron salgılanmasının azalmasına neden olur.

Prolaktin'in immünopermisif bir hormon olarak etki yaptığı ve vücutta immün sistemin düzenlenmesine katkıda bulunduğu sanılmaktadır. Hipofizektomi veya bromokriptin verilmesi sonucu prolaktin düzeyinin düşmesi, deney hayvanlarında immünosüpresyona yol açarak ciltte gecikmiş hipersensitivite oluşmasını inhibe eder. Bu olay dışardan prolaktin injekte edilerek tersine çevrilebilir.

Salgılanması: Prolaktin'in kadın ve erkeklerde, plazmada devamlı olarak bulunduğu radyoimmünoesey yöntemi ile gösterilmiştir. Plazmadaki düzeyi **günlik ritm** gösterir. Gebelik sırasında plazma düzeyi yükselir, yükselme doğumdan sonra doruğa erişir. Bebeğin emzirilmesi sırasında plazmadaki prolaktin düzeyi geçici olarak yükselir; postpartum dönemde meme başlarının emilmesi, prolaktin salgılanmasına neden olan en güçlü ve en spesifik uyarıyı oluşturur; bu sırada arka hipofizden salıverilmesi artan oksitosin de prolaktin salgısının artmasına katkıda bulunur. Bu dönemde emzirme olmasa da bazal prolaktin düzeyi yüksektir. Orgazm, uyku, ekzersiz ve stres insanlarda prolaktin salgısını artıran diğer durumlardır.

Ön hipofizden prolaktin salgılanması **hipotalamus tarafından kontrol edilir.** Kontrolu sağlayan esas faktör, prolaktin inhibe edici faktördür (PIF). Bu maddenin **dopamin** olduğu anlaşılmıştır. Dopamin ve dopamin agonisti maddelerin, ön hipofizden prolaktin salgılanmasını inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu maddelerden biri **bromokriptin**'dir ve hiperprolaktineminin tedavisinde kullanılır. Hipotalamusun, prolaktin salgılanması üzerindeki egemen etkisinin inhibisyon olduğu sanılmaktadır. Nitekim deney hayvanlarında hipofiz sapının kesilmesi prolaktin salgılanmasını ve plazma düzeyini artırır. Dopaminden başka, hipotalamustan prolaktin salıverilmesini inhibe eden peptidik bir faktörün ("peptidic prolactin-inhibiting factor") varlığı gösterilmiştir. Bunun pro-LHRH'den oluşan, **GnRH'ye eşlik eden peptid** (bak. s. 1359) olması muhtemeldir.

Hipotalamustan salgılanan **çeşitli prolaktin salıverici faktörler** de prolaktin salgılanmasının kontroluna katkıda bulunurlar. Bu faktörlerden biri hipotalamustaki oksitosinerjik sinirlerden salıverilen ve portal sistem içinde ön hipofize ulaşan **oksitosindir;** oksitosin antiserumunun injeksiyonu stimüle edilmiş prolaktin salgılanmasını azaltır. **Diğer prolaktin salıverici faktörler** arasında hipotalamustan salıverilen **VİP** (vazoaktif intestinal polipeptid), **PHİ** (peptid histidin izolösin), **anjiotensin II, P maddesi, nörotensin** ve aşağıda değinilen **TRH** bulunur. Estrojenler, prolaktin salgılayan hücrelerin, adı geçen faktörlere duyarlığını artırarak prolaktin salgılanmasını artırırlar. Estrojenlerin bu etkisi geç (1 haftada) oluşur. Ön hipofizde prolaktin salgılayan hücrelerde estrojenler mitoz etkinliğini, bu hücrelerin sayısını ve büyüklüğünü de artırırlar. Gebelikte olduğu gibi aşırı estrojen salgılanması veya estrojen ilaç tedavisi, prolaktinoma şeklindeki hipofiz adenomlarının büyümesine ve çevresini sıkıştırarak bozukluklar oluşturmasına neden olur. TRH de prolaktin salgılanmasını stimüle eder; bunun normal durumda fizyolojik önemi olmadığı sanılmaktadır. Bazı hipotiroidizm olgularında aşırı prolaktin salgılanması, TRH salgılanmasının artmasına bağlı olabilir. Hipotalamusta prolaktin salgılanmasının kontrolu ile görevli nöronlar, serotonerjik bir yolak tarafından modüle edilirler. Serotonerjik stimülasyon, prolaktin salgılanmasını artırır.

Hipofiz adenomlarında olduğu gibi, aşırı prolaktin salgılanması ve buna bağlı **hiperprolaktinemi,** kadınlarda oligomenore ve amenoreye, galaktoreye ve hirsutizme neden olur. Galaktoreden yakınan kadınların yaklaşık yarısında hiperprolaktinemi bulunduğu ve hiperprolaktinemili kadınların % 70'inde galaktore oluştuğu saptanmıştır. Aşırı miktarda salgılanan prolaktin'in ön hipofizden **gonadotropinlerin salgılanmasını** ve ayrıca direkt etkisiyle overlerde steroidojenezi **inhibe etmesi** nedeniyle, hiperprolaktinemi olgularında gonadotropinlerin plazma düzeyinin genellikle azaldığı bulunmuştur. Azalmanın özellikle LH düzeyinde olduğu, LH/FSH oranının düşmüş olduğu (pubertal kalıp) ve estrojenlerin LH salıverilmesi üzerinde ovülasyondan hemen önce yaptıkları pozitif feedback etkinin ortadan kalktığı saptanmıştır.

Farmakolojik Yönü

Prolaktin'in ilaç olarak kullanılmak üzere çıkarılmış bir müstahzarı yoktur. Koyundan hazırlanan prolaktin preparatları insanda araştırma amacıyla kullanılırlar. Halen terapötik değeri yoktur.

Sıçan ve farelerde uzun süre prolaktin injeksiyonu meme kanseri sıklığını artırır. İnsanlarda su ve tuz tutulmasına neden olduğu saptanmıştır.

Prolaktin'in farmakoloji yönünden önemli bir yanı, bazı ilaçların bu hormonun ön hipofizden salgılanmasını artırarak **galaktoreye neden olmalarıdır.** Bu yan tesiri gösteren ilaçlar dopamin reseptörlerini bloke eden veya sinir uçlarından dopamin salıverilmesi azaltan ilaçlardır. Bunlar arasında fenotiazin ya da butirofenon türevi veya diğer tür **nöroleptikler, metoklopramid, klonidin, rezerpin ve metildopa** bulunur. Estrojenler, yukarıda belirtildiği gibi yüksek dozlar hariç prolaktin salgılanmasını artırırlar. Opioid ilaçlar da prolaktin salgılanmasını artırabilirler. Bir nöroleptik ilaç olan sulpirid'in bebeğini emzirmek isteyen, fakat süt verimi düşük olan kadınlarda laktasyonu yeterli düzeye çıkardığı bildirilmiştir.

Bromokriptin mezilat

Doğal bir ergot alkaloidi olan ergokriptinin bromlu sentetik türevidir. Dopamin D_2 reseptörleri üzerinde güçlü bir agonistik etki gösterir. Endokrinolojide kullanılışı ile ilişkili önemli bir etkisi **ön hipofizde** prolaktin salgılayan hücrelerin dopamin reseptörlerini aktive ederek prolaktin salgılanmasını inhibe etmesidir. Aynı etkinliği büyüme hormonu salgılayan hücrelerde de yapar ve bu hormonun da salgılanmasını inhibe eder. Kadınlarda ve erkeklerde hiperprolaktinemi ve ona bağlı hipogonadizm ve kısırlığın tedavisinde en fazla kullanılan ilaçtır. Parkinson hastalığında kullanılışına 69. Konuda değinilmiştir.

Bromokriptin beyinde ve bu arada dopaminerjik sinir yolakları ile ilgili önemli bir yapı olan striatumda nöronların dopaminerjik reseptörlerini aktive eder. Aynı etkinliği **periferde adrenerjik kavşaklarda** presinaptik dopamin reseptörleri üzerinde de gösterir.

Bromokriptin'in **endokrinolojide** halen yerleşmiş olan **üç kullanılış yeri,** prolaktin salgılayan hipofiz adenomlarının (prolaktinomanın), galaktorenin ve akromegalinin tedavisidir. Nörolojide Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılır (bak. 69. Konu). Ayrıca postpartum laktasyonun kesilmesi için kullanılır.

Hipofiz adenomlarında bromokriptin tedavisi sadece hiperprolaktinemiyi düzeltmez; fakat aynı zamanda tümörün küçülmesine de neden olur. Kadınlarda ve erkeklerde hiperprolaktinemiye bağlı kısırlık, bromokriptin tedavisi ile ortadan kaldırılabilir. Kadınlarda tedaviden sonra menstrüel siklus ve ovülasyon başlar ve kadın gebe kalabilir. Öte yandan, kadınlarda **prolaktinoma,** gebelik sırasında büyüme gösterir; bu durum optik kiazmayı sıkıştırarak ve ayrıca hipofiz dolaşımını bozarak tehlike yaratabilir. Prolaktinoma tedavisi için bromokriptin başlangıçta yatarken 1-1.25 mg verilir; doz giderek artırılır ve 6 saatte bir 5 mg'a çıkmak gerekebilir. Bromokriptin tedavisi, gebelik sırasında tümörün büyümesini azaltabilir; fakat tamamiyle önlemez. Bu nedenle tedavi altındaki hastaların gebeliği önlemeleri ve bu amaçla hormonal-olmayan yöntemleri kullanmaları tavsiye edilir. **Akromegali** olgularında terapötik etkinliği fazla değildir; diğer tedavi yöntemlerine yardımcı olarak kullanılabilir.

Bromokriptin, postpartum veya aborsiyondan sonraki **laktasyonun önlenmesi** (başlatılmaması) veya başlamış laktasyonun **kesilmesi** (durdurulması) için, doğum veya düşük yapmış ve hipertansiyon, koroner kalp hastalığı veya epilepsi gibi durumları olmayan kadınlarda kullanılabilir. Bunun için günde ağızdan 1.25 mg ile başlanır ve günlük doz giderek 5 mg'a çıkartılır; uygulama süresi 10 gündür. Oral uygulama yerine **injeksiyonluk depo preparatının** i.m. tek doz injeksiyonu yapılabilir. Bu indikasyonda kullanılması A.B.D.'de, ölü doğum sonrası laktasyon durumu hariç, tavsiye edilmemektedir. Postpartum laktasyon bebek emzirilmediği takdirde birkaç haftada kesilir; genelde ilaçla tedavisi gerekmeyebilir. Ancak, meme angorjmanı ve buna bağlı ağrı sorun yaratır; bunun için aspirin benzeri bir ilaç verilir.Laktasyon, tedaviye başlandıktan kısa bir süre sonra ortadan kalkar; meme angorjmanı ve ağrısı kaybolur. Tedavi kesildikten sonra "rebound laktasyon" insidensi düşüktür.

Bromokriptin, hiperprolaktinemi ve ona eşlik eden sekonder hipogonadizm belirtileri olan olgularda ağız yolundan veya i.m. uygulanır. Başlangıçta 2-3 gün süre ile gece yatarken alınmak üzere günde bir kez 2.5 mg ağız yolundan verilir. Doz gün aşırı 2.5 mg artırılmak suretiyle yeterli idame düzeyine çıkarılır. Gün içindeki dozların yemekte alınması tavsiye edilir. Hiperprolaktinemiye bağlı klinik durumlarda idame dozu olarak günde 2 veya 3 kez 2.5 mg dozunda verilmesi genellikle yeterlidir. **Akromegali** tedavisinde kısıtlı bir değeri vardır ve yüksek dozda (günde 20 mg'a kadar) verilmesi gerekir.

Bromokriptin'in en sık görülen **yan tesirleri** bulantı, kusma , baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyondur. Bu yan tesirler tedavinin başlangıcında daha sık görülürler; sonra dozun artırılmasına rağmen azalabilirler. Yüksek dozda, kabızlık, ağız kuruluğu, baş ağrısı, damar spazmı, halüsinasyonlar ve diğer psikotik reaksiyonlar, bacak krampı ve alkole dayançsızlık yaptığı bildirilmiştir. Belirtilen yan tesirler esas olarak, ergot türevi ilaçların ortak yan tesirleridir. Diğer bir ortak yan tesir uzun süre kullanılışta nadir olarak gelişen plörezi, perikardit ve retroperitoneal fibrozis gibi inflamatuvar olaylardır.

Bromokriptin gebelik, peptik ülser, korener kalp hastalığı ve diğer vasküler hastalıklarda kontrindikedir. Kısır kadınların tedavisinde kullanılırken gebeliğin gerçekleştiği anlaşıldığında kesilmelidir.

Kabergolin: Yapıca ve farmakolojik etki profili bakımından bromokriptine benzeyen **daha uzun etki süreli** bir ilaçtır. Hiperprolaktinemi tedavisinde haftada 1 veya 2 kez ağızdan 0.5 mg alınır; gerekirse doz artırılır. Postpartum laktasyonun supresyonu için iki gün boyunca 12 saatte bir ağızdan 0.25 mg ve laktasyonun önlenmesi (başlatılmaması) için doğumdan sonraki ilk gün ağızdan 1 mg tek doz verilir. Yan tesirleri bromokriptininkilere benzer.

Lizurid hidrojen maleat: Bromokriptin'e göre daha kısa etki süreli, fakat gravimetrik etki gücü ona göre 10 kez daha fazla olan bir ilaçtır. Hiperprolaktineminin sürekli tedavisi, laktasyonun primer inhibisyonu (doğumdan sonra başlatılmaması) için kullanılabilir. Bu amaçla doğumdan sonraki günden itibaren ağızdan günde 2-3 kez 0.2 mg dozunda 14 gün süre ile kullanılır.

Kinagolid: Dopaminerjik etki profili bakımından bromokriptine benzer; gravimetrik etki gücü daha yüksektir. Yapıca ergot türevi değildir. Yan tesir profili farklıdır. Hiperprolaktinemi tedavisinde başlangıçta günde ağızdan 25 µg verilir; giderek 75-300 µg'lık idame dozuna çıkarılır. Hipotansif yan tesiri belirgindir.

5. BÜYÜME HORMONU (SOMATOTROPİN)

Ön hipofizin **eozinofil somatotrof hücreleri** tarafından salgılanan peptid yapılı bir hormondur. Ön hipofizde en bol bulunan hücre türü olan bu hücrelerde sentez edildikten sonra depolanır; ön hipofizin kuru ağırlığının % 4-8'ini depolanmış büyüme hormonu oluşturur. İnsan büyüme hormonu 191 amino asidden oluşan 22.650 dalton molekül ağırlığında bir peptiddir. Memeli türlerinin büyüme hormonlarının yapıları arasında belirgin farklar vardır ve **etki, türe spesifiktir.** Diğer memelilerin büyüme hormonu insanda etkinlik göstermez. Sığır büyüme hormonu sıçanlarda etkinlik gösterdiği halde, diğer türlerde etkisizdir. Etkinin türe spesifik oluşu nedeniyle insanda ilaç olarak kullanılan büyüme hormonu ilk zamanlar postmortem çıkarılan insan hipofizlerinden ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilmiştir; cüceliğin bir yıllık tedavisi için gereken miktar 25-40 insan hipofizinden sağlanmıştır. 1980'lerde DNA rekombinasyonu teknolojisi ile E. coli kültürlerinden bol miktarda insan büyüme hormonu elde edilmeye başlanılmıştır; bu şekilde elde edilen biyosentetik hormon 1986 da çeşitli ülkelerde pazarlanmıştır. Bu maddeye **somatropin** adı verilir; amino ucunda ilave bir metionil grubu içerir ve kimyaca **metionil-büyüme hormonudur.** Hipofizden ekstraksiyonla elde edilen doğal büyüme hormonu preparatlarının önemli bir sakıncası, muhtemelen bir yavaş virusun yapım sırasında bulaşması sonucu, bu ilacı alanlarda fatal nörodejeneratif bir hastalık olan Creutzfeldt-Jacob sendromu gelişmesidir. Bu yüzden epey çocuk ölmüştür. Biyosentetik hormonun bu sakıncası yoktur. Büyüme hormonunun klinik uygulanmasında dar boğaz teşkil eden üretimle ilgili kısıtlılığın ortadan kalkması ve uzun boylu olmanın çekiciliği biyosentetik hormonun suistimal edilmesi sorununu ortaya çıkarmıştır.

Plazmada büyüme hormonu büyük ve ufak molekküllü büyüme hormonu olmak üzere iki şekilde bulunur. Büyük molekküllü hormonun molekül ağırlığı ufağınınkinin iki katı kadardır.

Vücut doku ve sıvılarındaki büyüme hormonu miktarı, **biyoesey veya immünoesey yöntemleri** ile saptanır. Biyoesey için en sık kullanılan duyarlı bir test yöntemi, hipofizektomi yapılmış olgunlaşmamış sıçanlarda tibia kemiğinin proksimal epifiz kıkırdak plağının kalınlığının artması esasına dayanır (tibia testi). İmmünoesey ve özellikle radyoimmünoesey yöntemi ile vücut sıvılarında mililitrede bir nanogramdan daha düşük konsantrasyondaki hormonu ölçmek mümkün olur. Büyüme hormonunun miktarı ünite olarak değil, ağırlık olarak ifade edilir.

Büyüme hormonu salgılanması, hipotalamus tarafından kontrol edilir. Bununla ilgili olarak iki hipotalamik faktör salgılanır. Birincisi **büyüme hormonu salıverici hormon** (GHRH, somatorelin, sermorelin) 'dir; insan GHRH'si hipotalamustan ve akromegali yapan, nadir görülen bir pankreas tümöründen izole edilerek saflaştırılmıştır. GHRH, 44 amino asid rezidüsü içeren ve karboksi ucunda amidlenmiş bir peptiddir. GHRH analogu olan **sermorelin,** büyüme hormonu salıverilmesinin incelenmesinde kullanılır. Büyüme hormonu salgılanmasının kontrolunu sağlayan ikinci faktör, büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eden faktör (somatotropin release inhibitory factor, SRİF)'tir. Bu son faktöre **somatostatin** adı da verilmiştir (bak. s. 1367). Ayrıca kandaki büyüme hormonu düzeyinin artması ve karaciğerden gelen veya lokal oluşan somatomedin C (İGF-I) hipotalamus ve hipofiz düzeyindeki etkileriyle negatif feedback inhibisyona neden olur. Büyüme hormonu salgılayan hücrelerde bulunan D_2 tipi dopamin reseptörlerinin ilaçlar tarafından aktivasyonu da hormon salgılanmasını inhibe eder. Dopamin agonisti bir ilaç olan bromokriptin akromegaliyi tedavi edebilir.

Erişkin erkeklerde günde hipofizden 6-8 "pulse" halinde ortalama 500 µg kadar hormon salgılandığı kestirilmiştir. Doğumdan sonraki birkaç gün plazmadaki hormon düzeyi çok yüksektir; sonra erişkinlerdekine yakın bir düzeye iner. **Çocuklarda** çeşitli salgılatıcı stimuluslara duyarlık artmıştır ve günlük salgılama miktarı erişkinlerdekinden daha yüksektir. Ayrıca çocuklarda hedef hücrelerin büyüme hormonuna ve somatomedin C'ye duyarlığı, erişkinlerdekine göre yüksektir. **Yaşlılıkta** büyüme hormonu salgılanması azalır; yaşlılarda olağan bir durum olan çizgili kas kitlesinin nisbi olarak artmasının, buna karşılık yağ dokusu kitlesinin nisbi olarak artmasının bu olayla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Büyüme hormonu salgılanması eskiden sanılanın aksine sabit hızda olmaz ve plazmadaki hormon düzeyi iç ve dış çeşitli etkenlere bağlı olarak güniçi veya günden güne değişiklik gösterir. Başlıca **üç türlü stimulus** hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını artırır: (i) **Metabolik stimuluslar:** Hipoglisemiye neden olan çeşitli durumlar salgılamayı artırır. İnsülin injeksiyonu insülinin direkt etkisi sonucu değil, fakat hipoglisemi sonucu salgılamayı artırır. Diğer bir metabolik etken belirli bazı amino asidlerdir; özellikle arginin verilmesi salgılamada belirgin artma yapar ve i.v. arjinin hidroklorür infüzyonu hipofizin hormon salgılama kapasitesini değerlendirme testi için kullanılır. Glukagon ve vazopresin injeksiyonu da salgılamayı artırır. Katekolaminler α_2 reseptörler aracılığı ile salgılamayı stimüle ederler; fakat beta-reseptör aktivasyonu inhibisyona neden olur. α_2 adrenoseptör agonisti **klonidin** ağızdan test ilacı olarak kullanılabilir. (ii) **Non-spesifik veya "zararlı" stimuluslar:** Soğuğa maruz kalma, korku ve fiziksel ekzersiz gibi stres yapıcı durumlar da salgılamayı artırır. (iii) **Uyku:** Uykunun derin döneminin (dönem III ve IV'nün) başlangıcında büyüme hormonu salgılanması artar; REM döneminde ise inhibe edilir.

Yüksek dozda glukokortikoid ilaç verilmesi, büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eder. Glukoz tolerans testinde olduğu gibi glukoz yüklemesi yapıldığından, insülin salgılanmasının artması ve bu durumda hipoglisemi oluşamaması nedeniyle büyüme hormonu salgılanması inhibe edilir.

Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Büyüme hormonu, vücutta bütün dokularda hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını ve protein sentezini artırır. Bütün vücut hücrelerini etkilediği için somatotrop hormon adı da verilmiştir. En belirgin etkileri kemiklerin uzaması, protein sentezi, yağ ve karbonhidrat metabolizmaları üzerindedir.

Büyüme hormonu, dokuları doğrudan doğruya etkilemez. **Somatomedinler** veya **sülfasyon faktörleri** adı verilen ufak peptidler aracılığıyla etkiler; somatomedinler içinde büyüme hormonunun etkisine aracılık eden en önemli ve belki de tek somatomedin türü **somatomedin C**'dir. Bu maddenin diğer adı, **İGF I** (insülin-like growth factor I, insülin-benzeri büyüme faktörü I)'dir . Diğer bir somatomedin olan İGF II kıkırdak üzerinde daha az etkilidir ve plazmadaki düzeyi büyüme hormonuna daha az bağımlıdır. Büyüme hormonunun etkisi altında belirli organlarda bu faktörlerin sentezi artar. Somatomedinler büyüme hormonunun etkisinin oluşmasında ikinci ulak (second messenger) görevi yaparlar. Büyüme hormonu bazı dokuları, bu arada epifiz kıkırdağını, in vitro olarak etkilemediği halde, İGF I etkileyebilir.

Somatomedinlerin vücut sıvılarındaki miktarı biyoeseyle veya radyoreseptör esey yöntemiyle ölçülür. Biyoesey için, sülfat şeklinde verilen radyoaktif kükürdün (^{35}S), kıkırdak dokusuna kondroitin sülfürik asid şeklinde katılmasının hızı veya tritiumla işaretli timidinin hücre çekirdeklerinin DNA'sına katılmasının hızı ölçülür. Somatomedin C bu olayların hızını artırır.

Büyüme hormonu injeksiyonu, plazmada İGF'lerin konsantrasyonunu birkaç saat içinde yükseltir. Bu aracı maddelerin yıkılma hızı nisbeten yavaştır; plazmadaki eliminasyon yarılanma ömürleri 3-4 saat kadardır; halbuki büyüme hormonunun yarılanma ömrü 20 dakika kadardır.

Büyüme hormonu türe spesifik etkinlik gösterdiği halde, İGF'ler böyle bir özellik göstermezler. Bir memeli türünde oluşan İGF'ler diğer türlerde etkili olabilirler. Bu nedenle doğal İGF'lerin ilaç olarak kullanılma potansiyelleri, doğal somatotrop hormona göre daha fazladır.

İGF'ler, karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar başta olmak üzere çeşitli yerlerde sentez edilirler. Büyüme hormonu salgılanmasının **negatif feedback inhibisyonu**na katkıda bulunurlar.

Kemikler üzerindeki etkileri: Boy uzaması yani uzun kemiklerin büyümesi; epifiz plaklarındaki kıkırdak hücrelerinin (kondrositlerin) proliferasyonu ve daha sonra diafizial ve epifizial osifikasyon (kemikleşme) merkezlerindeki osifikasyon sonucu olur. Hipofizektomi yapılan hayvanlarda epifiz kıkırdak plakları incelir ve epifizial osifikasyon merkezleri atrofiye uğrar. Büyüme hormonu, İGF'ler aracılığı ile epifiz plağındaki hücrelerin proliferasyonuna ve plağın kalınlaşmasına neden olur. Bu olaydan biyoesey testi olarak yararlanılır. Bu etkinin tam olarak oluşması için ortamda **tiroid hormonu**nun bulunması gerekir. Bir görüşe göre İGF'ler kıkırdak dokusundaki ana hücrelerin (stem cells), İGF I'e duyarlı olan ve doku proliferasyonuna yönelmiş bulunan kondrositlere dönüşümünü sağlarlar. Puberte sırasında seks hormonu salgılanmasındaki fırlamanın sonucu olarak büyüme hormonu salgılanması artar.

Çocuklarda ve büyümesini tamamlamamış gençlerde hipofizde oluşan tümör nedeniyle aşırı büyüme hormonu salgılanması, aşırı derecede uzama ile kendini gösteren **jigantizme** neden olur. Aynı durum büyüme tamamlandıktan sonra olursa bazı kemiklerin enine büyümesi (periostal büyümesi) ve yumuşak dokuların aşırı çoğalması sonucu **akromegali** denilen durum ortaya çıkar. Çocuklarda hipofiz hipofonksiyonu sonucu yeterli miktarda büyüme hormonu salgılanamaması, **hipofizer cücelik** denilen duruma neden olur. Nadir görülen bazı cücelik durumlarında büyüme hormonu salgılanması normal veya artmış olduğu halde hedef hücrelerde hormon reseptörü azalmıştır; bunun sonucu İGF-I oluşması azalır (**Laron cüceliği** gibi).

Protein sentezi: Büyüme hormonu anabolik etkinlik gösterir. Hücre çekirdeğini etkilemek suretiyle orada

mRNA yapımını ve bunun sonucu ribozomlarda protein sentezini hızlandırır. Amino asidlerin hücreye girişini (uptake'i) artırır. Azot bilançosunu pozitifleştirir; hipofizektomili deney hayvanlarına ve hipofizer cücelik bulunan çocuklara büyüme hormonu verilmesi protein sentezindeki artma sonucu azot retansiyonunu artırır, plazmadaki amino asid ve üre konsantrasyonunu azaltır. Büyümü hormonu hücre proliferasyonunu artırarak insan ve deney hayvanlarında çizgili kas kitlesini büyütür. Bu nedenle doping için kullanılabilme potansiyeli vardır.

Yağ metabolizması: Yağ dokusu hücrelerinde trigliseridlerin hidrolizini artırarak büyüme hormonu **yağların mobilizasyonu**na neden olur. Ciltaltı yağ dokusunu inceltir. Plazmada serbest yağ asidi konsantrasyonunu yükseltir. Açlık sırasında büyüme hormonu salgısının artması, serbest yağ asidi konsantrasyonunu ve hücrelerde yağ asidi oksidasyonunu artırmak suretiyle, azalan glukoz düzeyinin enerji metabolizması üzerindeki olumsuz etkisini telafi eder. Bu duruma plazmada keton cisimleri düzeyinin artması eşlik eder.

Karbonhidrat metabolizması: Büyüme hormonu **diyabetojenik etki** yapar. Karaciğerde glikojenolizi stimüle ederek glukoz çıkışını artırır. Dokularda antiinsülinik etki gösterir; insülinin glukoz ütilizasyonunu artırıcı etkisini antagonize eder, glukoz utilizasyonunu azaltır. Sonuç olarak hiperglisemi yapar. Öte yandan pankreastan insülin salgılanmasını artırır. Yağ hücrelerine glukoz girişini hızlandırır. Tek bir doz halinde verildiğinde insülin benzeri etki gösterebilir ve glisemiyi azaltabilir; fakat uzun süre kullanıldığında daima hiperglisemi yapar. Bazı hayvan türlerinde (köpek gibi) uzun süre büyüme hormonu verilmesinin pankreasın beta hücrelerini tahrip ettiği gösterilmiştir. Büyüme hormonunun hiperglisemik etkisi diyabetli hastalarda, normal deneklerde olduğundan daha belirgindir.

Kullanılışı

Büyüme hormonu, 1 veya 2 mg (2 veya 4 ünite) büyüme hormonu içeren ampuller halinde bulunur. Hormon i.m. veya s.k. injeksiyon şeklinde uygulanır. Başlıca kullanılış yeri hipofizer cüceliğin tedavisidir. Ayrıca bünyesel büyüme gecikmesinin (bak. 81. ve 82. Konular) tedavisi için erkek çocuklarda androjen ve kız çocuklarda estrojen ilaç uygulanmasından önce kullanılır. Elde edilme özelliği nedeniyle müstahzarının çok pahalı ve miktarının kısıtlı olması, rutin olarak kullanılmasını yakın zamana kadar engellemiştir. Biyosentetik büyüme hormonu müstahzarının pazarlanması ile bu konudaki kısıtlılık ortadan kalkmıştır.

Hipofizer cücelik olgularında duruma göre, birkaç yıl süren bir kür uygulanır. Epifizler kapanmışsa kullanılmaz. Büyüme hormonu başlangıçta haftada üç kez, injekte edilir. Haftalık doz hastanın gereksinimine göre ayarlanmak üzere 0.5-0.7 ünite/kg'dır; Turner sendromu varsa 0.6-1 ünite/kg'a çıkarılır. Her seferinde bu dozun 1/3'ü verilir. Genellikle tedavinin ikinci yılında, ayda bir ölçülen boy uzaması ilk yılda olduğundan daha azdır ve dozu artırmak gerekir. Hipofizer cücelik olgularında, büyüme hormonundan başka tirotropin, ACTH ve gonadotropinlerin salgılanması da yetersiz olduğundan başlangıçtan itibaren **tiroid hormonu ve glukokortikoid** ilaç verilir. Gonadotropinlerin eksikliğini telafi etmek için erkeklerde **oral androjenlerin** ve kızlarda **oral estrojenlerin** tedaviye ilavesi gerekir; fakat bu seks hormonları başlangıçtan itibaren değil, boy uzaması yeterli bir düzeye eriştikten sonra tedavinin ileri döneminde uygulanırlar.

Erişkinlerde gelişen hormon eksikliğinde yukarıdaki haftalık dozun yaklaşık 1/3'ü verilir. Çocuklardaki kronik böbrek yetmezliğinde de kullanılır.

Büyüme hormonu ile tedavi sırasında plazmada hormona karşı antikor oluştuğu gösterilmiştir; fakat bu durum hormon etkisine karşı tolerans oluşmasına neden olmaz. Başlıca **yan tesirleri** injeksiyon yerinde şişme ve ağrı oluşması ve alerjik reaksiyonlardır. Erişkindeki hormon eksikliğinde yukardaki dozun yaklaşık 1/3'ü verilir.

Biyosentetik büyüme hormonununu pazarlanmasından sonra büyüme hormonu müstahzarlarının bollaşması , bu maddenin boy uzatma ilacı olarak, anabolik ilaç olarak ve atletlerde kas kitlesini ve fiziksel performansı artırıcı ilaç olarak ve süt üretimi yetersiz emziren kadınlarda süt üretimini artırmak için suistimal edilmesine yol açmıştır. Ancak biyosentetik büyüme hormonu preparatları, daha önceki doğal kaynaklı preparatlar gibi pahalı ilaçlardır. Bir yıllık uygulamanın bedeli A.B.D.'de 10.000-20.000 dolar kadardır. Bu durum, suistimali önemli ölçüde önlemektedir.

6. SOMATOSTATİN

Hipotalamusta eminentia media'nın dış tabakasındaki akson uçlarından salgılanan ve hipofizden büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eden **somatostatin-14,** 14 amino asidli bir peptiddir. Büyüme hormonundan başka, TRH ile stimüle edilen TSH salgılanmasını da inhibe eder; fakat somatostatin'in, TSH salgılanmasının fizyolojik kontroluna bir katkısının olup olmadığı bilinmemektedir.

Yapısı (amino asid dizisi) tamamiyle aydınlatılmış ve sentezi yapılmıştır. Hipotalamusta somatostatin salgılayan nöronlarda, hormonun prekürsörü olan pro-somatostatin bulunur. Somatostatin'in diğer türü olan ve 28

amino asid rezidüsü içeren **oktakozapeptid şekli** gastrointestinal kanal çeperinde ve pankreastaki delta hücrelerinde bulunur. Buna **somatostatin-28** veya **intestinal somatostatin** adı verilir. Somatostatin-14 ve somatostatin-28 aynı tür etkiler oluşturur. İlaç olarak somatostatin'in, barsak ve diğer yerlerde proteolitik yıkılmaya dayanıklı stabil sentetik siklik oktapeptid **analogu olan oktreotid asetat, somatostatin-14'e tercih edilir.**

Somatostatin, beyinde nöromodülatör ve nörotransmiter olarak belirli yerlerdeki akson uçlarından salıverilir. Yukarıda belirtildiği gibi hipotalamohipofizeal portal sistem içine bir hipotalamik nörohormon olarak salgılanır. Periferde mide -barsak kanalı çeperindeki ve pankreastaki parakrin hücrelerden ve bunlardan kaynak alan gastroenteropankreatik tümörlerden (karsinoid dahil) lokal hormon olarak salıverilir. Ayrıca barsakta myenterik pleksusta, barsağa eşlik eden lenfoid dokular (GALT) dahil çeşitli lenfoid yapılarda, adrenal medullada ve sempatik gangliyonlarda nöromediyatör olarak somatostatin salıveren somatostatinerjik sinir uçları bulunur.

Somatostatin reseptörleri oktreotid ve seglitid gibi stabil analoglara yüksek afinite gösteren **SRİF$_1$** (veya SS$_1$) reseptörleri ve onlara düşük afinite gösteren **SRİF$_2$** (veya SS$_2$) reseptörleri olarak iki ana gruba ayrılırlar. Bunların herbirinin alt-tipleri vardır. İlkinin SST$_2$, sst$_3$ ve sst$_5$ alt-tipleri ile ikincinin sst$_1$ ve sst$_4$ alt-tipleri ayırt edilmiş ve klonlanmıştır. Bu alt-tiplerden halen sadece SST$_2$'nin fizyolojik işlevleri olan bir reseptör olduğu kanıtlanmıştır. Cyanamid 154806 maddesi bunun selektif antagonisti ve oktreotid ve seglitid selektif agonistidir. SS reseptörleri vücutta yaygın bir dağılım gösterirler. Beyin, adenohipofiz ve periferde somatostatin sentez edip salıveren yapılarla ilişkili hücreler ve dokulardan başka, gastroenteropankreatik tümörler dahil nöroendokrin kaynaklı tümörlerde, beyin, meme, böbrek, akciğer, meninks ve glia hücresi tümörlerinde ve lenfomalarda da yoğun şekilde eksprese edilirler. Bütün SS reseptör alt-tipleri heptahelikal yapıdadır ve adenilil siklazla G$_{i/o}$ türü G proteini aracılığı ile negatif şekilde kenetlenmiştir. Bazı yerlerde fosfotirozin fosfataz ile kenetlenerek onu aktive ederler. Bu durum; somatostatin'in büyüme faktörleri gibi tirozin kinaz türlerinin büyümeyi, hücre proliferasyonunu ve tümör promosyonunu artırıcı etkinliğini antagonize etmesini açıklayabilir.

Somatostatin ve oktreotid asetat pankreastan insülin ve glukagon salgılanmasını, pankreasın ekzokrin salgılarını ve ayrıca mide mukozasından gastrin salgılanmasını ve dolayısıyla asid salgılanmasını inhibe eder; pepsin salgılanmasını da azaltır. İnce barsaktan **besin absorpsiyonunu azaltır.** TRH'nin hipofizden tirotropin salıvermesini inhibe eder. Somatostatin'in mide ve pankreasın ekzokrin ve endokrin salgılarını inhibe etmesi hiç olmazsa kısmen inhibitör G proteini aracılığı ile adenilil siklazı inhibe etmesine bağlıdır; bu durum midede gösterilmiştir. **Mide mukozasında** somatostatin salıveren parakrin hücreler vardır ve yanıbaşlarındaki gastrin salgılayan G hücrelerini ve histamin salıveren hücreleri inhibe ederler; böylece gastrik asid salgısını azaltırlar. Bu parakrin hücreler, **parasempatik innervasyona** sahiptirler ve onun tarafından inhibe edilirler. Somatostatin'in barsakta myenterik pleksustan kalkan enteropankreatik refleksi bloke etmesinin, pankreas salgılarının inhibisyonuna katkısı olabilir. Somatostatin mide ve barsak motilitesini inhibe eder. Barsak lumenine gelen yağların refleks olarak mide asid salgısını inhibe etmesine aracılık eder. Somatostatin mide ve barsak çeperinin damarları üzerinde güçlü **vazokonstriktör etki** yapar. Splanknik damar yatağında kan akımını azaltır; gastrin, sekretin, kolesisitokinin ve VİP gibi vazodilatör barsak hormonlarının vasküler etkisini antagonize edebilir. Terapötik dozlarda sistemik damar rezistansı üzerinde (splanknik damar yatağı hariç) etkisiz veya minimal etkilidir. Hepatik ven basıncı gradientine dokunmaz.

Somatostatin ve türevleri, normal ve tümoral dokulardan büyüme faktörü salgılamasını inhibe eder. Bu nedenle ve yukarıda açıklanan fosfotirozin fosfatazı stimüle edici etkinliği nedeniyle **antiproliferatif ve antitümoral etkinlik** gösterir. Yukarı belirtilen birçok tümör çeşidinde hücrelerde yoğun şekilde somatostatin reseptörü eksprese edilir Somatostatinin dimetilbenzantrasen ve benzeri karsinojenlerle yapılan hayvan karsinojenezisi deneylerinde **tümör promosyonunu inhibe ettiği** bulunmuştur. Premaliny lezyonlardaki displastik hücrelerde **apoptozisi indükler.** Lenfoid dokularda immunoglobulinlerin üretimi ve hücre proliferasyonunu inhibe eder. Öte yandan doğal öldürücü NK hücre çoğalmasını inhibe etmesi nedeniyle, egemen antitümoral etkisi yanında, tümör gelişmesini artırabilme potansiyeli de vardır.

Somatostatin-14 ve oktreotid asetat'ın başlıca **kullanılış yerleri** akromegalinin tedavisi ve yukarı gastrointestinal kanamaların durdurulmasıdır. Somatostatin'in plazmada eliminasyon yarılanma ömrü çok kısa, (1-2 dakika) olduğundan, **devamlı i.v. infüzyon** suretiyle verilir. Akromegalili hastalarda büyüme hormonu düzeyini belirgin derecede azaltır; fakat uzun süreli yararı belli değildir. Mide ve duodenum kanamalarında genellikle simetidin veya benzeri bir histamin H$_2$-reseptör blokörü ilaç ile birlikte kullanılır. Bu tür kanamalar peptik ülserli hastalarda veya glukokortikoidlerle ya da aspirin ve benzeri antiinflamatuvar ilaçlarla uzun süreli tedavi sırasında nisbeten sık görülür. Somatostatin'in bu indikasyondaki terapötik etkinliği, mide asid ve pepsin salgılanmasını inhibe etmesine , mukus salgılanmasını artırmasına, vazokonstriksiyon yapmasına ve mide-barsak motilitesini azaltmasına bağlıdır. Sirozlu hastalarda portal hipertansiyona bağlı olarak özofagusun alt kısmında gelişen varislerin kanamasını, splanknik damar yatağında yaptığı selektif vazokonstriksiyon sonucu portal kan akımının hızını azaltması nedeniyle durdurur. Bu indikasyonda vazopresin kadar etkilidir ve ondan daha az yan tesir oluşturur. Ancak peptik ülser kanamalarında etkinliği fazla değildir.

Somatostatin, **gastroenteropankreatik endokrin tümörler** olan, VİP salgılayan tümörlerin (vipomaların), insülinomanın, adacık hücresi-tipi nöroendokrin kanserlerin, glukagonoma ve karsinoid tümörün tedavisinde kullanılır. Bu tümörlerden hormon ve otakoidlerin salgılanmasını inhibe eder ve bunlara bağlı belirtileri düzeltir. Bunlar, nadir görülen tümörlerdir.

Somatostatin-14'ün iki önemli **sakıncası** vardır: (i) Etkileri non-selektiftir. İstenilen etkileri (büyüme hormonu salgılanmasının inhibisyonu, asid salgılanmasının azaltılması vb. gibi) yanında istemmiyen etkiler de yapar; bunlar arasında insülin salgılanmasının inhibisyonu sonucu glukoza dayançsızlık yapması ve barsaktan besin ve diğer maddelerin absorpsiyonunu bozması (malabsorpsiyon) bulunur. Uzun süreli uygulamada bunlar sorun yaratabilir. (ii) Somatostatin plazmada çok çabuk yıkıldığından sadece i.v. infüzyon gibi pek pratik olmayan yöntemle uygulanabilir. Bu sakıncaları ortadan kaldırmak için nisbeten selektif etkili ve inaktivasyonu yavaş olan daha uzun etkili somatostatin analogları yapılmıştır.

Oktreotid asetat: Sentetik, somatostatin analoğu siklik bir oktapeptid'in asetik asid esteridir. Sekiz amino asidlik peptid zinciri, doğal somatostatin ile kısmi bir homoloji gösterir. Somatostatin etkinliği için esas olan 4 amino asidlik Fen-Tri-Liz-Tre segmentini içerir. Farmakolojik etki kalıbı, nitelik bakımından somatostatininki gibidir; ancak ona göre çok daha uzun etki yapar. Etkinin uzaması, vücutta hidrolitik enzimlere dayanıklılığının artırılmış olmasına bağlıdır; bu durum, molekülün N ucuna alanin yerine D-fenilanin ve C ucuna karboksil grubu yerine bir amino alkol grubu koymak suretiyle sağlanmıştır. İntravenöz verildiğinde plazmadaki yarılanma ömrü 72-98 dakikadır (somatostatin -14'ünkinin yaklaşık 20 katı) ve ciltatına verildiğinde biraz daha uzundur. Sıçanlarda büyüme hormonu, glukagon ve insülin salgılarını inhibe edici etkisi bakımından etki gücü, somatostini-14'e göre fazladır. Ona göre daha selektif bir etkinlik gösterir.

Oktreotid asetat, yukarıda belirtilen gastroenteropankreatik endokrin tümörlerle akromegalinin tedavisinde kullanılır. Akromegaliye karşı bromokriptine kıyasla daha fazla etkilidir. **Gastroenteropankreatik tümörlerin tedavisi** için başlangıçta 50 μg dozunda ciltaltına günde bir veya iki kez infüze edilir; doz giderek günde 3 kez 500 μg'a kadar artırılabilir. **Akromegalide** başlangıç dozu günde 2 veya 3 kez 100 μg'dır. İnsülinoma olgularında; insülin salgılanması üzerindeki azaltıcı etkisi zayıf fakat, büyüme hormonu ve glukagon gibi antiinsülinlik hormonlar üzerindeki azaltıcı etkisi güçlü olduğundan hipoglisemiye neden olur. Sirozlu hastalarda portal hipertansiyona ve komplikasyonlarına etkisizdir.

En sık görülen yan tesirleri injeksiyon yerinde lokal ağrı ve batma ve gastrointestinal bozukluklardır (iştahsızlık, bulantı ve kusma, feçesin yumuşaması yağ absorpsiyonunun azalması ve steatore gibi). Lokal reaksiyon ampul sıvısının tahriş edici asetik asid içermesine bağlıdır. Gastrointestinal yan tesirler hastaların yaklaşık % 30'unda görülmüştür. Kolesistokinin salgılanmasını suprese ettiği için safra kesesi "tenbelliği"ne bağlı olarak safra taşı insidensini artırabilir.

Oktreotid pamoat: Oktreotidin daha uzun etkili bir türevidir; injeksiyonluk şekli, poli (laktid-glikolid) -glukoz temelli biyodegredatif bir polimerden mikroküreler şeklinde hazırlanmıştır. İki haftada bir 160 mg i.m. injekte edilir.

7. TİROTROPİN (TSH) VE TİROTROPİN SALIVERİCİ HORMON (TRH, PROTİRELİN)

Bu maddelerden ilki ön hipofiz hormonu ve ikincisi onun salgılanmasını stimüle eden hipotalamus hormonudur. Tiroid hormonları ile olan ilişkileri nedeniyle bunlara 79. Konuda değinilmiştir.

II. Arka Hipofiz Hormonları

1. VAZOPRESİN

Arka hipofizdeki sinir uçlarından salgılanan bir nonapeptiddir. Molekülündeki dokuz amino asidden ilk altısı, 1 ve 6 numaralı pozisyonlarda bulunan iki sistein rezidüsünün ‚sistin şeklinde, bir disülfür köprüsü ile birleşmesi sonucu halka oluştururlar. Bazı kaynaklar iki sistein rezidüsü eşdeğeri olan bir sistin'i gözönünde tuturak vazopresini oktapeptid olarak nitelendirirler. Molekülde geri kalan amino asidler, kuyruk kısmını oluşturur. Bunlardan ortadaki (8 numaralı pozisyondaki) amino asid insan, sığır ve diğer memelilerin çoğunda L-arjinin olduğu halde, domuzlarda L-lizindir. Kuyruğun ucundaki (9 numaralı pozisyondaki) amino asid glisin olup amidleşmiş durumdadır (glisinamid). İnsan vazopresini kimyaca **8-arjinin vazopresin** (AVP), domuz vazopresini ise 8-lizin vazopresin (LVP) diye adlandırılır (Şekil 84.2). Antidiüretik hormonun sentezi yapılmış ve

ayrıca sentez suretiyle çeşitli aktif analogları hazırlanmıştır.

Vazopresin preparatlarındaki ilaç miktarı ünite ile belirtilir. Kurutulmuş ve toz edilmiş sığır nörohipofizinden ibaret olan uluslararası standart preparasyonun 0.5 mg'ı bir ünitelik vazopresin ve 1 ünitelik oksitosin etkinliğini gösterir. Vazopresin preparatlarının etkinliği biyoeseyle değerlendirilebilir. Bunun için, anestezi edilmiş sıçanda, incelenen preparatın kan basıncını yükseltici etkisi, standart preparasyonunki ile karşılaştırılır.

Salgılanması: AVP hipotalamusta supraoptik nukleus (SON) ve paraventriküler nukleus (PVN) deki magnoselüler nöronlarda oluşur. PVN'de parvoselüler nöronlarda bulunur. AVP ve oksitosin her iki çekirdekte de ayrı ayrı hücrelerde sentez edilir. Her iki çekirdekteki magniselüler nöron aksonları supraoptikohipofizeal (diğer adıyla hipotalamikonörohipofizeal) traktusu teşkil ederek nörohipofizde sonlanırlar. Sentez edilen hormonlar, aksonlar içindeki aksonal transportla arka hipofizdeki akson uçlarına taşınırlar ve orada **nörofizin** ile bağlanmış şekilde veziküller içinde depolanırlar. Nörofizinler hormona özgüldür; ADH, nörofizin II (diğer adıyla nikotinle-uyarılan nörofizin) ile ve oksitosin **nörofizin** I (diğer adıyla estrojenle-uyarılan nörofizin) ile bağlanır. İlginç olarak ADH'nin ve oksitosin'in böbrek, uterus ve meme bezindeki hedef hücrelerinde nörofizine benzeyen hormona-selektif proteinler izole edilmiştir.

Yukarıda adıgeçen traktusun deney hayvanında iki taraflı kesilmesi adıgeçen iki çekirdekte ve nörohipofizde atrofi yapar ve diabetes insipidusu taklit eden bir poliüri durumu yaratır.

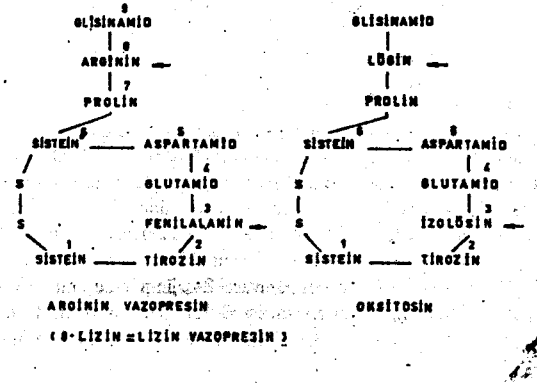
PVN'de parvoselüler nöronlarda da AVP bulunur. Bu nöronların aksonlarının bir kısmı median eminens'e giderler ve oradaki hipotalamohipofizeal portal sistemin kapiler yatağında sonlanırlar. Bu aksonların ucundan AVP ile birlikte **CRH** (kortikotropin salıverici hormon) da salgılanır. AVP ve CRH adıgeçen portal ven sistemi içinde ön hipofize taşınırlar; orada AVP, CRH'nin ACTH salgılatıcı etkisini potansiyalize eder. PVN'deki parvoselüler nöronların geri kalan kısmının aksonları beyin sapındaki otonomik merkezlere giderler. Aşağıda sözü edilen OVLT yakınındaki bazı magnoselüler nöronlarda da AVP bulunur.

Hipotalamustaki adı geçen nukleusların elektriksel veya kimyasal olarak (örneğin lokal asetilkolin, nikotin veya antikolinesteraz ilaç uygulanması suretiyle) stimülasyonu ya da hipotalamikonörohipofizeal yolağın elektriksel stimülasyonu, nörohipofizdeki sinir uçlarından hormon salgılanmasına neden olur. Depolarizasyon-salgılama kenetini depolarizasyon esnasında sinir ucuna giren Ca^{2+} iyonları sağlar ve salıverilme parsiyel ekzositoz suretiyle olur.

Hipofizde vazopresin sentez ve salgılanmasının azalması, **santral diabetes insipidus'a** neden olur. Herediter olarak renal tubuluslardaki hedef hücrelerde vazopresin reseptörlerinin ve transdükleme mekanizmasının bozulması **nefrojenik diabetes insipidus**'a neden olur. Noktürnal (gece) AVP salgılanmasının yetersiz olması çocuklarda gece işemesinin (enurezis nokturna) nedenlerinden birini oluşturur.

Nörohipofizden vazopresin salgılanması, başta plazmanın osmolalitesi ve dolaşan kan hacmi olmak üzere, aşağıdaki faktörlerin katkısı ile kontrol edilir:

(i) Plazmanın osmolalitesi: Hipotalamusla ilişkili olarak üçüncü ventrikül çevresinde bulunan ve kan-beyin engeli dışında kalan **iki sirkumventriküler organ** yani **subfornikal organ (SFO) ve lamina terminalis'in "organum vasculosum'u" (OVLT),** plazmanın osmolalitesini algılayan osmoreseptör hücreler içerirler. Plazmanın osmolalitesi, glukoz, sukroz veya sodyum klorür gibi **osmoreseptör hücrelerin permeabl olmadığı maddeler**le artırıldığında (fakat üre gibi onların permeabl olduğu maddelerle değil) osmoreseptör hücrelerinsuyu çekilir; böylece stimüle edilen hücreler, vazopresin salgılayan nöronları bir kolinerjik yolak aracılığı ile refleks olarak uyarırlar ve vazopresin salgısını artırırlar. Bu hücreler osmolalitedeki % 1'lik bir değişmeyi bile algılayacak kadar duyarlıdırlar. Osmoreseptör hücrelerin uyarılması aynı zamanda **susama duygusu** oluşturur. Böbreklerden su atılmasının azalması ve su içilmesi vücut sıvılarının dilüsyonuna, hiponatremiye ve osmotik basıncın düşmesine neden olur; sonuçta ADH salgılanması azaltılır. Şiddetli ve uzun süren dehidratasyon halinde, plazmadaki ADH düzeyinin 20-100 μÜ/ml'ye yükseldiği saptanmıştır. Aynı durum hipertonik solüsyonların i.v. olarak injeksiyonu halinde de görülür. **(ii) Dolaşan kan hacmi ve** akciğer venleri, sağ kalp ve sol atriyumda bulunan **düşük basınç baroreseptörleri** ile karotik sinus ve aorta arkusunda bulunan **klasik (yüksek basınç) baroreseptörleri:** Bu reseptörler **hipovolemi** meydana geldiğinde deaktive edilirler. Bunlar içinde en duyarlı olan sol atriyumdaki reseptörlerdir. Baroreseptörler normal olarak aktive durumda iken hipotalamustaki vazopresin salgılanması ile ilgili nöronları inhibe ederler. Hipovolemi sonucu bu reseptörlerin etkinliğinin (gerginliğinin) azalması, (baroreseptör deaktivasyonu), sözkonusu nöronların refleks olarak disinhibisyonuna (stimülasyonuna) neden olur. Hemoraji bu mekanizma ile AVP salıverilmesine ve hemodilüsyona yol açar. Güçlü diüretik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda oluşan hipovolemi de AVP salgılanmasını artırır ve diüretik ilacın yaptığı hiponatreminin daha da belirgin hale gelmesine neden olur; bunun sonucu düşük tuz sendromu denilen durum ortaya çıkar. Bu mekanizmanın aktivasyonu için voleminin en az % 8-10 azalması gerekir. Ancak daha düşük oranda bir volemi azalması kendi başına AVP salgılanmasını artırmasa bile osmoreseptörlerin plazma osmolalitesindeki artmaya duyarlığını artırıcı etki yapar (osmoreseptörlerin duyarlık ayarlanması, "resetting" olayı). Bu olaya opiyaterjik nöronların aracılık ettiği ve olayın narkotik analjezik antagonisti nalokson tarafından bloke edildiği bulunmuştur. **(iii) Anjiotensin:** Bu maddenin AVP salgılanmasının kontroluna katkısı çok cepheli ve ikincil niteliktedir. Anjiotensin, SON'daki nöronlar üzerine uygulandığı zaman onları stimüle eder ve onların deşarj frekansını artırır; böylece AVP salgılanmasında artma yapar. Deney hayvanlarında intraserebroventriküler uygulanması sonucu AVP salgılanmasını artırdığı bulunmuştur; bu etki SON tahrip edildiğinde meydana gelmez. Renin-anjiotensin sisteminin hipovolemi sonucu aktivasyonu sırasında plazmada düzeyi yükselen anjiotensin'in kan-beyin engeli nedeniye SON'u ve PVN'yi direkt etkileme olasılığı düşüktür; bu durumda anjiotensin, kan-beyin engeli bulunmayan OVLT ve SFO'daki osmoreseptörleri direkt olarak ve/veya onların osmolalite artmasına duyarlığını artırarak stimüle eder; böylece SON ve PVN'deki endokrin nöronlar aktive edilir. Plazma anjiotensin düzeyinin yükselmesi, susama duygusuna neden olarak da AVP salgısının düzenlenmesine ve osmolalitenin ayarlanmasına katkıda bulunur. İnsanda anjiotensin i.v. infüzyonunun, birçok çalışmada AVP salgılanmasını artırdığı bulunmuştur. Plazmada anjiotensin düzeyini düşüren anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ilaçlar AVP salgılanmasını azaltırlar. Vazopresin böbreklerde renin salgılanmasını inhibe eder ve renin salgılanmasının fizyolojik kontroluna katkıda bulunur (bak. 88. Konu). **(iv) Orofaringeal stimülasyon:** Su ve benzeri içeceklerin içilmesi sırasında ağızdan ve farenksten geçen sıvı, ister hipoosmotik isterse hiperosmotik olsun, aferent sinir uçlarını uyararak orofaringeal refleksle AVP salgılanmasını inhibe eder. Bu inhibisyon, suyun absorpsiyonundan önce olur ve absorbe edilen suyun plazma osmolalitesini düşürmesinden bağımsızdır. Soğuk sıvılarla bu refleks, sıcak sıvılara göre daha güçlü aktive edilir. **(v) Atriyal natriüretik peptid (ANP), opioid peptidler ve diğer kimyasal etkenler:** ANP, AVP salgılanması üzerinde negatif feedback baskı yapar. Beyin ventrikülleri içine ANP injeksiyonunun, AVP salgılanmasın inhibe ettiği gösterilmiştir. AVP fazla salgılandığında atriyumdan ANP salgılanmasını stimüle eder. ANP, arka hipofizden AVP salgılanmasının inhibisyonuna ilave olarak, AVP'nın böbrek toplayıcı tübülleri üzerindeki etkisini de inhibe eder. Son zamanlarda, daha önce adıgeçen sirkumventriküler organlar çevresindeki hipotalamus dokusunda ANP salgılayan nöronların varlığı gösterilmiştir. ANP'nin sadece hormonal etkiyle değil, fakat nöromediyatör etkisiyle de AVP salgılanmasını etkilemesi mümkündür. Hipotalamik aksonların arka hipofizdeki uçlarında AVP ile birlikte opioid peptidler (dinorfin ve lö-enkefalin gibi) depo edilmiştir; AVP, bu iki peptid ile birlikte salıverilir. Opioid peptidler negatif feedback niteliğinde bir etki ile akson ucundan AVP salgılanmasını inhibe ederler; ayrıca nörohipofizdeki akson uçlarından AVP salgılanmasını artıran noradrenerjik uçları inhibe ederek de AVP salgılanmasını azaltırlar. Buna karşılık, SON ve PVN'deki endokrin nöronlarla sinaps yapan opiyaterjik bir yolak, bu nöronları stimüle ederek vazopresin salgılanmasını artırıcı yönde etkinlik gösterir. Sözkonusu AVP üreten nöronlar: i) baroreseptör refleksle nucleus tractus solitarii'ye gelen stimulusları aktaran noradrenerjik bir yolakla ve ii) OVLT ve SFO'daki osmoreseptörlerle ilişkili nöronlardan kaynaklanan kolinerjik (nikotinik) bir yolak ile sinaps yaparlar. Noradrenerjik aksonlar a1 reseptörler aracılığı ile AVP sentez ve salgılanmasını artırırlar. Prostaglandinlerin, osmoreseptör stimülasyonuna bağlı AVP salıverilmesini inhibe ettikleri



Şekil 84.2 Arka hipofiz hormonlarının kimyasal yapıları.

bulunmuştur. Arteriyel kandaki CO_2 basıncının artması (hiperkapni) veya O_2 basıncının azalması (hipoksi) sonucu kemoreseptörlerin stimulasyonu AVP salgılanmasında refleks bir artma yapar. Ağrı, stres ve vücut temperatürünün artması da vazopresin salgılanmasını stimüle eder.

Vazopresin salgılanmasına çoğu kez oksitosinin salgılanması da eşlik eder. Bunun tersi de doğrudur; şöyle ki doğum eylemi, emzirme ve koitus gibi oksitosin salgılanmasına neden olan fizyolojik durumlar vazopresin salgılanmasını da artırırlar. Anjiotensin farmakolojik (suprafizyolojik) dozlarda vazopresin salgılanmasını stimüle eder.

Farmakokinetik Özellikleri: AVP, mide-barsak kanalında hidroliz edildiğinden ağız yolundan verilmez, Doku içindeki injeksiyon yerinden ve burun mukozasından hızlı bir şekilde absorbe edilir. İntramüsküler, ciltaltı veya intravenöz injeksiyon şeklinde verilebilir. Toz veya solüsyon halinde burun mukozasına uygulanabilir; solüsyonunun veya tozun uygulanması sprey şeklinde burun boşluğuna püskürtmek suretiyle yapılır. Endojen olarak salgılanan veya dışardan uygulanan AVP'nin plazmadaki yarılanma ömrü 15 dakika kadardır. Karaciğerden ve böbreklerden geçerken hızlı bir şekilde enzimatik inaktivasyona uğrar. Gebelerde plazmada oluşan bir peptidaz nedeniyle AVP ve oksitosin'in hidrolizi hızlanır.

Vazopresin reseptörleri: Vazopresinin hedef hücrelerde en az iki tür reseptörünün bulunduğu gösterilmiştir. Bunlardan **V_1 reseptörler düz kas ve karaciğer hücreleri**nin hücre membranında bulunur; düz kasların kasılması (vazokonstriksiyon gibi) ve karaciğer hücrelerinde vazopresinin yaptığı glikojenoliz bu reseptörler aracılığı ile olur. Bu reseptörler, fosfoinozitid hidrolizini artırarak hücreyi inozitol trifosfat ve diasilgliserol aracılığı ile etkilerler. Vazopresin'in ön hipofizdeki etkilerinde rol oynayan reseptörler V_1 tipine benzemekle beraber bunlar **(V_{1B})**, beyindeki ve periferdeki V_1'lerden **(V_{1A})** farklıdırlar. V_1 reseptörlerin V_{1A} ve V_{1B} alt-tipleri belirli vazopresin analoğu peptidler tarafından selektif olarak antagonize edilirler. **V_2 reseptörler, böbrek distal tubulus ve toplayıcı kanal hücreleri**nin membranında bulunurlar ve antidiüretik etkiden sorumludurlar. Bu tür reseptörler adenilil siklaz -sAMP sistemini aktive ederek hücreyi etkilerler, sonuçta sitoplazma içindeki su kanalı (akuaporin-2) molekülü içeren vezikülleri dağıtarak akuaporin moleküllerinin apikal membrana translokasyonunu ve fonksiyonel duruma gelmesini sağlarlar. Bu olaya fosfokinaz A'nın fosforile ettiği özgül proteinler aracılık eder. **Desmopresin** (DNAVP) V_2 reseptörleri görece selektif bir şekilde etkileyen bir agonisttir. V_2 reseptörlerin bulunduğu diğer bir yer **damar endoteli**dir; bu reseptörlerin aktivasyonu endotelden nitrik oksid salgılanmasını artırarak vazodilatasyona yol açar. İnsanda intraarteriyel verilen desmopresin vazodilatasyon yapar; i.a. verilen vazopresin ise bifazik etki yapar. V_2 reseptörler üzerinde selektif antagonistik etkinlik gösteren vazopresin analogları da sentez edilmiştir. Vazopresin uterustaki oksitosin reseptörlerini de aktive eder.

Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

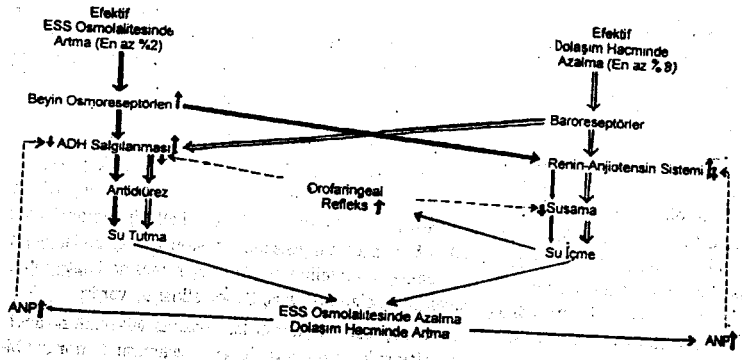
Vazopresin, vücut sıvılarındaki fizyolojik konsantrasyonlarında böbrekleri etkileyerek antidiürez yapar. Fazla miktarda salgılandığında veya ilaç olarak dışardan yeterli dozda verildiğinde ayrıca damar ve diğer yapıların düz kaslarını etkiler.

Osmotik homeostaz ve yazopresin'in fonksiyonel önemi: Vücut sıvısının osmolalitesinin belirli bir değer aralığında sürdürülmesi ve ani değişmelerinin önlenmesi yaşamsal önem gösterir. Osmolalitedeki ani değişmeler önlenemezse, beyin hacmindeki değişmeler ölüme götürebilir. Şöyle ki; akut hipertonik durum gelişmesi, beyin büzülmesine ve akut hipotonik durum beyinin şişmesine neden olur. Vücut sıvısı osmolalitesinin sabit tutulması, sadece beyindeki ve omurilikteki nöronlarda değil, vücuttaki diğer organların hücrelerinde de hücre hacminin düzenlenmesi ve sabit tutulması için önemlidir. Vücut sıvılarında osmolaliteyi belirleyen **iki önemli parametre** Na^+ ve su içeriğidir. Bu iki parametreyi birlikte temsil eden vücut sıvısındaki **Na^+ konsantrasyonu,** osmolaliteyi yansıtan en önemli göstergedir. Su alımı (su replesyonu) ile su kaybı arasındaki denge, osmolalitenin ve hücre haciminin homeostazının temelini teşkil eder. Bu dengenin sürdürülmesinde vazopresin salgılanmasının ve renin-anjiotensin sisteminin etkinliğinin yeri ve rolü Şekil 84.3'te şematik olarak gösterilmiştir. Renin-anjiotensin sistemi tuz dengesi bakımında da öneme sahiptir. Her iki sistemin de ortak hedef organı, en geniş kapasiteli su ve tuz itrah organı olan böbreklerdir.

Böbrekler üzerindeki etkisi: AVP insanda böbreklerdeki toplayıcı kanal hücrelerinin suya karşı permeabilitesini artırarak bu segmentlerden suyun reabsorpsiyonunu artırır, bunun sonucu vücutta su retansiyonuna ve idrarın konsantre edilmesine neden olur. Memeli deney hayvanlarında distal tubulusları da etkiyebilir.

AVP proksimal tubulus ve Henle kıvrımında su reabsorpsiyonunu etkilemez. Ültrafiltrat bu segmentlerden geçerken suyunun yaklaşık % 85'ini reabsorpsiyon sonucu kaybeder.

Proksimal tubulusta ve Henle kıvrımının inen (desandan) kolundan su serbest olarak, Na+ ve Cl- iyonlarını izleyerek absorbe edilir. Bu segmentlerin hücreleri suya karşı daima permeabldırlar ve AVP ile permeabilite



Şekil 84. 3. Baroreseptörler ve beyin osmoreseptörleri üzerinden oluşan osmotik homeostazın sağlanmasına katkıda bulunan faktörlerin birbirleriyle ilişkileri

artırılması söz konusu değildir. Proksimal tubulusta ve Henle kıvrımının inen kolunda lumen içindeki filtrat, çevredeki interstisyel sıvı ile izotoniktir. Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmının suya permeabilitesi ise yaklaşık olarak sıfırdır. Burada üç iyonun, $Na^+/K^+/2$ Cl^- simportu mekanizması ile (bak. 48. Konu) susuz bir biçimde reabsorpsiyonu, ültrafiltratın geri kalan ve distal tubulusa erişen % 15'lik kısmının hipotonik olmasına yol açar. AVP salgısı durduğu takdirde ültrafiltrat distal tubuluslar ve toplayıcı kanallarda suyunu kaybetmeden (distal tubuluslara ulaştığı şekilde) hipotonik olarak böbreklerden atılır.

Vazopresin etkisi altında distal tubuluslar ve toplayıcı kanallarda suyun reabsorpsiyonu için enerjiye gerek yoktur. Bu segmentler böbreğin medulla kısmı içinde yer almışlardır. Böbrek medullasında, söz konusu segmentleri saran interstisyel sıvı hipertoniktir; hipertonik papillaya yaklaştıkça artar. Papilla dokusunun osmolalitesi 1400 miliosmol/L ve hatta daha yüksek değerlere erişir. Lumen içindeki sıvı ile çevresindeki interstisyel sıvı arasındaki osmotik basınç gradiyenti suyun reabsorpsiyonunu sağlayan motorik gücü sağlar. Ortamda ADH olmadığı takdirde su reabsorpsiyonu için elverişli gradiyente rağmen toplayıcı kanal hücreleri suya permeabilite göstermediklerinden su kanal lumeninden interstisyel aralığa geçemez.

Böbreğin medulla ve papillalarında interstisyel sıvının hiperosmotik olmasının nedeni bu bölgede etkinlik gösteren **"countercurrent multiplier" mekanizması**dır. Bu mekanizmanın esasını, Henle kıvrımının birbiri ile yakın temas halinde bulunan inen ve çıkan kollarında ters yönde ilerleyen ültrafiltratın içindeki sodyum ve klorürün, bir koldan diğerine (çıkandan inene) aktif transportla ve interstisyel sıvı içinden transfer edilmesi oluşturur. Çıkan koldaki susuz tuz reabsorpsiyonu bu transfere olanak sağlar. Dehidratasyon halinde olduğu gibi nefron içinden geçen sıvı akımının yavaşlaması, transferin verimini artırır ve medullanın hiperosmolalitesini yükseltir. Diürez ve özellikle osmotik diüretiklerle yapılan diürez ise, transferin verimini düşürür ve medullanın hiperosmolalitesinde azalma yapar. Bu son durumda AVP'nin etkinliği de azalır.

AVP, toplayıcı kanalların böbrek papillalarından geçen son kısmında, su yanında **üreye karşı** da permeabiliteyi artırır. Bu olay AVP'nin sözkonusu hücrelerde üre transportör moleküllerini aktive etmesine bağlıdır. Bu etkinin papillalarda interstisyel sıvının hiperosmotik olmasına katkısı vardır. Hipertonisitede NaCl ve üre nin katkısının birbirine yaklaşık olarak eşit olduğu kestirilmiştir. Bitkisel diyetle beslenenlerde olduğu gibi üre oluşmasının ve itrahının azalması AVP'nin idrarı konsantre etme yeteneğini azaltır.

AVP'nin böbrekteki hedef hücrelerin apikal (luminal) membranında **su kanalı proteini sayısını artırmak** suretiyle suya permeabiliteyi artırdığını gösteren deneysel kanıtlar vardır. **Akuaporin-2** adıverilen bu su kanalı proteinleri, AVP ortamda yeterli miktarda yoksa hücre sitoplazması içindeki klatrinle kaplanmış veziküllerde (endozomlarda) depolanmışlardır. AVP, su kanallarının endozom kompartmanından **apikal membrana translokasyonu**nu sağlayarak suya permeabiliteyi artırır. Bu varsayıma göre su permeabilitesini sağlayan kanal molekülleri membranla endozomlar arasında mekik dokur (recycling). Nefrojenik diabetes olgularında akuaporin-2 geninin mutasyonu sonucu bu proteinin yetersiz sentezi bazı olgularda saptanmıştır. AVP böbrekteki hedef hücrelerde, membran üzerindeki kendine özgü V_2 reseptörleri etkilemek suretiyle G_S türü G proteini aracılığı ile adenilil siklaz enzimini stimüle eder. Enzimin stimülasyonu hücre içinde **siklik AMP** oluşumunu artırır. Dışardan siklik AMP veya analoglarının (dibutiril siklik AMP gibi) verilmesinin antidiüretik etki yaptığı gösterilmiştir. AVP ve dışardan verilen siklik AMP tubulus hücresinin **bazolateral yüzünde etki gösterir;** apikal (lumene bakan)

yüzüne lokal uygulandığında etkisizdir. Bu gözleme dayanarak AVP reseptörlerinin bazolateral membranda olduğu ileri sürülmüştür. AVP etkisi altında hücre sitoplazmasında düzeyi yükselen sAMP, apikal membranda su kanalı moleküllerinin sayısını, muhtemelen bir dizi fosforilasyon olayını tetikleyerek artırır.

AVP'nin toplayıcı kanallardan su reabsorpsiyonunu artırıcı indirekt bir etkisinin de olduğu son yıllarda deney hayvanlarında gösterilmiştir. Şöyle ki ADH, renal medullanın hipertonikliğinin oluşmasında kritik bir önemi olan Henle kıvrımı çıkan kolunun kalın kısmındaki elektrolit reabsorpsiyonunu stimüle eder. Bunu, adıgeçen nefron kısmında tubulus hücrelerinin apikal membranındaki Na^+, K^+, $2Cl^-$ -kotransport birimlerinin ve K^+ konduktans birimlerinin (bak. 48. Konu) sayısını artırarak ve bazolateral membrandaki Cl^- konduktansını artırarak yapar. Henle kıvrımının belirtilen segmenti üzerindeki etki ile renal medulladaki hiperosmolalitenin artırılması; ADH'nin toplayıcı kanallardaki suya permeabiliteyi artırıcı ana etkisine bağlı olan su reabsorpsiyonunu potansiyalize eder.

AVP'nin böbrek üzerinde ikincil önemde olan etkileri de vardır; bunlar V_1 reseptörler aracılığı ile olurlar ve nisbeten yüksek dozdaki AVP ile aşağıdaki şekilde meydana gelirler: (i) AVP, glomerüllerde efferent arteriyolleri ve mezanjiyal hücreleri etkileyerek glomerüler filtrasyon hızını değiştirir. (ii) Vasa recta adı verilen damarları büzerek medullanın kan akımını azaltır ve iii) Medulladaki interstisyel hücrelerde prostaglandin sentezini artırır ve prostaglandinler AVP'nin toplayıcı kanallardaki primer etkisini baskı altında tutarlar.

Damarlar üzerine etkisi: Vazopresin damar düz kaslarının V1 reseptörlerini aktive ederek damarları büzer; büzülmede anjiotensin, noradrenalin ve adrenaline duyarlığın artırılmasının da katkısı vardır. AVP, yüksek dozda verildiğinde kan basıncında yükselme yapar; bunun nedeni damarlarda yaygın vazokonstriksiyon yapmasıdır. Vazokonstriksiyon cilt ve çizgili kas damar yatağında daha belirgindir. Bütün damar segmentlerinin (arter, arteriyol, venül, ven) düz kaslarını büzer. Damarlar üzerindeki etkisi, antidiüretik etki yapması için vücut sıvılarında bulunması gereken **minimum konsantrasyon düzeyinin üstündeki konsantrasyonlarda** belirginleşir. Ancak yakın zamana kadar geçerli olan inanışın aksine vazopresinin, bazı durumlarda plazmada **fizyolojik olarak oluşan** nisbeten yüksek konsantrasyon düzeyinde belirgin vazokonstriktör etki oluşturduğu kanıtlanmıştır. Çeşitli incelemeler vazopresinin belirli bazı durumlarda dolaşımın kısa süreli homeostazına katkıda bulunduğunu göstermiştir (bak. s. 38. Konu); kan basıncının düzenlenmesi ile ilgili **homeostatik bir hormon** olarak kabul edilmektedir. Ufak dozlarda verilen veya fizyolojik düzeyde salıverilen vazopresin'in yaptığı kan basıncı yükselmesi, meydana getirdiği vazokonstriksiyondan beklenene göre fazla olmaz; bunun nedeni vazopresin'in baroreseptör refleks mekanizmayı potansiyalize etmesi ve onun kan basıncı değişikliğini tamponlayıcı etkinliğini artırmasıdır. Önceden atropin verilmesi köpekte refleks kalp inhibisyonunu ve debi azalmasını önleyerek vazopresin'in kan basıncını yükseltici etkisini potansiyalize eder. Vazopresinin eğemen vazokonstriktör etkisi yanında, damar endotelinden NO salıverilmesine bağlı potansiyel (maskelenmiş) vazodilatör etkisi de vardır.

Vazopresin'in yaptığı kan basıncı yükselmesi, anestezi altındaki hasta veya deney hayvanlarında normal bilinçli deneklerde olduğundan daha fazla olur. Anestezisiz durumda baroreseptör refleks mekanizmalar kan basıncı yükselmesini daha etkin bir şekilde tamponlarlar. Koroner damarların büzülmesi myokardda iskemiye neden olur ve EKG'de buna bağlı değişiklikler ortaya çıkar. Bu nedenle akut myokard infarktusu yapabildiği ve ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Koroner kalp hastalığı olan hastalar AVP'nin vazokonstriktör etkisine özellikle duyarlıdırlar; bunlarda AVP antidiüretik etki için yeterli ufak dozda kullanıldığında bile angina nöbetleri ortaya çıkabilir.

AVP verilmesi **splanknik bölgeden geçen kan akımını azaltır.** Buna bağlı olarak portal kan basıncını düşürebilir. Karaciğerden geçen portal kan akımını azaltır. Bu etkisi, sirozlularda özofagus varislerinden olan kanamaların tedavisi için ADH kullanılmasının nedenini oluşturur.

Vazopresin'in sıçanlarda beyin ventrikülleri içine ufak dozda injeksiyonu, sempatik sistemle ilgili merkezlerin stimülasyonuna bağlı olarak kan basıncını yükseltir. Buna dayanarak vazopresinin kardiyovasküler sistemin santral kontrolunda da rol oynadığı ileri sürülmüştür. Locus coeruleus ve nucleus tractus solitarii gibi medüller merkezlerde hipotalamustan gelen vazopresinerjik sinir liflerinin ve vazopresin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir.

Diğer düz kaslı yapılar: Barsakların (özellikle kalın barsakların) peristaltik hareketlerini yüksek dozda verildiğinde hızlandırır ve güçlendirir. Barsak tonusunu artırır; fakat bu etkisi motilite üzerindeki etkisi kadar belirgin değildir. Yüksek dozda verilen ADH uterusun kasılmasına neden olur. Oksitosik etkisi oksitosininki kadar güçlü değildir. Uterus düz kası oksitosinin etkisine gebelik sırasında ve özellikle gebeliğin sonunda duyarlı olduğu halde, vazopresinin etkisine her zaman duyarlıdır. Hatta gebe olmayan uterusun ADH'ye gebe uterustan daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Vazopresin, adı geçen düz kaslı yapılar üzerindeki kasıcı etkilerini V1 reseptörler aracılığı ile yapar.

Kalp: Kalp üzerinde direkt etkisi yoktur. Kan basıncının yükselmesi ve myokard iskemisi nedeniyle kalp debisini azaltır. Refleks bradikardiye neden olur.

Ön hipofize etkisi: Vazopresinerjik nöronlar hipotalamusun median eminens'indeki portal kapiler pleksuslarının yanında sonlanırlar ve bunların akson ucundan salıverilen vazopresin hipotalamohipofizeal portal damar sistemi ile ön hipofize taşınır. Orada kortikotrof hücrelerin CRH'ye duyarlığını artırır ve böylece, stres durumunda olduğu gibi, **ACTH salgılanmasını potansiyalize eder.** Vazopresin'in bu etkisine aracılık eden reseptörler, böbrek, damarlar ve beyindeki vazopresin reseptörlerinden farklıdır; bunların V1B alt-tipi reseptörler olduğu ve ön hipofiz dışında, başka bir yerde bulunmadıkları saptanmıştır. Vazopresin, ayrıca **büyüme hormonu salgılanmasını da artırır.** Hipofizin bu hormonları salgılama kapasitesini ölçmek için **test ilacı** olarak kullanılabilir.

Pıhtılaşma: Vazopresin ve türevleri plazmada faktör VIII düzeyini artırırlar. Desmopresin bu faktörün eksikliğine bağlı pıhtılaşma bozukluklarında kullanılır (bak. 46. Konu). Öte yandan vazopresin, **doku plazminojen aktivatörlerinin** dokulardan kana salıverilmesine neden olur; **uzun süre uygulandığında kanın fibrinolitik etkinliğini (plazmin düzeyini) artırır** ve pıhtı oluşmasını bozabilir.

Bellek: Koşullandırılmış deney hayvanlarında vazopresinin sakınma reaksiyonunun sönmesini (yitirilmesini) geciktirdiği saptanmıştır. Buna ve benzer bulgulara dayanarak vazopresinin beyinde bellekle ilgili yapıların modülasyonunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Korsakoff sendromunda vazopresin tedavisinin bellek bozukluğunu düzelttiği bildirilmiştir. Bellek üzerindeki etkisinin esas itibariyle, algılanan izlenimlerin konsolidasyonunun artırılması şeklinde olduğu gösterilmiştir.

Vazopresin Preparatları

Vazopresin: Sentez suretiyle veya kasaplık hayvanların hipofizlerinden ekstraksiyon suretiyle elde edilir. Doğal kaynaktan elde edilenin içinde sığır vazopresini yanında domuz vazopresini de bulunduğundan 8-arginin vazopresin ile birlikte 8-lizin vazopresin de içerir. 20 ünite vazopresin içeren 1 ml'lik ampuller halinde bulunur. Ciltaltına veya kas içine injekte edilir. Ampul içindeki solüsyon bir pamuk parçasına emdirilmek veya püskürtülmek suretiyle burun mukozasından da uygulanabilir. Bu yollardan uygulanan vazopresinin antidiüretik etkisi ancak 1-2 saata kadar sürer. Bu nedenle injeksiyonluk solüsyonu diabetes insipidus tedavisinde tercih edilmez; fakat bu hastalığın teşhisi için test aracı olarak kullanılabilir. Tedavi amacıyla kulanılmak üzere etkisi daha uzun süren aşağıdaki türevler yapılmıştır.

Vazopresin tannat: Vazopresin'in tannik asid ile yaptığı suda çözünmeyen komplekstir. Bitkisel sıvı yağdaki steril süspansiyonu 1 ml'de 5 ünite vazopresin içeren ampuller halinde çıkarılmıştır. İntramüsküler olarak injekte edilir; injeksiyon yerinden absorpsiyonu yavaş olduğu için etkisi 48-72 saat sürer. Mutad olarak 1.5-5 ünite dozunda 2-3 günde bir injekte edilir.

Desmopresin asetat (DNAVP): Sentetik olarak yapılan bir vazopresin analoğudur. Vazopresinden farkı, 1 numaralı pozisyondaki sisteinin amino grubunun çıkarılmış olması ve 8 numaralı pozisyondaki L-arjinin yerine D-arjinin'in girmiş olmasıdır. **V_2 reseptörler** üzerindeki etkisi V_1 reseptörler üzerindenkinden daha güçlüdür; daha düşük dozda (konsantrasyonda) ortaya çıkar. **Antidiüretik etki bakımından vazopresinden daha güçlü,** vazokonstriktör etki bakımından ise daha zayıftır; başka bir deyişle **antidiüretik/vazokonstriktör etkinlik oranı** vazopresininkine göre daha elverişlidir. Etki süresi vazopresininkinden daha uzundur. İntranazal uygulamaya özgü her bir püfünde 10 µg ilaç veren ölçülü **nazal sprey** veya ml'de 100 µg ilaç içeren **nazal solüsyon** (burun damlası) ve s.k., i.m, i.v. injeksiyon için 4 µg/1 ml'lik ampul şeklinde bulunur. **Ağız yolundan** biyoyararlanımı çok düşük olmakla beraber, görece fazla miktarda verilirse yeterli ilaç barsaktan absorbe edilir; bu nedenle 200 µg'lık tablet şeklinde de çıkarılmıştır. **Diabetes insipidus** tedavisinde intranazal günde bir veya iki kez 10-20 µg uygulanır. Bu indikasyonda günde 1-4 µg injeksiyonla da uygulanabilir. Diabetes insipidusun tanı testi olarak 2 µg s.k. veya i.m. uygulanır; injeksiyondan 1 saat öncesinden 8 saat sonrasına kadar alınan sıvı hacmi 500 ml'ye kısıtlanır.

Plazmada faktör VIII ve von Willebrand faktörünün düzeyini artırdığından **hemofili ve von Willebrand hastalığının tedavisinde** kullanılır. Ayrıca trombosit bozukluğu, siroz ve üremi olgularında veya cerrahi operasyonlar sırasında meydana gelen kanamalarda kan kaybını azalttığından kullanılabilir (bak. 46. Konu). Portal hipertansiyona bağlı özofagus varislerinin kanamasını durdurmakta yararlı olabilir. Kanamalı durumlarda 0.3-0.4 µg/kg dozunda i.v. infüzyonla verilir. Duruma göre aynı dozda profilaktik olarak da kullanılabilir.

Başlıca yan tesirleri kan basıncında düşme, kalp atış hızında artma ve idrar hacminde hafif azalmadır.

Lipresin: Sentetik olarak hazırlanan 8-lizin vazopresindir. Domuz hipofizinden ekstraksiyon suretiyle de hazırlanabilir. Müstahzarı burun spreyi şeklinde çıkarılmıştır; solüsyonun mililitresinde 50 ünite lipresin bulunur. **Diabetes insipidus'ta** günde 3-4 kez 10-20 ünite (0.2-0.4 ml), burun mukozasına püskürtülmek suretiyle uygulanır.

Felipresin: 8-lizin vazopresinde 2 numaralı pozisyondaki tirozin yerine fenilalanin konulmak suretiyle elde edilen sentetik bir analogdur. Vazokonstriktör/antidiüretik etkinlik oranı vazopresine göre daha yüksektir. Bu özelliği nedeniyle **lokal vazokonstriksiyon yapmak için** kullanılır.

Terlipresin (glipresin): Vazopresin'in sentetik analogu bir ilaçtır; kimyaca triglisil-lizin vazopresi'dir. İnaktif bir prekürsör olup vücutta terminal amino asid rezidülerinin (üç glisil rezidüünün) yavaş bir şekilde kopması sonucu vazopresine dönüşür ve böylece etkinlik kazanır Dönüşümünün yavaş olması etki süresinin uzamasına neden olur. İntravenöz injeksiyondan sonra **etkisi 10 saat kadar sürer;** oysa eşit-etkin dozdaki vazopresinin etkisi sadece 20-40 dakika devam eder. Altı saatte bir injeksiyon suretiyle **özofagus varislerinin kanamasını durdurmak** için kullanılır ; halen **bu indikasyonda en etkili ilaç**tır. Vazopresinin aksine kanda fibrinolitik etkinliği artırmadığı ve pıhtı oluşumunu bozmadığı bildirilmiştir.

Arka hipofiz tozu: Kasaplık hayvanların arka hipofizinden ekstraksiyon suretiyle hazırlanmış bir tozdur. ADH ile birlikte oksitosin de içerir. Etkinliği oksitosin ünitesi olarak belirtilir; bir miligramı yaklaşık olarak 1 ünitelik etkinlik gösterir.

Bu tozdan hazırlanan ve mililitresinde 10 ünite içeren injeksiyonluk solüsyon 5-10 ünite dozunda günde iki kez i.m. veya s.k. uygulanarak diabetes insipidus tedavisinde kullanılır. Solüsyonu pamuğa emdirmek suretiyle burundan uygulamak da mümkündür. Ayrıca, tozu doğrudan doğruya buruna püskürtmeye (insüflasyona) olanak veren müstahzarları da vardır. Toz şeklinde buruna püskürtüldüğünde absorpsiyonu yavaş olduğundan etkisi uzun sürer; 6-10 saatte bir 40 mg dozunda uygulanır.

Kullanılış

Diabetes insipidus'un tedavisi: Bu hastalığın vazopresin salgılanmasının yetersizliğine bağlı mutad **santral,** diğer bir deyişle **kranyal şeklinde** yerine koyma tedavisi için vazopresin kullanılır. Nörohipofizden salgılanmanın normal olduğu, fakat böbrekteki hedef hücrelerin vazopresine cevap vermediği nefrojenik diabetes insipidus'ta veya bütün bu yapıların normal olduğu **primer polidipside** vazopresinin tedavi değeri yoktur. Nefrojenik diabetes insipidus'un tedavisinde yegane tedavi aracı tiazid türevi diüretiklerdir (bak. 48. Konu).

Santral diabetes insipidus olgularının tedavisinde kullanılan çeşitli vazopresin preparatlarının mutad dozları yukarıda belirtilmiştir. Hastaların vazopresine karşı duyarlığı belirgin derecede değişkenlik gösterdiğinden, preparatın dozunun hastaya göre individüalize edilmesi gerekir. Tedavi ömür boyu devam ettiğinden, haftada 2-3 kez injeksiyonu gereken vazopresin tannat ve intranazal uygulama suretiyle kullanılan uzun etkili desmopresin ve arka hipofiz tozu tercih edilir. Vazopresin tannat'ın etkisi kümülatif nitelikte olduğu için belirli bir dozunun etkinliği hakkında karar vermeden önce bu dozun birkaç kez verilmesi gerekir; tek dozun etkinliğine bakarak doz ayarlaması yapılmamalıdır.

Tanı amacıyla kullanılması: Polidipsi ve poliyüriden şikayet eden ve diabetes insipidus şüphe edilen hastalarda teşhis testi için **vazopresin'in injeksiyonluk solüsyonu** i.m. olarak kullanılabilir. Hormon eksikliğine bağlı santral diabetes insipidus olgularında injeksiyondan sonra 1-2 saat boyunca idrar hacminde azalma ve idrarın dansitesinde artma olur. Primer polidipsi olgularında da aynı cevap gözlemlenir. Bu iki durumun ayrılması için i.v. olarak **hipertonik sodyum klorür solüsyonu** injekte edilir. Primer polidipside nörohipofiz normal çalıştığı için hipertonik solüsyon vazopresin salgılanmasına neden olur ve idrar hacmi azalır; diabetes insipidusta ise idrar hacminde artma olur.

Böbreklerin **konsantrasyon (idrarı konsantre etme) yeteneğini ölçmek** için yapılan çeşitli fizyolojik testlerde, hastanın belirli bir süre su almaması tavsiye edilir ve test süresi uzar. Su kısıtlamasına gerek kalmadan, 5-10 ünite s.k. vazopresin injeksiyonundan sonra iki saat içinde atılan idrarın konsantrasyonuna bakarak test süresi kısaltılabilir.

İntravenöz pyelografide kontrast maddenin injeksiyonundan 15-20 dakika önce s.k. olarak vazopresin injeksiyonu ilacın idrar yollarında daha fazla konsantre olmasını ve daha iyi bir görüntü vermesini sağlar.

Lizin vazopresin veya arjinin-vazopresin, 5-10 ünite dozunda i.v. olarak verilerek, ön hipofizin **ACTH ve büyüme hormonu salgılama potansiyeli**ni değerlendirmek için kullanılabilir.

Vazokonstriktör olarak kullanılışı: Kan basıncının yükseltilmesi için kullanılması kontrindikedir; bu amaçla myokard dolaşımını bozmayan sempatomimetik ilaç türleri tercih edilir. Sirozlu hastalarda **özofagus varisleri kanadığında,** portal kan akımını düşürmek ve kanamayı azaltmak için i.v. infüzyonla veya mümkün olan durumlarda radyoskopi altında superior mezenterik arter içine infüzyonla, injeksiyonluk vazopresin solüsyonu uygulanır. İntraarteriyel uygulama vazopresinin sistemik kardiyovasküler yan tesirlerini azaltır; fakat kanamayı durdurma yönünden sistemik uygulamaya göre daha üstün bulunmamıştır. Vazopresin, karaciğer kan akımını azalttığı için karaciğer yetmezliği belirtilerini şiddetlendirebilir. Bu indikasyonda terlipresin, etkisinin daha uzun sürmesi ve fibrinolizi aktive etmediğinden pıhtılaşmayı bozmaması nedeniyle vazopresine tercih edilir. Özofagus varisi kanamalarının yaklaşık %80'inde kanamayı kontrol altına aldığı ve bir ay içindeki mortaliteyi yaklaşık % 75 oranında azalttığı bulunmuştur. **Terlipresin** bu indikasyonda 4 saatte bir 2mg injeksiyon şeklinde, kanamasız süre 24-48 saate çıkana kadar verilir.

İntravenöz infüzyon için 20-40 Ü vazopresin, 100 ml izotonik sodyum klorür solüsyonuna katılır ve en az 20 dakika boyunca infüze edilir. Bu sırada kardiyovasküler yan tesirler bakımından hasta yakından izlenmelidir.

Vazokonstriktör etkisi vazopresinden daha güçlü olan felipresin, beyin ameliyatlarında **lokal uygulanarak vazokonstriksiyonla kanamayı durdurmak** için kullanılabilir. Bu madde, **lokal anestezik solüsyonlarına** sempatomimetik ilaçlar yerine vazokonstriktör olarak katılabilir (bak. 56. Konu). Sempatomimetik içeren lokal anestezik solüsyonları trisiklik antidepresan ilaç alan hastalarda hipertansif krize neden olduğu halde, felipresin içeren solüsyonların böyle bir yan tesiri yoktur.

Barsakla ilgili kullanılışı: Diğer tedavi yöntemleri ile (barsak içeriğinin emme ile boşaltılması gibi) birlikte, barsak parezisi veya paralizisinin tedavisi için, 5-10 ünite i.m. vazopresin injeksiyonu yapılabilir. Kolesistografide pürgatif ilaçlarla barsak boşaltıldıktan sonra kalın barsakta biriken gazların çıkarılması için de vazopresin kullanılabilir.

Yan Tesirleri ve Kontrindikasyonları

Vazopresin yüksek dozda verildiğinde ciltte solukluk, bulantı, geğirme,karın ağrısı ve defekasyon duygusu uyandırma gibi yan tesirler sık görülür. Kadınlarda uterus kasılması nedeniyle pelviste ağrıya neden olabilir. Koroner damarları büzdüğünden angina pektoris ağrısı, akut myokard infarktusu veya kolaps meydana getirebilir. Hiponatremi ile birlikte su retansiyonu yapması, su zehirlenmesine yol açabilir. Arka hipofiz tozu gibi tamamiyle saflaştırılmamış preparatlarla ve saflaştırılmış fakat doğal kaynaklı olan preparatlarla daha sık olmak üzere, alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Vazopresin perparatlarının intranazal uygulanması burun mukozasında irritasyona, ülserasyona ve lokal alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Desmopresin'in vazokonstriktör ve irritan etkisinin fazla olmadığı ve burun mukozasında zararlı bir tesir yapmadığı bildirilmiştir.

Vazopresin koroner kalp hastalığı olanlarda ve azot retansiyonu bulunan kronik nefritli hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır; bunlarda diabetes insipidus varsa tedavi için tiazid türevi bir diüretik kullanılabilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda vazopresin yetmezlik belirtilerini artırabilir. Astmalı hastalarda nöbetleri sıklaştırabilir. Su retansiyonu yapması nedeniyle migrenli ve epilesili hastalarda nöbetleri sıklaştırabilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda yetmezlik belirtilerini artırabilir.

Çeşitli İlaçların Vazopresin Salgılanması ve Vazopresinin Etkinliği Üzerindeki Etkileri

Nikotin ve nikotinik etkili ilaçlar (SSS'ne nüfuz edebilen antikolinesterazlar dahil), beta-adrenerjik agonistler, estrojenler, projesteron, morfin ve diğer opioid ilaçlar, barbitüratlar, genel anestezikler ve prostaglandinler vazopresin salgılanmasını artırırlar. Alkol, fenitoin, nalokson ve alfa-adrenerjik agonistler salgılanmayı inhibe ederler.

Bazı ilaçlar vazopresinin böbrekler üzerindeki antidiüretik etkisini **potansiyalize ederler;** bunlara örnek klorpropamid, klofibrat, tiazid türevi diüretikler ve karbamazepindir.

Furosemid ve etarinik asid gibi güçlü diüretik ilaçlar ve osmotik diüretikler böbrek medullasında tubulus lumenin içi ile dışı arasındaki osmotik gradiyenti küçülterek vazopresinin **antidiüretik etkisini azaltırlar.** Bipolar depresyon tedavisi için kullanılan lityum tuzları, muhtemelen G_s düzenleyici proteini üzerindeki etkileri sonucu, toplayıcı kanal hücrelerinde AVP'ye-duyarlı adenilil siklaz'ı inhibe ederek **AVP'ye-dirençli poliüri** (iyatrojenik nefrojenik diabetes insipidus) yaparlar. Li^+'a bağlı bu reversibl bozukluk, amilorid vermek suretiyle düzeltilebilir; bu diüretik ilaç Li^+'un filtrattan toplayıcı kanal epitel hücresine girmesini engeller. Tetrasiklin türevi olan ve antibiyotik olarak artık kullanılmayan **demeklosiklin** (demetilklortetrasiklin), toplayıcı kanal hücrelerinde AVP etkisini bilinmeyen bir mekanizma ile antagonize ederek poliüri ve polidipsi yapabilir; bu ilaç **uygunsuz AVP salgılanmasına bağlı su zehirlenmesinin tedavisi için kullanılır.**

Oral yoldan kullanılabilen antidiüretik etkili ilaçlar: Hipolipidemik bir ilaç olan **klofibrat** ve antiepileptik bir ilaç olan **karbamazepin** nörohipofizden ADH salgılanmasını artırmak suretiyle antidiüretik etkinlik gösterir. Santral diabetes insipidus'lu hafif veya orta derecedeki olgularda tedavi için kullanılabilirler; günlük idrar hacmini yaklaşık % 50 oranında azaltabilirler. Nörohipofizde vazopresin deposunun ileri derecede tükendiği ağır olgularda veya ADH'ye duyarlığın azaldığı nefrojenik diabetes insipidus'lu olgularda etkisizdirler.

Klofibrat, diabetes insipidus'ta **vazopresin için en başta gelen alternatif**tir; hipoglisemi yapma tehlikesi olmadığı için ve biraz daha etkin olduğu için, aşağıda belirtilen **klorpropamid'e tercih edilir.** Klofibrat ağızdan günde 1.5-2 g dozunda kullanılır. Bu ilacın farmakolojik özelliklerine 49. Konuda değinilmiştir.

Bir oral antidiyabetik olan **klorpropamid** ve analjezik ilaçlar olan **asetaminofen ve indometasin** hiç olmazsa kısmen renal prostaglandin sentezini inhibe etmek suretiyle, toplayıcı kanal hücrelerinin vazopresine duyarlılığını artırırlar. Klorpropamid santral diabetes insipiduslu hafif ve orta derecedeki olgularda idrar hacmini azaltır. Günde ağızdan 250-500 mg dozunda verilir; etkinliği fazla olmadığından diğer bir oral antidiüretik ilaçla birlikte verilmelidir. En önemli yan tesiri hipoglisemi yapabilmesidir; diğer yan tesirlerine 81. Konuda değinilmiştir. Nefrojenik diabetes insipidus'ta etkisizdir.

Tiazid türevi diüretikler, 48. Konuda açıklanan mekanizma ile diabetes insipidus olgularında antidiüretik etkinlik gösterirler. Hastalığın nefrojenik şeklinin **tek ilacı**dırlar; santral şeklinde etkinlikleri düşüktür ve genellikle klorpropamid ile

birlikte kullanılırlar. Son ilacın hipoglisemi yapabilmesi nedeniyle dozu artırılamadığından, birlikte tiazid verilerek etkinliği artırılır. Tiazidler söz konusu indikasyonlarda, diüretik ilaç olarak tavsiye edilen dozlarda kullanılırlar. Dozları ve yan tesirleri 50. Konuda belirtilmiştir.

Vazopresinin uygunsuz salgılanması: Osmotik nitelikte olmayan uyarılar tarafından AVP salgılanmasının artırılması ve böylece AVP salgılanmasının osmotik kontrolden kurtulması sonucu devamlı hormon salgılanması, **hipotonik hiponatremi** (serum sodyum konsantrasyonu 120 mEq/L'nin altında) oluşturur. Normal durumda plazmanın hipotonik hale gelmesi AVP salgılanmasını durdurduğu halde söz konusu durumda bu olmaz. Su retansiyonu ve dilüsyona bağlı hiponatremi, renal sodyum itrahının devam etmesi ve idrar osmolalitesinin yüksekliği ile karakterize olan bu duruma, **uygunsuz ADH salgılanması sendromu** adı verilir. **Bazı santral sinir sistemi hastalıklarında** (menenjit ve travma gibi) ortaya çıkabileceği gibi, AVP salgısını ve etkisini artıran **ilaçlar** (örneğin klorpropamid, tolbutamid, klofibrat, nikotin, tiazid diüretikler ve spironolakton, amitriptilin, desipramin, barbitüratlar, karbamazepin, tranilsipromin), çeşitli nöroleptikler (tioridazin, flufenazin, haloperidol vb.), bazı antineoplastik ilaçlar (siklofosfamid ve vinca alkaloidleri) ile de bu sendroma benzeyen dilüsyonel hiponatremi oluşur. Akciğer ufak hücreli kanserinde ve diğer bazı maliny tümör olgularında tümör dokusundan kontrolsuz bir şekilde aberrant AVP salgılanması sonucu söz konusu sendrom oluşabilir. Ağrı, ruhsal stres ve travma gibi durumlar ve yukarıda sayılanlara ilave olarak diğer bazı hastalıklar da bu sendroma neden olabilirler. Sendrom yaşlılarda idiyopatik olarak ortaya çıkabilir. Su alımını kısıtlamaksızın normal bir kimseye aşırı dozda ve yinelenerek vazopresin injeksiyonu bu sendromu taklit eden bir klinik tablo oluşturur. Sekonder (pitüviter) adrenal korteks yetmezliği de sözkonusu sendromu taklit edebilir.

Sendromun SSS lezyonuna bağlı olduğu olgularda, hipotalamusta vazopresin sentez eden hücreler üzerindeki opioid peptiderjik sinir etkinliğini azaltan **nalokson gibi narkotik antagonisti** ilaçlarla tedavi yapılır. Bütün bu olgularda vazopresinin böbrek üzerindeki etkinliğini azaltan **demeklosiklin** uygulanarak diürez artırılabilir. Demeklosiklinin, vazopresin fonksiyonu normal kimselerde antibiyotik olarak kullanıldığında bazı olgularda geçici nefrojenik diabetes insipidus yaptığı gözlemlenmiştir. **Lityum karbonat** da uygulanabilir (bak. s. 1903).

2. OKSİTOSİN

Oksitosik ilaçlar ile ilgili 85. Konuda değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. ÖN HİPOFİZ HORMONLARI VE ANALOGLARI

1. Kortikotropin (ACTH) müstahzarları:

– Bak.: 78. Konunun sonu.

2. Gonadotropin müstahzarları:

i) İnsan menopozal gonadotropini içerenler:

– Humegon (Organon): 75 Ü FSH ve 75 Ü LH içeren 1 ml'lik liyofilize ampul. 10 Ampul/kutu.

– Pergonal-500 Ampul (Serono): 75 Ü FSH ve 75 Ü LH içeren 1 ml'lik liyofilize ampul. 1 ve 10 Ampul/kutu.

ii) İnsan koryonik gonadotropini (hCG) içerenler:

– Pregnyl (Organon): 500 Ü ve 15000 Ü hCG içeren 1 ml'lik liyofilize ampuller. 3 Ampul/kutu (ikisi de).

– Profasi HP ampul 2000 ve 5000 (Serono): 2000 Ü ve 5000 Ü hCG/1 ml'lik ampuller. 2 Ampul/kutu (ikisi de).

iii) Gebe kısrak serumu gonadotropini içerenler:

– Gestyl (Organon): 400 Ü ve 1000 Ü serum gonadotropini içeren 1 ml'lik liyofilize ampuller. 3 Ampul/kutu (ikisi de).

iv) Ürofolitrofin (insan FSH) müstahzarları:

– Metrodin (Serono): 75 Ü FSH içeren ampul. 1 Ampul (+ çözücü ampul)/kutu.

– Metrodin HP (Serono): 75 Ü ve 150 Ü'lük ampul. 1 Ampul (+ çözücü ampul)/kutu (ikisi de).

– Follegon (Organon): 75 Ü'lük ampul. 1 Ampul (+ çözücü ampul)/ kutu.

3. Somatropin (biyosentetik insan büyüme hormonu) müstahzarları:

– Genotropin Flakon (Pharmacia): 12 İÜ'lük viyal + 3 ml çözücü. 1 Viyal/kutu.

– Genotropin Kartuş (Pharmacia): 16 İÜ/1 ml'lik iki bölümlü kartuş. 1 Kartuş/kutu ve 5 Kartuş/kutu.

– Humatrope Flakon (Lilly): Kuru madde halinde 4 İÜ somatrem içeren viyal. + 2 ml çözücü ampul. 1 Viyal/kutu.

Benzerleri: Norditropin Flakon ve Pensetler (Novo Nordisk) ve Saizen Flakon (Serono).

4. Sermorelin (somatorelin, GHRH) müstahzarları:

– Geref (Serono, Almanya): 50 µg sermorelin (GHRH) eşdeğeri sermorelin asetat içeren ampul. 1 Ampul/kutu.

5. Prolaktin müstahzarları:

– Prolactin Ferring (Ferring, Almanya): 1000 Ü hormon içeren 5 ml'lik liyofilize viyal. 1 Viyal/kutu.

6. Tirotropin (TSH) müstahzarları:

– Bak.: 83. Konunun sonu (s.2517)

II. HİPOTALAMİK HORMONLAR VE ANALOGLARI

1. GnRH (gonadorelin) müstahzarları:

– Relisorm-L (Serono): 100 µg gonadorelin içeren 1 ml'lik liyofize ampuller. 1 Ampul/kutu.

2. GnRH analoglarının müstahzarları:

i) Buserelin analoglarının müstahzarları:

– Suprefact pro-injectione (Aventis): Toplam 1 mg buserelin eşdeğeri b.a. içeren 5.5 ml'lik viyal. 2 viyal/kutu (21 dozluktur, günde üç kez 0.5 ml. sk. injekte edilir).

– Suprefact Nazal Solüsyonu (Aventis): 10 mg buserelin eşdeğeri b.a. içeren ve bir püskürtüşte 100 µg ilaç veren nazal sprey solüsyonu. 10 ml/şise+dozaj pompası (günde 3 kez her bir burun deliğine püskürtülür).

– Suprecur Burun Spreyi (Aventis): Toplam 15 mg buserelin eşdeğeri b.a. içeren bir püskürtüşte 150 µg buserelin veren nazal sprey solüsyonu. 10ml/şişe.

ii) Triptorelin asetat müstahzarları:

– Decapeptyl CR (Ferring/Er-Kim): Mikrokapsüllenmiş 3.75 mg kuru ilaç içeren ampul+ 2 ml'lik süspansiyon sıvısı ampulu (28 günde bir i.m. injeksiyon yapılır). 1 Takım/kutu (ithal).

iii) Löprorelin asetat müstahzarları:

– Lucrin Depot (Abbott): 3.75 mg'lik tek dozlu viyal. 1 Viyal/kutu (ayda bir i.m. veya s.k. injekte edilir).

iv) Goserelin asetat müstahzarları:

– Zoladex (A. İbrahim): Ampul içinde 3.6mg goserelin eşdeğer ilaç içeren depo süspansiyon. 1 Ampul/kutu (4 haftada bir cilt altına injekte edilir).

3. GnRH reseptör antagonisti müstahzarları:

a) Setroreliks müstahzarları:

– Cetrotide 0.25 mg ve 3 mg flakon (Serono): 0.25 mg ve 3 mg ilaç içeren viyaller. 1 ve 7 Viyal/kutu.

4. Somatostatin-14 asetat müstahzarları:

– Stilamin Ampul 250 µg ve 3 mg (Serono): 250 µg'lık ve 3 mg'lık ampuller (+ çözücü). 5 Ampul/kutu (250 µg'lık) ve 1 veya 5 ampul/kutu (3 mg'lık).

– Somatostatin-UCB Flakon 250 mcg ve 3 mg (UCB): 250 µg ve 3 mg ilaç içeren flakonlar. 1 Flakon/kutu.

5. Oktreotid asetat müstahzarları:

– Sandostatin Ampul 0.05 mg ve 0.1 mg (Novartis): 50 µg/1 ml'lik ve 100 µg/1 ml'lik ampuller. 5 Ampul/kutu (ikisi de) (buz dolabında saklanır).

6. Sermorelin müstahzarları:

– Geref (Sereno): 50 µg'lık ampul. 1 Ampul/kutu.

III. ARKA HİPOFİZ HORMONLARI

1. Desmopresin diasetat müstahzarları:

– Minirin Ampul (Er-Kim): 4 µg/1 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.

– Minirin Nazal Sprey (Er-Kim): Bir püskürtüşte 10 µg ilaç veren nazal sprey. 5 ml/tüp.

– Minirin İntranazal Sol. (Er-Kim): 0.1 ml'de 10 µg ilaç içeren nazal solusyon. 2.5 ml/şişe (+ damlalık) (25 dozluk).

2. Lipresin müstahzarları:

– Vasopressin- Sandoz (Novartis, Almanya): 250 Ü/5 ml nazal sprey şeklinde uygulamaya özgü solüsyon. 10 Şişe/kutu

3. Terlipresin asetat müstahzarları:

– Glycylpressin 1 mg (Er-Kim): 1 mg kuru toz şeklinde ilaç içeren viyal+5 ml çözücü . 1 Takım/kutu ve 5 takım/kutu.

4. Vazopresin müstahzarları:

– Pitressin (Parke-Davis, Almanya): 20 Ü/1 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.

5. Vazopressin tannat müstahzarları

– Pitressin-Tannat (Parke-Davis, Almanya): 5 Ü/1 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu

IV. DİĞER İLAÇLAR

1. Bromokriptin mezilat müstahzarları:

– Parlodel (Novartis): 2.5 mg'lık tablet, 30 Tablet/kutu.

– Parlodel- SRO Kapsül 2.5 mg ve 5 mg (Novartis): Sırasıyla 2.5 mg ve 5 mg ilaç içeren yavaş salıveren kapsüller. 10 Kapsül/kutu (2.5 mg'lık) ve 30 kapsül/kutu (5 mg'lık)

2. Lizurid hidrojenmaleat müstahzarları:

– Dopergin (Schering): 0.2 mg'lık tablet. 30 tablet/kutu.

3. Danazol müstahzarları:

– Bak.81. Konu.

IX. BÖLÜM

OKSİTOSİK İLAÇLAR

85. KONU OKSİTOSİK İLAÇLAR, 1386
I. OKSİTOSİN, 1386
II. ERGOT ALKALOİDLERİ, 1390
III. PROSTAGLANDİNLER, 1391
IV, HİPERTONİK SOLÜSYONLAR, 1392

85. Konu
OKSİTOSİK İLAÇLAR

Giriş • Uterus düz kasının fizyolojik ve farmakolojik genel özellikleri • I. Oksitosin • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • II. Oksitoksin Preparatları • Kullanılışı • II. Ergot Alkaloidleri • Uterus Üzerine Etkileri • Farmakokinetik Özellikleri • Kullanılış • III. Prostaglandinler • Oksitosin ile karşılaştırma • Preparatları • Kullanılışı • IV. Hipertonik Solüsyonlar • Müstahzar Örnekleri •

Uterus düz kasını (myometriyumu) stimüle ederek uterusun motilitesini artıran ilaçlara oksitosik ilaçlar adı verilir. Bunlar genellikle : (i) doğum eylemini başlatmak **(indüksiyon)** için, (ii) doğumdan sonra uterusun büzülmesini ve **plasentanın atılmasını hızlandırmak, postpartum kanamayı önlemek veya kontrol altına almak** için ve (iii) bazı durumlarda **tıbbi aborsiyon yapmak** için kullanılırlar. Uterus kontraksiyonları zayıflamışsa onları güçlendirmek için bazen doğum sırasında da kullanılırlar. Oksitosik olarak oksitosin, ergonovin, metilergonovin, bazı prostaglandinler (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, 15-metil-$PGF_{2\alpha}$, gemeprost gibi) ve hipertonik solüsyonlar kullanılır.

Uterus düz kasının fizyolojik ve farmakolojik genel özellikleri : Uterus düz kası tek üniteli tiptedir; eksitasyon dalgası, hücreden hücreye aralarındaki düşük rezistanslı sıkı kavşak ("tight junction") adlı temas noktalarından geçmek suretiyle yayılır. Hücrenin depolarizasyonu kontraksiyona neden olur; depolarizasyondan Ca^{2+}'a ve Na^{+}'a karşı permeabilite artması sorumludur. Eksitasyon-kontraksiyon kenetini Ca^{++} sağlar. Uterus düz kası spontan olarak impuls üretme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle, denerve edildiğinde spontan motilitesinde belirgin bir azalma olmaz ve in vitro olarak vücut dışında yaşatılan uterus veya uterus parçası spontan hareket gösterir.

Uterus kası zayıf bir sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir; bazı türlerde innervasyon yoktur. Bu innervasyonun uterus düz kaslarının çalışması yönünden fazla bir öneminin olmadığı sanılmaktadır. Sempatolitik veya parasempatolitik ilaçlar uterusun motorik fonksiyonunda önemli bir etki oluşturmazlar. Uterus düz kasında α-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu kasılmaya, β_2-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ise gevşemeye ve motilitede azalmaya neden olur. Uterus düz kasının sempatomimetik etkenlere verdiği cevabın niteliği memeli hayvanın türüne, insanda menstrüel siklusun dönemine, gebeliğin bulunup bulunmamasına ve gebeliğin dönemine bağlıdır.

Uterus düz kasının duyarlığı hormonlar tarafından düzenlenir. Prepubertal dönemde ve menopozdan sonra myometriyum inaktif durumdadır, pubertede motilite artar. Uterus motilitesinin düzenlenmesinden esas olarak estrojenler sorumludurlar; bunlar uterus düz kasının stimüle edici etkenlere karşı duyarlığını artırırlar. İnsanda menstrüel siklusun estrojenlerin egemen durumda olduğu ilk iki haftasında, spontan motilite artar. Luteal dönemde motilite azalmıştır; bundan projesteronun sorumlu olması muhtemeldir.

Estrojenler uterus düz kas hücresinin transmembran potansiyelini azaltırlar ve depolarizasyonunu fasilite ederler.Projesteron ise bu hücrede hiperpolarizasyon yapar ve depolarizasyonu güçleştirir.

Hücrenin kimyasal uyaranlara karşı duyarlığı, ortamdaki estrojen/projesteron konsantrasyon oranına bağımlıdır.

I. OKSİTOSİN

Arka hipofizde, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerindeki magnaselüler nöronların aksonlarının ucundan salgılanır.Yapıca vazopresine benzer; onun gibi siklik bir nonapeptiddir. 1 ve 6 numaralı pozisyonlardaki sistein rezidüleri arasında disülfür köprüsüne sahiptir ve molekülü bir halka kısmı ile ona bağlı bir kuyruk kısmından oluşur. Vazopresine göre oldukça zayıf antidiüretik etki gösterir.

Oksitosin'in arka hipofizde depolanması ve oradan salgılanma mekanizması vazopresininkine benzer.Oksitosin **salgılanmasına yol açan etkenler**den biri, uterus ve vajinanın genişlemesi ve mekanik olarak uyarılmasıdır; meme areolasındaki dokunma reseptörlerinin uyarılması da oksitosin salgısını artırır. Oralardaki aferent sinirlerin ucundan kalkan impulslar reflekslerle olarak, hipotalamustaki oksitosin salıverilmesi ile ilgili nöronları uyarırlar. Koitus sırasında vajinanın uyarılması nedeniyle oksitosin salgılanması artar. Bu uyarıların hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik nukleuslarındaki, oksitosin salgılayan nöronların somalarını etkilemesine beyindeki kolinerjik veya dopaminerjik yolaklar aracılık eder. Hemoraji ve psikojenik stres (korku ve endişe gibi) de oksitosin salgılanmasınıartırır. Nörohipofizden oksitosin salıverilmesini etkileyen fizyolojik ve farmakolojik etkenler Tablo 85.1'de gösterilmiştir.

Oksitosin salgılayan sinir uçlarında bu peptid nörofizin 1 ile bağlanmış olarak bulunur(bak. s. 1369). Bu uçlarda oksitosin ile birlikte met-enkefalin de depolanır ve iki peptid birlikte salıverilirler. Met-enkefalin sinir ucundan oksitosin salgılanmasını inhibe eder (negatif feedback inhibisyon). Morfin ve benzeri opioid ilaçlar da salgılanmayı inhibe ederler. Çok şiddetli ağrı, vücut temperatürünün artması ve fazla gürültü muhtemelen beyindeki opiaterjik nöron sistemi aracılığı ile oksitosin salgılanmasını azaltır.

Normal olarak oksitosin plazmada ancak saptanabilir düzeydedir(1-10 pg/ml);ovülasyon, doğum eylemi, laktasyon ve erkek ve kadınlarda bazı stres durumlarında plazmadaki miktarı artar. **Gebelik sırasında**, plazmadaki oksitosin konsantrasyonu giderek artar; gebelikten önce ise plazmada devamlı olarak bulunmaz. **Doğum eylemi**nin başlangıcından hemen önce ani bir yükselme olmaz; fakat eylem başladıktan sonra oksitosin salgılanması ve plazma düzeyi daha da artar; eylemin ikinci döneminde jugular venden alınan plazmadaki konsantrasyonu 0.8-0.9mÜ/ml'dir. Bu, oksitosinin plazmadaki doruk konsantrasyonunu oluşturur. Doğum eylemi sırasında oksitosin salgılanmasının refleks sonucu ikincil olarak arttığına inanılmaktadır. Ancak bu durum doğum eyleminin başlamasında oksitosin'in primer bir rolünün olmadığı şeklinde yorumlanmamalıdır. Gebelik sırasında myometriyum hücrelerinde **oksitosin reseptörü sayı**sının giderek arttığı bulunmuştur. Artma bel

TABLO 85.1

Nörohipofizden oksitosin salgılanmasını artıran ve azaltan etkenler[1]

A. Fizyolojik etkenler (hepsi de salgılanmayı artırır)	B. Kimyasal etkenler	
	a) Salgılanmayı artıranlar:	b) Salgılanmayı azaltanlar:
Doğum	Anjiotensin	Narkotik analjezikler
Meme emme	Kolesistokinin	Atriyal natriüretik hormon
Plazmanın hipertonikliği	Vazoaktif intestinal peptid	Relaksin
Bulantı	Noradrenalin	
Hacim büzülmesi		
Doyma		

1. Reeves ve Andreoli, 1992'den alınmıştır.

li bir düzeye ulaştığında, uterus kasının oksitosine duyarlığı yeterli dereceye varmış olabilir ve bu durum eylemin başlamasını sağlayabilir. Gebelik sırasında paryetal desidua'daki oksitosin reseptörleri de artar ve eylem sırasında maksimuma erişir, oksitosin desidua'da prostaglandin sentezini de artırır. Desidua'daki prostaglandinler myometriyuma nüfuz ederler; uterus tonus ve motilitesini artırarak oksitosin'in aynı yerdeki direkt etkisini pekiştirirler. Doğum eyleminin başlaması için mutlaka oksitosin bulunmasına gerek yoktur; ancak oksitosin yokluğunda doğum eylemi yavaşlamış bir şekilde gelişir.

Miyadından önce başlayan doğum eylemini durdurmak için kullanılan etil alkol (bak. s. 1832), hipofizden oksitosin salgılanmasını inhibe ederek uterus kasılmalarını durdurur. Aynı amaçla kullanılan indometasin uterusta prostaglandin sentezini inhibe ederek aynı etkiyi yapar. **Doğumdan sonra** plazmadaki oksitosin konsantrasyonu sıfıra döner. **Bebeğini emziren** annelerde meme başının emilmesi veya başka şekilde mekanik uyarılması oksitosin salgılanmasına neden olur ve plazmadaki konsantrasyonu kısa bir süre için artırır. Bunun, emziren kadınlarda sütün boşalmasını sağlama yönünden fizyolojik önemi vardır; bu esnada prolaktin salgılanması da artar. Emziren annenin acıkıp ağlayan bebeği görmesi sonucu psişik refleks ile de oksitosin salgılanması artar.

Farmakokinetik özellikleri : Oksitosin ağız yolundan alındığında barsakta kimotripsin tarafından hidrolizle inaktive edilir. Burun ve ağız mukozasından veya doku içindeki injeksiyon yerinden çabuk absorbe edilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Endojen oksitosin veya dışardan injeksiyonla verilen hormon, karaciğer ve böbreklerdeki enzimler tarafından hızlı bir şekilde inaktive edilir. Plazmada **eliminasyon yarılanma ömrü** 1-6 dakika arasındadır. Gebelik esnasında beliren ve plasenta ile uterustan salgılandığı sanılan bir peptidaz enzimi (oksitosinaz) oksitosinin yıkımını daha da hızlandırır.

Preparatlarının standardizasyonu : Oksitosin preparatlarının ve arka hipofiz preparatlarının oksitosik etkinliği biyoeseyle standardize edilir. Uluslararası standart preparasyonunun 0.5 mg'ı bir ünitelik oksitosin etkinliği gösterir.Biyoesey anestezi edilmiş civcivin kan basıncı üzerinde yapılır. İntravenöz yoldan verilen standardın kan basıncında yaptığı düşme ile etkinliği saptanan preparatın yaptığı düşme karşılaştırılarak değerlendirme yapılır. Biyoesey testi olarak in vitro kobay veya sıçan uterusu proparatı da kullanılabilir. Tavşan ve kobaylarda ilacı intraarteriyel olarak vermek ya meme bezinin duktusları içindeki süt basıncını ölçmek suretiyle de test yapılabilir. Civciv kan basıncı testi dışında kalan testler, elde edilen sonuçların değişkenliğinin büyük olması nedeniyle tercih edilmezler. Saf sentetik oksitosinin 1mg'ı yaklaşık olarak 450 ünitelik bir etkinlik gösterir.

Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Oksitosin çeşitli hedef hücrelerdeki etkilerini **kendine özgü reseptörleri (OT reseptörleri)** ve ayrıca **vazopresin V_1 ve V_2 reseptörlerini** aktive ederek oluşturur. Oksitosinin kendi reseptörlerine karşı afinitesi, V_1 ve V_2 reseptörlerine karşı olan afinitesine göre 30-80 kez daha fazladır. Onun için vazopresin reseptörlerinin aktivasyonu oksitosin'in oksitosik dozuna göre yüksek dozlarda belirginleşir. {Tre^4-Gli^7}-oksitosin, OT reseptörlerinin, oksitosine kıyasla daha selektif olan bir agonistidir. Diğer bir oksitosin analoğu olan {Fen^2-Orn^8}-oksitosin ise vazopresin V_1 reseptörlerinin halen yapılmış en selektif olan bir agonistidir. OT reseptörlerinin uterus, meme bezi, böbrek ve ön hipofizle bulundukları gösterilmiştir. Bu reseptörler membranda fosfoinozitidaz ile kenetlenmişlerdir. Bu reseptörlerin aktivasyonu, membranda fosfatidilinozitol 4,5-bifosfatin hidrolizini stimüle ederek, inozitol trifosfat ve diasilgliserol oluşumunu artırır ve hücreyi bu ikinci ulaklar aracılığı ile (bak. 76. konu) etkiler. OT reseptörlerinin homojen olmaması ve alt-tiplerinin bulunması olasılığı vardır.

Uterus : Oksitosin myometriyumun kontraksiyonlarının **gücünü ve sıklığını** artırır. Ufak dozda verildiğinde, kontraksiyondan sonra gevşemeyi engellemez. Yüksek dozda gevşemeyi engeller ve **tonusu artırır;** böylece **kontraktür** oluşturabilir. Ortamda yeterli miktarda estrojen yoksa (prepubertal dönemde olduğu gibi), oksitosin uterus düz kası üzerine etkisizdir. **Gebelik sırasında artan** estrojen konsantrasyonuna bağımlı bir şekilde **myometriyumun oksitosine duyarlığı artar.** Doğum eyleminin başlangıcında duyarlık **maksimum derecededir.** Gebeliğin 20. haftasında uterus kontraksiyonlarını başlatabilmek için i.v. oksitosin infüzyonunun 16-32 mÜ/dak hızında yapılması gerektiği halde, 40. haftada aynı cevabın elde edilmesi için 2-8 mÜ/dak hızında oksitosin infüzyonunun yeterli olduğu saptanmıştır.Bu duruma göre

gebeliğin ortasından sonuna kadar olan süre içinde, uterusun oksitosine duyarlığın artması sonucu, gebeliğin üçüncü trimestrinde uterusun spontan hareketleri belirginleşir.

Oksitosinin, uterus düz kasları ve meme myoepiteliyal hücreleri üzerindeki etkilerine farklı oksitosin reseptörü alt-tiplerinin aracılık etmesi olasıdır.

Meme bezi : Meme bezinin salgı yapan epitel hücrelerinden oluşan alveollerinin (asinusların) çevresindeki **myoepiteliyal hücreler** oksitosin tarafından kasılır. Bu kasılma alveoller içindeki basıncı artırır ve sütün duktuslara ve duktuslar üzerindeki sinuslara geçmesini sağlar. Sinuslar içindeki süt hafif bir emme (veya süt hayvanlarında sağma) ile kolayca dışarı atılır. Oksitosin alveol hücrelerinin süt salgılama fonksiyonunu etkilemez. Alveollerden sütün atılmasında sinirsel uyarıların bir rolü yoktur. Süt atılması oksitosin'in oluşturduğu hümoral uyarıya bağlı bir olaydır.

Kardiyovasküler sistem : Oksitosin insanda ve deney hayvanlarında **vazodilatör etki** yapar ve bunun sonucu kan basıncını düşürür. Bu etkiye en duyarlı olan hayvan türü tavuklardır ve civciv kan basıncı yöntemi biyoesey için kullanılır. İnsanda yeterli dozda verildiğinde sistolik ve özellikle diyastolik kan basıncını düşürür; cilt ve ekstremitelerden geçen kan akımını artırır. Kalp debisini artırır ve refleks taşikardi oluşturur. Kan basıncı düşürücü etkisi anestezi altındaki insanlarda, normal bilinçli durumda olduğundan daha belirgindir. Son durumda baroreseptör refleksler etkin olduklarından, oksitosinin kardiyovasküler etkisinin belirgin biçimde ortaya çıkmasına engel olurlar. Çok yüksek dozda verilen oksitosin başlangıçta kan basıncında kısa süren bir düşme ve sonra daha uzun süren bir yükselme yapar. Kan basıncındaki yükselme oksitosin'in yüksek dozda, damar düz kaslarının vazopresin reseptörlerini aktive etmesine bağlıdır.

Oksitosin'in damar düz kaslarını gevşetmesi kendine özgü reseptörler aracılığı ile olur; oluşan vazodilatasyon otonomik blokör ilaçlar tarafından bloke edilmez. **Damarlar dışındaki yapıların düz kaslarını gevşetmez.**

Antidiüretik etki : Oksitosin, ADH'ye oranla **zayıf bir antidiüretik etkinlik** gösterir. Şöyle ki, oksitosik etki bakımından 1 ünitelik etkinlik gösteren oksitosin miktarı, antidiüretik etki yönünden 0.01 ünitelik etkinlik gösterir. AVP salıverilmesi gibi, oksitosin salıverilmesi de plazma hiperosmolalitesine bağlı olarak veya santral sinir sisteminde etkili çeşitli nöromediyatörler tarafından etkilenir. Anjiotensin, AVP yanında oksitosin salıverilmesini de stimüle eder. Ancak, normal durumda, oksitosin salıverilmesinin su homeostazına fizyolojik bir katkısının olup olmadığı belli değildir. Buna karşılık, gebeliği sonlandırmak veya doğum eylemini başlatmak için uygulanan suprafizyolojik (farmakolojik) dozlardaki oksitosin i.v. infüzyonu, özellikle infüzyon hızı 20 miliünite/daki-

ka'nın üstündeyse ve onunla birlikte kadına yaklaşık 3.5 litre'nin üstünde hipotonik sıvı verilmişse **ciddi su zehirlenmesine** neden olur. Ufak dozda uygulanan oksitosin'in antidiüretik etkisi belirgin olmaz. Bu etki böbrek toplayıcı kanallarındaki vazopresin V_2 reseptörlerinin aktive edilmesine bağlıdır ve adenilil siklaz aktivasyonu aracılığı ile meydana gelir.

Diğer etkileri : Oksitosin, vazopresin'in yaptığına benzer bir şekilde (bak. 84.konu), ön hipofizden ACTH salgılanmasını artırır. Bu etkiye kortikotrof hücreler üzerindeki vazopresin V_{1B} reseptörler aracılık eder. Kanda prolaktin düzeyinin yükselmesine çoğu zaman oksitosin düzeyinin yükselmesi eşlik eder Oksitosin hipofizin laktotrof hücreleri üzerindeki direkt etkisiyle prolaktin salgılanmasını artırır; prolaktin salıverici bir faktör olarak fizyolojik rölünün olduğu sanılmaktadır. SSS üzerindeki etkisiyle **annelik davranışını** stimüle ettiği ve ayrıca amnezi yaptığı deney hayvanlarında gözlemlenmiştir.

Oksitosin'in çeşitli dokularda endokrin ve parakrin fonksiyon yapması olasıdır. Ovaryum, uterus, plasenta, testis, böbrek medullası, timus ve ön hipofiz gibi hipotalamus-dışı dokularda oksitosin ve/veya oksitosin mRNA'sının bulunduğu gösterilmiştir.

Oksitosin Preparatları ve Antagonisti

Oksitosin sentez suretiyle veya kasaplık hayvanların arka hipofizlerinden ekstraksiyon suretiyle elde edilir. Sentezinin kolay ve ucuz olması nedeniyle, günümüzde **sentetik oksitosin** doğal kaynaklı olanın yerini almıştır. Türkiyede sadece oksitosin injeksiyonluk solüsyonu pazarlanmıştır. Son zamanlarda oksitosin reseptör antagonisti **atosiban,** komplikasyonsuz prematür doğum eyleminin inhibisyonu için tıbbi kullanıma girmiştir; i.v. injeksiyon ve uzun süreli infüzyonla uygulanır.

Oksitosin injeksiyonluk solüsyonu : 5 veya 10 ünite oksitosin içeren 1ml'lik ampuller halinde bulunur. Doğum eylemi sırasında uterusu stimüle etmek veya doğum sonu kanamasını durdurmak için yavaş i.v. injeksiyonla 5 ünite veya i.m. olarak 5-10 ünite verilir. Diğer bir alternatif i.v. infüzyonla verilmesidir. Bunun için 5-10 ünite oksitosin bir litre %5'lik glukoz solüsyonu içine ilave edilir.

Oksitosin burun spreyi : Mililitrede 40 ünite içeren solüsyon halinde hazırlanmıştır. Solüsyonu içeren plastik kabın sıkılması 0.1 ml (4 ünite) oksitosin püskürtür. Burun mukozasından hızlı şekilde absorbe edilir, etkisi 5-10 dakika içinde başlar. Süt salgılanmasının stimülasyonu için kullanılır. Bu amaçla emzirmeye başlamadan 2-5 dakika önce bir veya iki burun deliğine bir kez püskürtülür.

Oksitosin sitrat ve dezaminooksitosin : Sublingual yoldan uygulanan 100 Ü'lik tabletler halinde bulunur. Ağız mukozasından absorpsiyonu düzensiz bir şekilde olur.

Arka hipofiz tozu : ADH ile birlikte oksitosin içerir. Saf oksitosin bulunmadığı takdirde onun yerine arka hipofiz tozunun injeksiyonluk solüsyonu kullanılabilir. Mililitresinde 10 ünite oksitosik etkinlik içerir, yan tesir insidensi saf oksitosine göre yükseltir.

Kullanılışı

Oksitosin'in en önemli kullanılış alanı obstetriktir. Orada oksitosin çeşitli amaçlarla ve özellikle süresini dolduran gebelerde doğumun başlatılması (indüklenmesi) için kullanılır. Karaciğerde ve plazmada proteazlar tarafından çabuk inaktive edildiği için genellikle i.v. infüzyon suretiyle uygulanır.

Doğum eyleminin indüklenmesi ve idamesi : Süresini tamamlamış olan gebelerde **baş pelvise yerleşmişse** i.v. infüzyon şeklinde verilen oksitosin ile doğum ağrıları başlatılıp idame ettirilebilir. Bunun için 10 ünite oksitosin 1 litre %5'lik glukoz solüsyonu katılır; infüzyona dakikada 10 damla (0.5 ml) hızı ile başlanır. 15 dakikada bir infüzyon hızı duruma göre 5-10 damla artırılabilir; maksimum hız sınırı 60 damla (3 ml) / dak'dır. Bu şekilde yapılan uygulama ile olguların bir kısmında 12 saat içinde doğum olduğu saptanmıştır.

Oksitosin infüzyonuna başlamadan önce **amniyotomi** yapılır. Bu, ilacın etkinliğini ve başarı oranını artırır. Amniyotomi yapmadan önce, **oksitosin'e duyarlık testi** yapılarak hastanın oksitosinle indüklenmeye elverişli olup olmadığı hakkında fikir edinilebilir. Bunun için ml'de 0.05 ünite oksitosin içeren 5 ml'lik bir sterli solüsyon hazırlanır; solüsyon dakikada 1ml hızında i.v. olarak yavaş injekte edilir.Beş dakika süren bu injeksiyon sırasında uterusta kontraksiyon meydana gelmesi, testin pozitif olduğunu gösterir; kontraksiyon oluşunca injeksiyon kesilir. Testin pozitif olduğu olgularda amniyotomi yapılır ve sonra oksitosin infüzyonuna başlanır.

İnfüzyon sırasında, doğum ağrıları başlayıp etkin ve kararlı bir duruma geldikten sonra infüzyona son verilir. İnfüzyon boyunca uterus kontraksiyonlarının niteliği ve fötusun kalp sesleri devamlı olarak izlenmelidir. İnfüzyon sırasında kasılmalar, yırtılma riski yaratacak kadar güçlü olursa veya uterusta kontraktür oluşursa infüzyon kesilir.

Doğum eyleminin birinci ve ikinci dönemi : Bu dönemde oksitosik ilaç vermekten mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir. Bu ilaçlarla kontraksiyonların güçlendirilmesi, serviks veya uterusun yırtılmasına veya oluşan kontraktür sonucu fötusta asfiksi meydana gelmesine neden olur. Ancak belirgin uterus atonisi varsa, indüksiyon için verilenden daha düşük hızda olmak üzere i.v. infüzyonla kısıtlı bir süre için oksitosin verilebilir.

Doğum eyleminin üçüncü döneminde ve doğum-sonu döneminde kullanılışı : Bebek doğduktan sonra **plasentanın çıkışını kolaylaştırmak ve kanamayı azaltmak için** i.m. veya s.k. olarak oksitosin injekte edilebilir. Bu amaçla verilişte, daha uzun etki süreli olan **ergonovin ve metilergonovin oksitosine tercih edilirler.**

Terapötik aborsiyon : Gebeliğin ikinci trimestrinde aborsiyon için 16'ncı haftaya kadar olan dönemde **kürtaj (dilatasyon ve boşaltma),** ilaçla yapılan aborsiyona tercih edilir. İlaç olarak da prostaglandinler, oksitosine üstün tutulur. Bu dönemde 16'ncı haftadan sonra **ilaçla aborsiyon,** kürtaja tercih edilir. Oksitosin i.v. infüzyonla nisbeten yüksek dozda verilir; onunla birlikte intraamniyotik olarak %20'lik hipertonik sodyum klorür solüsyonu verilmesi aborsiyonu çabuklaştırır.

Gebeliğin ilk trimestrinde (en son menstrüel periyoddan sonra 12'inci haftaya kadar), oksitosin veya başka bir ilaçla aborsiyon tavsiye edilmez. Bu dönemde **emme (suction) ile boşaltma** tercih edilir.

Yüksek riskli gebelerde fötusun durumunun değerlendirilmesi : Uzamış gebelik, diabet, preeklampsi gibi yüksek risk faktörlerinin söz konusu olduğu gebelerde **oksitosin sataşma (challenge) testi** yapılarak, fötusun durumu ve plasentanın fonksiyon durumu değerlendirilir. Bunun için oksitosin dilüe solüsyon halinde i.v. verilir. Uterus kontraksiyonları ve bebeğin kalp atışları izlenir.

Süt boşalmasını artırmak için kullanılması : Emziren kadınlarda süt salgılanması normal, fakat sütün boşaltılmasında güçlük varsa emzirmeye başlamadan 5 dakika önce intranazal olarak oksitosin uygulanması bebeğin yeterli miktarda süt emmesini sağlayabilir. Bu amaçla her seferinde 4-8 Ü oksitosin uygulanır.

Yan tesirleri ve kontrindikasyonları

Doğumla ilgili indikasyonlarda aşırı dozda oksitosin verilmesi, uterus kontraksiyonlarını güçlendirerek, uterus ve serviksin yırtılmasına, serviks çevresindeki dokuların zedelenmesine ve hematomuna ve ayrıca fötusta asfiksiye neden olabilir.

Yüksek dozda ve özellikle fazla miktarda sıvı ile oksitosin verilmesi su zehirlenmesine de neden olabilir. Bu yan tesire bağlı olarak başlangıçta başağrısı, bulantı ve huzursuzluk gibi spesifik-olmayan semptomlar ortaya çıkar, daha sonra konvülsiyonlar ve koma gelişebilir; ölüm olduğu bildirilmiştir. Su zehirlenmesini önlemek için verilen i.v. sıvı hacmi **toplam 3 litreyi geçmemeli,** verilen hacmin hesabı iyi tutulmalı ve taşıyıcı olarak glukoz solüsyonu değil, laktatlı Ringer gibi izotonik tuz solüsyonu kullanılmalıdır. Bu tavsiye, infüzyonun 1 litreden fazla sıvı içinde yapılma olasılığı varsa özellikle önem kazanır.

Oksitosin verilenlerde ciddi olmayan bir yan tesir olarak **bulantı ve kusma** görülür. Anestezi altındaki hastalarda (özellikle halotan verilenlerde) belirgin hipotansiyon, yüksek dozda verildiğinde ise belirgin bir hipertansiyon oluşturabilir. Arka hipofiz ekstreleri alerjik reaksiyona neden olabilir.

Oksitosin doğumla ilgili olarak kullanıldığında mültiparlarda veya daha önceki doğumlarında sezeryan operasyonu geçirmiş hastalarda sık olmak üzere uterus rüptürü yapabilir. **Sezaryen operasyonu geçirmiş hastalarda kullanılmamalıdır.** Plasenta previa, pelvis darlığı veya sefalopelvik uyuşmazlık ve fötusun pozisyonunun elverişsizliği gibi durumlarda da **kontrindikedir.** Baş pelvise yerleşmeden oksitosin uygulanmasına başlanmamalıdır. Ayrıca fötusun akciğerlerinin olgunlaşma durumu ile ilgili parametrelere bakılması tavsiye edilir.

Oksitosin ile indüksiyon sonucu doğan bebeklerde **neonatal sarılık** nisbeten sık görülür. Oksitosin fötusta sinus bradikardisi ve çeşitli aritmilere ve nadiren fötusun ölümüne neden olabilir.

II. ERGOT ALKALOİDLERİ

Ergot alkaloidlerinin obstetrik dışı indikasyonlarda kullanılışından ve amino asidli alkaloidler olan ergotamin ve ergotoksin ile bunların dihidrojenli türevlerinden 74. Konuda söz edilmiştir. Burada oksitosik olarak kullanılan **aminli ergot alkaloidi** olan **ergonovin** (diğer adlarıyla ergometrin, ergobazin) ile onun yarı sentetik-türevi olan metilergonovine değinilecektir. Bütün ergot alkaloidlerinin oksitosik etkisi vardır. Klinikte üstünlükleri nedeniyle oksitosik olarak ergonovin ve metilergonovin kullanılır. Bunların, ergotamin ve dihidroergotamin gibi, 5-HT_1 reseptörler üzerinde parsiyel agonist etkinlikleri vardır. Alfa-adrenerjik reseptörler üzerinde zayıf agonistik etki ve antidopaminerjik etki gösterirler.

Ergonovin ve metilergonovin'in, oksitosik ilaç olarak, ergotamin ve dihidroergotamin gibi diğer ergot alkaloidlerine göre **başlıca üstünlükleri** şunlardır: (i) Etkileri çabuk başlar,oysa diğer ergot alkaloidlerinin oksitosik etkisi intravenöz yoldan verildiğinde bile latent süre geçtikten sonra belirir. (ii) Ağızdan verildiklerinde etkilidirler, oysa ergotamin ve diğerleri ağızdan verildiğinde az absorbe edildiklerinden yeterli derecede oksitosik etki göstermezler. Dihidrojenli alkaloidlerin ise hem oksitosik etkinliği azdır, hem de ana birleşikler gibi, absorpsiyonları fazla değildir. (iii) Vazokonstriktör ve endotel zedeleyici etkileri diğer ergot alkaloidlerine oranla daha zayıftır; gangren gibi bu etkilerinden ileri gelen yan tesirlere neden olma potansiyelleri düşüktür.

Metilergonovin'in 1- metilli türevi olan metizerjid oksitosik etki göstermez. Serotonin reseptörlerini bloke eden bir ilaçtır ve migren krizini önlemek için profilaktik olarak kullanılır (bak. 87. Konu).

Uterus Üzerine Etkileri

Ergot alkaloidleri ufak dozda verildiklerinde uterusun spontan kontraksiyonlarının gücünü ve/veya sıklığını artırırlar; kontraksiyondan sonra yeterli derecede gevşemeye olanak verirler. Doz yükseltildiğinde gevşeme tam olmaz ve bu nedenle uterusun tonusu artar. Aşırı dozda verildiklerinde uterus düz kasında kontraktür oluştururlar ve ritmik kasılma olanağı kalmaz.

İnsan uterusunda ergot alkaloidleri her zaman oksitosik etki yapabilirler; fakat duyarlık uterusun olgunluk derecesine, gebelik olup olmadığına ve gebeliğin dönemine göre değişir. Gebelik myometriyumun ergot alkaloidlerine duyarlığını artırır; duyarlık gebeliğin sonunda maksimum düzeye erişir. Bu dönemde ufak dozdaki alkaloid bile uterusun kasılmalarını güçlendirebilir.

Ergot alkaloidleri içinde **en güçlü oksitosik etkinlik gösteren** ergonovin, etkinliği en düşük olan ise diğer iki alkaloidin (ergotamin ve ergotoksin'in) dihidrojenli türevleridir. Metilergonovin'in etki gücü ergonovininkine eşittir.

Farmakokinetik Özellikleri

Ergonovin ve metilergonovin ağızdan alındıklarında mide-barsak kanalından tamamiyle ve hızlı bir şekilde absorbe olurlar; oral dozları ile parenteral dozları birbirine eşittir. Ergonovin ve metilergonovin ağızdan verildiklerinde etkileri, intramüsküler verilişte olduğu kadar hızlı bir şekilde başlar (yaklaşık 10 dakikada). Ergotamin i.m. verildiğinde ise oksitosik etkisi daha geç (injeksiyondan en az 20 dakika sonra) başlar. Ergonovin ve metilergonovin'in tek dozunun etkisi birkaç saat kadar devam eder. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilirler; karaciğer yetmezliği olan kimselerde doz azaltılmadığı takdirde akut ve kronik intoksikasyon olasılığı artar.

Metilergonovin maleat : 0.125 mg'lık draje, ml'sinde 0.25 mg ilaç içeren oral solüsyon (1ml'si 25 damladır) ve 0.2 mg ilaç içeren 1ml'lik ampul şeklinde bulunur. Mutad dozu ağızdan veya parenteral (i.m veya s.k.) günde 3 kez 0.2-0.25 mg'dır. Acil durumlarda i.v. injekte edilebilir.

Ergonovin maleat : Preparatları ve ilaç içerikleri metilergonovin'inkilere benzer. Aynı dozda kullanılır.

Kullanılış

Ergonovin ve metilergonovin **doğum eyleminin üçüncü döneminde** plasentanın atılmasını çabuklaştırmak ve kanamayı azaltmak için kullanılır. **Plasenta çıktıktan sonra** ise postpartum uterusun büzülmesini hızlandırmak ve böylece kanamayı azaltmak için uygulanırlar. Oksitosik ilaçların postpartum kanamayı azaltması veya durdurması, uterusu büzmeleri sonucu uterus içindeki damarları mekanik olarak sıkıştırmalarına ve kan akımını azaltmalarına bağlıdır. Bu indikasyonlarda genellikle i.m. olarak 0.2 mg dozunda injeksiyon suretiyle uygulanırlar, acil durumlarda i.v. verilebilirler.

Doğumdan sonra **uterusun involüsyonunu hızlandırmak için** rutin olarak **Hollanda'da** ağızdan 0.25 mg dozunda ergonovin veya metilergonovin verilir. İnvolüsyonun hızlandırılması kanama ve infeksiyon olasılığını azaltır. Fakat involüsyon normal şekilde seyrediyorsa ilaç verilmesi için zorunluluk yoktur. İnvolüsyon döneminde uterus atonisi varsa sözü edilen

ilaçlar ağızdan yukarıda belirtilen dozda durum düzelene kadar verilmelidirler. **Puerperal sepsis halinde kullanılmamalıdırlar.**

Doğum eyleminin **üçüncü döneminde ve postpartum dönemde** oksitosik olarak ergot alkaloidleri, oksitosine tercih edilirler. Alkaloidler eylemin başlatılması veya terapötik aborsiyon için kullanılmazlar. Eylemin birinci ve ikinci dönemlerinde uygulanmamalıdırlar.

Yan tesirleri ve kontrindikasyonları

Ergot alkaloidlerinin yan tesirleri ile akut ve kronik intoksikasyon belirtilerine 78. Konuda değinilmiştir. Ergonovin ve metilergonovin'in toksisitesi (özellikle damarlar ile ilgili toksisitesi ve bu arada gangren yapma potansiyeli) diğer ergot alkaloidlerine oranla daha düşüktür. Ayrıca bu ilaçlar, amino asidli ergot alkaloidleri gibi kronik kullanılmazlar.

Ergonovin ve metilergonovin karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır veya düşük dozda kullanılmalıdır. Periferik damar hastalığı veya koroner kalp hastalığı olanlarda da kontrindikedirler. Sepsisli hastalarda ergot alkaloidlerinin damar endoteline zedeleyici etkisi potansiyalize edilmiştir; bu nedenle puerperal sepsis oluştuğunda bu ilaçları kullanmamak gerekir.

Hastaya aynı zamanda sempatomimetik vazopresör ilaç veriliyorsa ergonovin ve metilergonovin kan basıncını tehlikeli derecede yükseltebilirler. Böyle bir kombinasyondan sakınmak gerekir.

III. PROSTAGLANDİNLER

Vücutta her yerde oluşan ve çok çeşitli etkileri olan endojen maddelerdir. Bunların fizyolojik önemine ve farmakolojisine 93. Konuda değinilmiştir. Burada sadece uterusa olan etkileri belirtilmiştir.

Prostaglandin E_2 ve $F_{2\alpha}$ ile bunların türevlerinin güçlü oksitosik etkileri vardır. Bunlardan PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$, obstetrikte uygulanma yönünden insanda etraflı bir şekilde incelenmişlerdir. Sentez suretiyle yapılan dinoproston (PGE_2), dinoprost ($PGF_{2\alpha}$), karboprost (15-metil $PGF_{2\alpha}$), sulproston (PGE_2 türevi) ve gemeprost (PGE_2 türevi) ilaç olarak çıkarılmışlardır. Bu maddeler genellikle trometamol (trometamin) tuzu şeklinde yapılmışlardır. Türev şeklinde olanların, vücutta inaktivasyonu yavaş olur ve etkileri daha uzundur; doğal prostaglandinler olan PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ i.v. verildiğinde plazmadaki yarılanma ömürleri 30 saniye kadardır. Farmakolojik etkilerine 89. Konuda değinilmiştir.

Oksitosin ile karşılaştırma: Prostaglandinlerin oksitosik etkisinin **oksitosininkinden iki önemli farkı** şunlardır: i) Prostaglandinlerin uterus kontraksiyonlarını güçlendiren ve sıklaştıran dozları ile uterusta kontraktür oluşturan **dozları arasındaki aralık (güvenlik aralığı)** oksitosininkine göre daha dardır ve bu nedenle dozlarının daha dakik ve titiz bir şekilde ayarlanması gerekir. ii) **Gebelik boyunca uterus prostaglandinlere duyarlı,** fakat oksitosine karşı oldukça duyarsızdır; bu nedenle söz konusu dönemde oksitosin ancak yüksek dozda kullanılırsa terapötik aborsiyon yapabilir. O takdirde oksitosinin su zehirlenmesi yapma tehlikesi artar. Bu nedenle gebeliğin sonunda doğum eyleminin indüklenmesi dışında, **gebelik süresi boyunca** oksitosik ilaç kullanarak yapılacak girişimlerde (örneğin 2. trimestrede yapılacak terapötik aborsiyon durumunda, tam-olmayan aborsiyon veya çıkmasız -"missed" - aborsiyon ya da intrauterin ölüm nedenleriyle uterusun boşaltılması durumunda ve membranın erken yırtılması durumunda olduğu gibi), **prostaglandinler oksitosine tercih edilirler.** Gebeliğin sonunda spontan doğum eylemini beklemenin gebe ve/veya fötus için sakıncalı olacağına karar verilen olgularda yapılan **doğum eylemini indükleme** (indüklenmiş eylem) yöntemi için ise genellikle **oksitosin tercih edilir.**

Prostaglandinler **yukarıda sayılan çeşitli sakıncaları yanında,** oksitosine göre üstünlük sayılan bazı özellikler de gösterirler. Şöyle ki, i) Serviksi yumuşatırlar ve servikal kanalın genişmesini kolaylaştırırlar. ii) Oksitosinin aksine neonatal sarılık insidensini artırmazlar. iii) Su ve tuz retansiyonu yapmazlar. Bu olay böbrek hastalığı, hipertansiyon ve eklampsi bulunan gebelerde oksitosin için önemli bir sakınca oluşturur.

Prostaglandinler, uterus düz kasını, oksitosin gibi, kendi reseptörleri aracılığı ile stimüle ederek büzerler ve kontraktilitesini artırırlar; fakat iki tür ilacın etki mekanizması farklı olduğu için birlikte kullanıldıklarında birbirlerinin oksitosik etkilerini artırırlar. Ancak ikisi de tek başlarına yeterli derecede güçlü oksitosik etki oluşturduklarından, kombine olarak kullanılmalarına genellikle gerek yoktur. Böyle bir uygulama aborsiyon süresini kısaltır; fakat uterusta aşırı stimülasyon riski yaratır.

Preparatları

Dinoproston (prostaglandin E_2): Dinoprosta oranla eliminasyon yarılanma ömrü daha kısadır (1 dakikadan az). Bu nedenle kanda etkin ilaç düzeyi sağlamak için daha fazla verilmesi gerekir. Terapötik aborsiyon için veya doğum eylemini indüklemek veya stimüle etmek için özel bir iki bölmeli injektör içindeki 2.5 ml'lik (ml'de 200 µg ilaç içerir) **servikal jel** preparatı **servikal kanala uygulanır.** Ayrıca, 12 mg'lık yavaş salıveren **vajinal süpozituvar** (ovül), 500 µg'lık tablet, 1 mg/ml'lik injeksiyonluk solüsyon (dilüe edilerek i.v. infüzyon yapılır), 1 veya 2 mg'lık vajinal jel ve 2 mg'lık vajinal tablet şekilleri vardır.

Halen Türkiye'de ruhsatlandırılmış olan, fakat her zaman üretilmeyen tek prostaglandin müstahzarı (Cerviprost), dinoproston'un yukarıda sözü edilen servikal jel preparatıdır ve 0.5 mg ilaç içerir.

Bunlar vajinaya veya servikal kanal içine uygulandığında **uterus servikalni yumuşatır** ve serviks kanalının

genişlemesini kolaylaştırır. Bu amaçla spontan veya indüklenmiş doğum eylemi sırasında, serviksi yumşatıp servikal kanalın dilate olmasını hızlandırmak ve böylece eylemi kolaylaştırmak için **servikal olgunlaştırıcı** ("cervical ripener") olarak kullanılır. Olgunlaştırıcı etkisi 12 saat içinde belirgin duruma gelir.

Diğer prostaglandin türevi ilaçlar **dinoprost trometamin (prostaglandin $F_{2\alpha}$), karboprost trometamin, gemeprost** ve **sulproston trometamin** dir. Bunlara ve prostaglandinlerin, **terapötik aborsiyon, doğum eyleminin indüklenmesi ve kontraksiyonların güçlendirilmesi, doğum eyleminin indüksiyonundan veya ilk trimestirde yapılan aspirasyonla boşaltma işleminden önce serviksin olgunlaştırılması, çıkmasız ("missed") aborsiyon veya geç fötal ölüm durumunda uterusun boşaltılması, hidatiform mol'un boşaltılması ve uterus atonisine bağlı primer postpartum kanamanın kontrol altına alınması** için kullanışına Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s.1465).

Yan tesirleri: Yukarıda sayılan prostaglandinlerin en sık görülen yan tesirleri, bu ilaçların mide-barsak kanalının motilitesini artırmalarına bağlı olan **bulantı, kusma ve diyaredir.** Uterus kontraksiyonlarını aşırı derecede kuvvetlendirebilirler ve buna bağlı şiddetli uterus ağrısı yapabilirler. Prostaglandinler **sistemik olarak uygulandığında,** yan tesirler sık görülür; bulantı ve kusma olguların yaklaşık % 60-75'inde, diyare ise yaklaşık yarısında meydana gelir. Bunlara karşı antiemetik ilaç ve antidiyareik ilaç kullanmak gerekebilir. Ciltte kızarma, başağrısı ve baş dönmesi yapabilirler. Ateş (hiperpireksi) ve lökosit sayısında artma olabilir. Dinoproston ve diğer PGE türevleri hipotansiyon ve seyrek olarak kardiyovasküler kollaps oluşturabilir. Karboprost ve dinoprost kan basıncı yükselmesi yapabilir. Dinoprost'un aritmojenik etkisi vardır.

Dinoprost ve karboprost bronkospazma neden olabilirler; konvülsiyon oluşturabilirler. Son yan tesir muhtemelen epilepsili kimselerde olur.

Ekstraamniyotik, intraservikal veya intravajinal olarak uygulandıklarında prostaglandinlerin yan tesir insidensi düşüktür ve şiddeti daha hafiftir. Yan tesirler özellikle intravenöz infüzyonla veya intraamniyotik olarak ilaç verildiğinde belirgindir; onun için özel durumlar dışında bu yollardan prostaglandin uygulanması tavsiye edilmez.

Kontrindikasyonları: Vajinal doğum veya uzun süren uterus kontraksiyonu tehlikeli ise (daha önceki doğumda sezaryen kesi, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü ve sefalopelvik uyuşmazlık yani disproporsiyon gibi), prostaglandinler doğum eylemi sırasında kontrindikedirler.

Prostaglandinler, göziçi basıncını yükseltirler; glokomlu hastalarda kontrindikedirler. Dinoprost ve karboprost bronşiyal astmada kontrindikedirler. Aktif kalp hastalığı ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlarda prostaglandinler kullanılmamalıdırlar. Belirli bazı prostaglandinlerin deney hayvanlarında teratojenik etki yaptıkları gösterilmiştir. Bu nedenle prostaglandin uygulanan olgularda düşük olmamışsa, **gebelik diğer yöntemlerle mutlaka sona erdirilmelidir.**

IV. HİPERTONİK SOLÜSYONLAR

Transabdominal amniyosentez yöntemi ile amniyon kesesi içine (intraamniotik) hipertonik solüsyon injeksiyonu, osmotik (fiziksel) etkisiyle fötüsü öldürür ve plasentayı bozar; sonuçta aborsiyona neden olur. Bu solüsyonlara Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2778).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. OKSİTOSİN

1. **Sentetik oksitosin müstahzarları:**
   - Postuitrin- N (İ.E): 10 Ü/1 ml'lik ampul. 3 Ampul/kutu.
   - Syntipan faible ampul 2 ve Syntipen forte ampul 5 (Deva): Sırasıyla 2 Ü/1 ml'lik ve 5 Ü/1 ml'lik ampuller. 3 Ampul/ kutu (ikisi de).

II. ERGOT ALKALOİDLERİ

1. **Metilergonovin maleat müstahzarları:**
   - Methergin Draje (Novartis): 0.125 mg'lık draje. 20 Draje/kutu.
   - Methergin Ampul (Novartis) : 0.2 mg/1 ml'lik ampul. 3 Ampul / kutu.
   - Metiler Draje (Adeka) : 0.125 mg'lık draje, 25 Draje/kutu.
   - Metiler Ampul (Adeka) : 0.2 mg/ 1ml'lik ampul. 3 Ampul/kutu.
   - Metiler Damla (Adeka) : Ml'de 0.25 mg ilaç içeren oral solüsyon. 10 ml/şişe.
   - Uterjin Draje ve Ampul (Biofarma): Yukarıdaki benzerleri gibi.

III. PROSTAGLADİNLER

1. **Dinoproston (Prostaglandin E_2) müstahzarları:**
   - Cerviprost jel (Organon): İki bölmeli şırınga içinde 2.5 ml jelde 0.5 mg dinoproston içerir. 1 Şırınga/kutu (serviksi olgunlaştırmak veya doğum eylemini indüklemek amacıyla serviks kanalına injeksiyon için).
   - Minprostin E2 0.5 ml ve 0.75 ml (Upjohn, Almanya): 0.5 mg/0.5 ml'lik ve 0.75 mg/0.75 ml'lik ampuller (+50 ml çözücü) (Ampul içindeki sıvı absolut alkoldur, doğrudan doğruya injekte edilmez; çözücüsü ile karıştırıldıktan sonra i.v. veya ekstraamniyotik uygulanır.)
2. **Diğer prostaglandin müstahzarları:**

   Türkiyede bulunmazlar. Yurtdışındaki müstahzarlara Kitabın 6. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2892).

IV. HİPERTONİK SOLÜSYONLAR

- İnjeksiyonluk steril solüsyonlar halinde hastane eczanelerinde yaptırılabilirler.

X. BÖLÜM

OTAKOİDLER

86. KONU HİSTAMİN VE ANTİHİSTAMİNİKLER, 1398
I. HİSTAMİN, 1398
II. HİSTAMİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 1404
1. HİSTAMİN H_1-RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (KLASİK ANTİHİSTAMİNİKLER), 1405
2. HİSTAMİN H_2-RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 1410
III. MAST HÜCRESİ STABİLİZATÖRLERİ, 1415
87. KONU SEROTONİN, AGONİSTLERİ ve ANTAGONİSTLERİ, 1417
I. SEROTONİN, 1417
II. TERAPÖTİK AMAÇLA KULLANILAN SEROTONİN AGONİST ve ANTAGONİSTLERİ, 1423
88. KONU PEPTİD YAPILI OTAKOİDLER, 1427
I. ANJİOTENSİNLER, 1427
II. ANJİOTENSİN ANTAGONİSTLERİ, 1432
III. ENDOTELİNLER, 1433
IV. KİNİNLER, 1435
V. KİNİN ANTAGONİSTLERİ, 1438
89. KONU EİKOZANOİDLER (ARAŞİDONİK ASİD METABOLİTLERİ) ve DİĞER OTAKOİDLER, 1439
I. SİKLOOKSİJENAZ ÜRÜNLERİ, 1439
II. LÖKOTRİENLER ve DİĞER LİPOKSİJENAZ ÜRÜNLERİ, 1455
III. EİKOZANOİD SENTEZİNİ ve RESEPTÖRLERİNİ BLOKE EDEN İLAÇLAR, 1457
IV. ARAŞİDONİK ASİD EPOKSİJENAZ ÜRÜNLERİ (EET'ler), 1457
V. ARAŞİDONİK ASİDDEN OLUŞAN DİĞER ÜRÜNLER, 1459
VI. NİTRİK OKSİD, 1459
VII. DİĞER OTAKOİDLER, 1462

Otakoidler

Otakoidler; nöroregülatörler (bak. 54.konu) ve hormonlar dışında kalan ve bazıları hücrelerde sentez edilip depolandıktan sonra, diğer bazıları ise sentez edildikten sonra depolanmadan, hemen salıverilen ve yakın çevresindeki hücreleri etkileyen endojen aktif maddelerdir. Otakoid sözcüğü yunanca autos (kendi) ve akos (ilaç) sözcüklerinin kombinasyonu ile oluşturulmuştur. Bu sözcük, 1917'de Schafer tarafından hormon kelimesinin yerine çıkarılmış ve hormonların niteliğini yunanca "coşturucu" anlamına gelen hormaein'den daha iyi belirlediği için daha uygun bulunmuştur. Hormonların sadece stimülasyon değil, inhibisyon da yapmaları hormon deyiminin tutarsızlığını ortaya koymuştur. Fakat hormon anlamında otakoid sözcüğünün kullanılması, bilim çevrelerinde tutulmamış ve otakoid başlangıçta öngörülen kapsamından farklı bir kapsam için kullanılmaya başlanılmıştır. Otakoidlerin biyolojik niteliklerine en uygun düşen diğer bir adları **lokal hormonlar**dır. Bu maddelere ayrıca **otofarmakolojik maddeler** adı da verilir.

Otakoid deyiminin ortaya atıldığı yıllarda bazı hormonlar biliniyordu, fakat nöroregülatörler bilinmiyordu. Nöroregülatör olduğu ilk kez gösterilen madde olan asetilkolin'in, bu niteliği ancak 1920'lerin başlarında farkedilmiştir. O nedenle, başlangıçta otakoid adı altına sokulan endojen maddelerin sayısı çok fazlaydı. Bunlardan hücresel veya subselüler düzeyde dağılımları ve fizyolojik kimlikleri aydınlatılanlar, birer birer otakoid alanından hormon veya nöroregülatör alanına geçmişlerdir. Bunlara örnek adrenalin, asetilkolin ve P maddesidir. Sonuncu madde bazı kaynaklarda sadece otakoid olarak kabul edilirdi. Artık açık olarak bilinmektedir ki P maddesi esas olarak duyusal sinirlerin periferik ve santral uçlarında ve ayrıca SSS'deki çeşitli nöronlarda bulunur; esas olarak bir nöromediyatördür. Bazı maddelerin hem hormonlara ve ham de otakoidlere ve hatta nöromediyatörlere benzeyen özellikleri vardır. Örneğin renin-anjiotensin sisteminin etkin maddesi olan anjiotensin, kimyasal mesajı renin'in salgılandığı yer olan böbrekten uzağa, örneğin adrenal korteksine taşıdığı için ve oradan aldosteron salıverilmesini sağladığı için bir hormondur. Fakat son zamanlarda renin'in böbrek dışında damarların çeperinde ve diğer yerlerde de bulunduğu ve bunun aktivasyonu sonucu salıverilen anjiotensin'in lokal etki yaptığı yani otakoid olduğu saptanmıştır (bak. 88. Konu). Ayrıca anjiotensin içeren nöronların SSS'de varlığı gösterilmiştir; bu duruma göre anjiotensin nöromediyatör işlevi de yapar.

Daha önce belirtildiği gibi, hormonlar, kimyasal nitelikteki mesajı kan dolaşımına katılmak suretiyle, salgılandıkları yerin genellikle uzağındaki yerlere taşırlar. Nöroregülatörler (nörohormonlar hariç), kimyasal mesajı bir sinapsın veya kavşağın mikro boyutları içinde, bu yapıların bir yakasından diğer yakasına taşırlar. Otakoidler yani lokal hormonlar ise sentez edilip salıverildikleri hücreyi ya da onun yakın çevresindeki diğer hücreleri etkilerler. Fizyolojik durumda, ancak **salıverildikleri yerde ve dar bir alan içinde,** etki için yeterli konsantrasyon oluşturabilirler. Dolaşıma geçmezler veya geçseler bile kanda çabuk yıkıldıklarından veya akciğerlerden geçerken orada tutulduklarından, kanla taşınmak suretiyle diğer yerlerde etki oluşturamazlar. Bazı otakoidler (prostaglandinler gibi) vücutta hemen hemen bütün hücre türleri tarafından sentez edilip salıverildiklerinden görünüşe göre lokal etki yapmadıkları izlenimini verirler ve bazı hormonlar gibi yaygın etkinlik gösterirler. Otakoid salgılayan hücreler çevrelerindeki hücreleri **parakrin iletişim** ile etkilerler ve etkiledikleri alanın boyutları bakımından, paranöronlara veya parakrin bezlere benzerler. Ayrıca kendilerini sentez edip salıveren hücreyi de etkileyebilirler yani **otokrin iletişim** aracı olarak işlev yaparlar.

Barsak hormonları, temel biyolojik nitelikleri bakımından kısmen otakoidlere, kısmen de hormonlara benzerler. Bu maddeler mide-barsak kanalı mukozasındaki veya pankreastaki bireysel hücreler veya hücre kümeleri tarafından salgılanırlar. Hem otakoidler gibi lokal etki yapabilirler ve hem de hormonlar gibi dolaşıma karışıp etki oluştururlar. Ancak hormon olarak etkiledikleri yer genellikle mide-barsak kanalı ve ekleridir. Anılan yerlerde motilite, ekzokrin salgılama (bazen endokrin salgılama), sindirim ve absorpsiyon olayları üzerinde önemli etkileri vardır; hepsi de polipeptiddirler. Barsak hormonları olan maddeler şunlardır:

Gastrin	Vazoaktif intestinal polipeptid (VİP)
Kolesistokinin	Somatostain
Sekretin	Motilin
Gastrik inhibitör polipeptid	Bombezin
Enteroglukagon	Pankreatik polipeptid
P maddesi	Nörotensin

Son olarak vurgulanması gereken bir nokta barsak hormonları olan peptidlerin çoğunun, aynı zamanda SSS'de ve periferik otonom veya duyusal sinirlerde bulunan çeşitli peptiderjik nöronların nöromediyatörleri olmalarıdır. Bu noktaya 54. ve 70. Konularda değinilmiştir.

Yukarıda belirtilen genel duruma göre **aynı madde hormon, nöromediyatör ve otakoid olabilmektedir.** Ayrıca bazı nöronlar, endokrin hücreler veya otakoid salgılayan parakrin hücreler aynı etkin maddeyi salgılayabilirler. Karışık gibi görünen bu durum APUD hücresi kavramı ile açıklanabilir. Bu deyim 1969'da Pearse tarafından ortaya atılmış ve başlangıçta "fantezi" olarak kabul edilmiş, fakat sonradan değeri ve önemi anlaşılmıştır. APUD, amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon sözündeki sözcüklerin ilk harflerinden oluşan bir ad (akronim)'dir. Bu hücreler amin prekürsörü olan amino asidleri uptake yaparlar; onları ya dekarboksilasyonla etkin aminlere dönüştürürler (noradrenalin, adrenalin, dopamin ve serotonin gibi) veya ribozomlarında etkin peptidlere çevirirler. Bu hücreler, nöron şeklinde, endokrin hücre şeklinde veya mide - barsak mukozası ve diğer bazı yerlerde olduğu gibi parakrin hücre şeklinde olurlar. Kaynağa ilişkin bir ortak yanları vardır. Şöyle ki embriyolojik bakımdan kaynakları ektoblastlara dayanır. Mide-barsak ve pankreastaki APUD hücreleri endodermden, nöronlar ve diğer bazı APUD hücreleri ise ektodermden oluşurlar. Nöronlar, endokrin bez hücreleri ve mide-barsak kanalı çeperindeki ve eklerindeki histamin, serotonin ve barsak hormonları salgılayan hücreler APUD kavramına göre APUD hücreleridir; fakat mast hücreleri ve bazofil lökositler gibi histamin içeren hücreler mezenşimal kaynaklıdır ve APUD hücresi değildirler.Bu hücrelerden kaynaklanan tümörlere **apudoma** denilir; bunların paratiroid, tiroid, adrenal medulla, pankreas ve hipofiz bezleri gibi yapıların birkaçından kaynaklanan şekline **müItipl endokrin neoplazi (MEN)** adı verilir. Apudomalar genellikle birden fazla peptid hormon salgılamakla beraber, klinik belirtilerden en fazla sorumlu olan hormonun adına göre adlandırırlar (gastrinoma, VİPoma, insülinoma, glukagonoma vb. gibi).

Bundan sonraki 4 konuda **histamin, serotonin, anjiotensinler, endotelinler, kininler, eikozanoidler, nitrik oksid ve diğerleri** gibi otakoid nitelikleri ağır basan endojen maddelere değinilmiştir. Bunların farmakolojik yönden önemleri, bazı ilaçların; otakoidlerin sentez, salıverilme veya yıkılma gibi kinetik özelliklerini değiştirmek ya da onların reseptörlerini aktive veya bloke etmek suretiyle kendilerine özgü terapötik tesirleri veya yan tesirleri oluşturmalarından ileri gelir.

86. Konu
HİSTAMİN ve ANTİHİSTAMİNİKLER

S. Oğuz Kayaalp ve Meral Tuncer

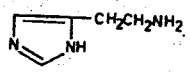
I. Histamin - Yapısı, Kaynağı ve Metabolizması - Histamin Reseptörleri - Farmakolojik Etkileri - Endojen Histaminin Fizyolojik ve Patolojik Olaylardaki Rolü - Histamin Preparatları ve Kullanışı - Betazol - Betahistin hidroklorür - II. Histamin Reseptör Blokörleri - 1. Histamin H_1 Reseptör Blokörleri - Farmakokinetik Özellikleri - Farmakolojik Etkileri - Özgül-olmayan Etkileri - İlaçlar - Kullanılış - Yan Tesirleri - 2. Histamin H_2 Reseptör Blokörleri - Özgül Farmakolojik Etkileri - Simetidin - Ranitidin - Famotidin - Nizatidin - Kullanılış - III. Mast Hücresi Stabilizatörleri - Müstahzar Örnekleri -

I. Histamin

Otakoidler içinde ilk bulunanı ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olanıdır. İlaç olarak fazla bir önemi yoktur. Fakat vücutta birçok fizyolojik ve patolojik olaylara katkısı vardır; bu nedenle bazı ilaçların etki mekanizmasında ve yan tesirlerinin meydana gelmesinde onların dokularda histaminle etkileşimleri önemli rol oynar.

Yapısı, Biyosentezi, Dağılımı ve Metabolizması

Histamin kimyaca β- imidazoletilamin'dir. Bir imidazol halkası ve buna bağlı, ucunda amin grubu bulunan, etil yan zinciri içerir.



Histamin

Biyosentezi: Histamin belirli hücrelerde histidin'in **histidin dekarboksilaz** tarafından dekarboksillenmesiyle yapılır. Bu enzimi selektif olarak inhibe eden α-fluorometilhistidin ve tritokalin (tritoqualine) periferik dokularda ve beyinde histamin düzeyini azaltır. Sonuncu madde bazı ülkelerde mevsimsel alerjinin profilaksisi için kullanılır.

Dağılımı: Histamin'in vücutta yerleştiği yapılar üç gruba ayrılabilirler.

(i) Mast hücreleri: Mast hücrelerinde ve onların kanda serbest dolaşan analogları olan **bazofil lökositlerde** histamin-heparin kompleksi ile dolu olan bin kadar granül (veya diğer adıyla vezikül) vardır. Bu granüller içinde histamin yanında, bazı memeli türlerinde serotonin ve dopamin de bulunur. Bazik bir madde olan histamin güçlü asidik bir madde olan heparin ile tüp içinde de kompleks yapar; böylece heparin histamini, in vitro olarak da inaktif durumda tutar. İmmünolojik olaylar sırasında oluşan antijen-antikor kompleksi ve ayrıca çeşitli ilaçlar ve kimyasal maddeler (48/80 maddesi gibi), mast hücrelerinden histamin'in heparinle birlikte salıverilmesine neden olurlar. Salıverilme esas olarak bir parsiyel ekzositoz olayıdır ve bunun sonunda hücrede degranülasyon gözlemlenir. Mast hücrelerinde histamin turnover'i çok yavaştır ve histidin dekarboksilaz etkinliği düşüktür; bu hücrelerde histaminin yarılanma ömrü 4 gün olarak bulunmuştur. Doku homojenatları fraksiyonlandırıldığında, mast hücrelerindeki histamin, en kolay çöken ham çekirdek fraksiyonunda yer alır.

Mast hücreleri, prekürsör hücreler şeklinde kemik iliğinde oluşurlar; oradan kan dolaşımına geçerler ve mukozalara ve bağ dokusuna girip oralarda **dokuya-özgül mast hücrelerine** dönüşürler. En yoğun şekilde cilt, mide-barsak ve solunum yollarının submukozası ve seröz membranlar gibi vücudun dış çevre veya iç boşluklarla temasta olan tabakalarında ve ayrıca kemik iliği ve lenfoid dokuda bulunurlar. Çevreden gelen immünolojik sataşmaya karşı vücudun ilk savunma hattını oluştururlar. Her bir mast hücresinin dış yüzünde 100.000-500.000 tane, IgE'nin kuyruk kısmına özgü, **IgE reseptörü** vardır. Bu nedenle IgE, mast hücreleri yüzeyinde yoğun bir şekilde bulunur. Bir alerjen madde ile karşılaştıklarında, gerek IgE molekülleri ve gerekse onların bağlı bulundukları reseptörleri agregasyona uğrarlar ve histamin granüllerinin salıverilmesini başlatan biyokimyasal olay zincirinin tetiğini çekerler. Mast hücrelerinin yüzeyinde ayrıca, **mast hücresi büyüme faktörü (MGF)** bağlayan reseptör proteinleri (c-Kit reseptörü) bulunur. Mast hücrelerinin, C tipi aferent sinir uçları ile ilişkili olduklarını gösteren kanıtlar elde edilmiştir; bu liflerin uyarılması mast hücrelerinde degranülasyon (boşalma) yapar.

Mast hücreleri heterojendirler; boyanma özelliklerine, anatomik lokalizasyonlarına ve 48/80 adlı poliamin ile degranülasyona duyarlılıklarına göre, **mukozal tip ve bağ dokusu tipi** diye ikiye ayrılırlar. Adı geçen poliamin, ciltte bulunan bağ dokusu tipi mast hücrelerinde degranülasyon yapar ve onların içerdiği otakoidleri salıverir; mukozal tiptekilere dokunmaz. Trakea ve bronş mukozası ile üst solunum yolları mukozasında yerleşmiş olan mast hücreleri mukozal türdedirler ve 48/80'e karşı rezistans gösterirler. **(ii) Nöronal histamin:** SSS'deki ve muhtemelen periferdeki bazı sinirler histamin sentez ederler ve uçlarında depolarlar. Periferde bazı sinir uçlarında histamin (H_3) reseptörleri bulunur. Histamin beyinde pek yaygın olmamakla birlikte nöromediyatör görevi yaptığı sanılmaktadır (bak. 54.konu). Nöronal histaminin turnover hızı, mast hücrelerindekine göre çok yüksektir ve yarılanma ömrünün bir saatten daha kısa olduğu saptanmıştır. **(iii) Diğer hücrelerdeki histamin:** Mide mukozasında histamin sentez edip depolayan ve paryetal hücrelerden hidroklorik asid salgılanmasını parakrin etkiyle düzenleyen **enterokromafin-benzeri hücreler** vardır (bak. Şekil 95.1). Bunlar nöroektodermal kaynaklı, APUD hücreleridir. Hızlı proliferasyona uğrayan dokularda fazla miktarda histamin bulunduğu saptanmıştır. Beyin kapilerlerinin endotel hücrelerinde histamin bulunduğu gösterilmiştir. Kronik bronşitli bazı hastaların balgamında bol miktarda histamin bulunabilir; bunun balgamdaki H. influenzae bakterileri tarafından sentez edildiği sanılmaktadır.

Histamin ağızdan alındığında barsakta absorbe edilir; fakat sistemik dolaşıma geçemez. Çünkü kısmen barsak florasındaki mikroorganizmalar tarafından asillenerek inaktive edilir; bu inaktivasyondan kurtulup absorbe edilen histamin fraksiyonu ise barsak çeperinden ve karaciğerden geçerken metabolize edilir. Histamin, kan dolaşımından hızlı bir şekilde dokulara dağılır ve inaktive edilir. Plazmada histamin'in yarılanma ömrü çok kısadır.

Biyotransformasyonu: İnsan vücudunda histamin'in yaklaşık yarısı, **histamin N-metil transferaz (HMT)** enzimi tarafından N-metilasyona uğratılır, bu olayda metil grubu imidazol halkasındaki amin grubuna eklenir. Yaklaşık olarak üçte bir kısmı, **diamin oksidaz (DAO)**, diğer adıyla **histaminaz** tarafından oksidatif deaminasyonla yıkılır; bu olay sonucu etil grubuna bağlı amino grubu koparılır, meydana gelen metabolitin büyük kısmı ribozillenir ve **ribozil imidazol** asetik asid oluşur. N-metilasyon sonucu oluşan N-metilhistaminin büyük kısmı monoamin oksidaz tarafından **metilimidazol asetik aside** dönüştürülür. Histamin'in az bir kısmı (% 2-3) metabolize edilmez. Değişmemiş histamin ve histamin metabolitleri böbrekten idrarla itrah edilir. İzoniazid, DAO'yu inhibe eder ve dokularda histamin birikmesine neden olabilir. Nikotin, metoprin, amodiakin ve tetrahidroaminakrin HMT'yi inhibe ederler ve dokularda histamin düzeyini yükseltirler. Eozinofil lökositler DAO salgılarlar ve histamin yıkımını artırırlar, bu hücreler ayrıca arilsülfataz B salgılayarak, anafilaktik türdeki reaksiyonların mediyatörlerinden olan peptidolökotrienlerin yıkımını da artırırlar. H_2 reseptör blokörü bir madde olan zolantidin de HMT'yi güçlü biçimde bloke eder.

Histamin Reseptörleri

Histamin'in düz kas, salgı bezi, myokard ve sinir hücreleri üzerindeki direkt etkileri bu hücrelerde bulunan histamin reseptörlerinin aktive edilmesine bağlıdır. Kırk yılı aşkın bir süreden beri bilinen klasik antihistaminik ilaçların, histaminin bazı etkilerini bloke ettikleri halde, diğerlerini (örneğin histaminin mide asid salgısını artırıcı etkisi, siçan uterusu üzerindeki gevşetici etkisi ve yüksek dozda verilen histamin'in yaptığı vazodilatasyon gibi) bloke edememeleri histamin için iki tip reseptörün varlığını düşündürmüştür. Klasik antihistaminikler tarafından bloke edilen histamin reseptörlerine **H_1 reseptörler** adı verilmiştir. 1972'de Black ve çalışma arkadaşları tarafından yeni histamin reseptör blokörlerinin (burimamid ve daha sonraki yıllarda bulunan simetidin, ranitidin, tiotidin vb. gibi) bulunması, diğer tip histamin reseptörlerinin niteliğini iyice aydınlatmaya olanak vermiş ve bu araştırıcılar sözü edilen reseptör tipine **H_2 reseptörler** adını vermişlerdir. Her iki reseptör tipi de son yıllarda klonlanmıştır.G proteini ile kenetli heptahelikal reseptörler grubundandır. Spesifik reseptör blokörlerinin yanısıra spesifik agonistler de bulunmuştur. İmpromidin, dimaprit, 4-metilhistamin ve amtamin selektif olarak histamin H_2-reseptörleri aktive ederler. 2-(m-fluorometil) fenilhistamin, 2-metilhistamin, 2-piridiletilamin ve 2- tiazoliletilamin ise selektif olarak H_1 reseptörleri aktive ederler. 1980'lerin başında yukarıdaki iki reseptör tipi dışında kalan üçüncü reseptör tipinin (histamin H_3 reseptörleri) varlığını telkin eden deneysel kanıtlar bulunmuş ve sonra Arang ve dig. (1987) tarafından bu reseptörlerin güçlü ve selektif agonisti olan (R) α-metil-histamin ve imetit ve antagonisti olan tioperamid ve iodofenpropit bulunmuştur; bu ligandları trityumla işaretlemek suretiyle H_3 reseptörlerin beyindeki dağılımları incelenmiştir.

Histamin H_2 reseptör agonisti olan impromidin, H_3 reseptörlerin güçlü bir antagonistidir. H_3 reseptörlerin bir bölümü beyindeki histaminerjik sinir uçlarında bulunan presinaptik otoreseptörlerdir; bunlar beyinde asandan histaminerjik projeksiyonunun sonlandığı telensefalon yapılarında ve hipotalamusta yoğunlaşmışlardır. Histaminerjik uçlardan histamin'in sentez ve salıverilmesinin histamin ile inhibisyonuna aracılık ederler. H_3 reseptörlerin periferde adrenerjik ve kolinerjik sinir uçlarında da bulundukları ve bunların aktivasyonunun nöromediyatör salıverilmesini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Damar düz kaslarında hem H_1 ve hem de H_2 reseptörler bulunur ve her ikisinin aktivasyonu da damar yataklarının çoğunda vazodilatasyon yapar yani aynı yönde etki oluşturur. Bazı damar yataklarında ise H_1 reseptörlerin aktivasyonu vazokonstriksiyona, H_2 reseptörlerin aktivasyonu ise vazodilatasyona neden olur. Kapiler endotelinde histaminin kapiler permeabiliteyi arttırması H_1'ler aracılığı ile olur. Kalpte bazı hücrelerde H_1 diğer bazılarında ise H_2 reseptörler bulunur. Histamin reseptörleri hücre membranı üzerinde yerleşmişlerdir. **H_1 reseptörlerin aktivasyonu,** birçok hücre türünde $G_{q/11}$ tipi G proteini aracılığı ile **fosfoinozitid hidrolizini** artırır ve bu şekilde oluşan **diasilgliserol ve inozitol trifosfat** gibi ikinci ulaklarla o hücrelerdeki cevabı meydana getirir.

Diğer bazı hücrelerde histamin, adenilil siklazı inhibe edip sAMP düzeyini düşürerek veya nitrik oksid aracılığı ile guanilat siklazı aktive ederek hücre içindeki etkilerini oluşturur.

Histamin'in mide asid salgı bezi hücreleri ile myokard ve uterusta H_2 reseptörler aracılığı ile meydana gelen etkilerinin oluşmasında **adenilil siklaz enziminin aktive edilmesi** ve buna bağlı olarak hücrede siklik AMP düzeyinin artması rol oynar. Bu duruma göre H_2 reseptörler, hücre membranında adenilil siklazla G_S üzerinden pozitif şekilde kenetlenmiştir. H_2 reseptörlerinin sinyal transdükleme mekanizması halen tartışmalıdır. Bunların G_i ve G_o ile kenetlendiği kalpte gösterilmiştir.

Trakeobronşiyal kanalın düz kaslarında hem H_1 hem de H_2 reseptörler bulunur. Bunlardan ilki bronkokonstriksiyona, ikincisi ise bronkodilatasyona neden olur. Oranları türe ve bölgeye göre değişir. İnsanda H_1 reseptörler solunum yollarında egemen durumdadırlar.

Barsak düz kaslarında sadece H_1 reseptör bulunur. Midenin asid salgılayan paryetal hücrelerinde ve sıçanlarda uterus düz kas hücrelerinde ise sadece H_2 reseptörler bulunur.

Santral sinir sistemindeki bazı nöronlarda bulunan histamin reseptörlerinin dağılımına 54. Konuda değinilmiştir.

Farmakolojik Etkileri

Histaminin temel etkileri damar düz kaslarını gevşetmesi, damar-dışı yapıların düz kaslarını büzmesi ve dış salgı bezlerini stimüle etmesidir. Histamin bu hücreleri H_1 ve/veya H_2 reseptörler aracılığı ile direkt olarak etkiler.

Kardiyovasküler sistem: Rezistans damarları histamin etkisine en duyarlı olan yapılardır. İnsanda histamin vazodilatasyon sonucu **arteriyel kan basıncını düşürür.** Deney hayvanlarında histaminin damarlar üzerindeki etkisi ve buna bağlı olarak kan basıncındaki etkisi, türe göre değişir. İnsanlarda, maymunlarda, köpeklerde ve kedilerde vazodilatör etki egemendir ve histamin kan basıncını düşürür. Bu türlerde vazodilatör etkiden hem H_1 ve hem de H_2 reseptörler sorumludur. Ancak, aşırı dozlar hariç, vazodilatasyonda H_1 reseptörlerinin katkısı H_2'lerinkinden çok daha fazladır. Bu nedenle H_1-blokörü ilaçlar, H_2-blokörlerine göre vazodilatasyonu ve ona bağlı hipotansiyonu çok daha güçlü bir şekilde bloke ederler.

Histaminin H_1 reseptörler aracılığı ile yaptığı vazodilatasyonda, hiç olmazsa bazı türlerde (insan, kobay ve sıçan gibi), damar endotelinden nitrik oksid (NO) ve prostasiklin (PGI_2) salıverilmesinin katkısı vardır. H_2-reseptörlerin aktivasyonu, damar düz kasında adenilat siklaz -sAMP sistemini stimüle ederek vazodilatasyon yapar; genellikle NO salıverilmesine neden olmaz. Bazı damar yataklarında (karaciğer gibi), H_2-reseptörler üzerinden meydana gelen dilatasyonda histaminin, vazodilatör prostaglandinlerin sentez ve salıverilmesini artırmasının rol oynadığı gösterilmiştir. İnsan endotel hücresi kültürlerinde histamin'in prostasiklin üretimini stimüle ettiği bulunmuştur. Bazı izole damar segmentlerinde (insan, köpek ve maymun koroner arteri gibi) histamin düz kasları H_1 reseptörleri aracılığı ile büzer ve H_2 reseptörleri aracılığı ile yavaş gelişen bir gevşeme yapar. İnsan koroner arterlerinde gevşemenin endotele bağımlı olduğu bulunmuştur.

Histamin'in vazodilatör etkisi sonucu yüz, boyun ve göğsün üst kısmında cilt damarları belirgin şekilde genişler, cilt kan akımı artar ve kızarma oluşur. Beyin ve meninks damarlarının vazodilatasyonu ve pulsasyon amplitüdünün artması sonucu, zonklayıcı nitelikte başağrısı duyumsanır. Bu olayda, beyin-omurilik sıvısının salgılanmasındaki artmaya bağlı olarak kafa-içi basıncının artmasının da katkısı vardır.

İnsanda pülmoner damar yatağının rezistansı ve pülmoner arter basıncı histamin tarafından düşürülür. Köpekte histamin injeksiyonundan sonra, pülmoner kan basıncı önce kısa bir süre yükselir ve daha sonra sistemik kan basıncındaki düşmeye paralel olarak düşer. Başlangıçtaki yükselme pülmoner damarların büzülmesine bağlıdır.

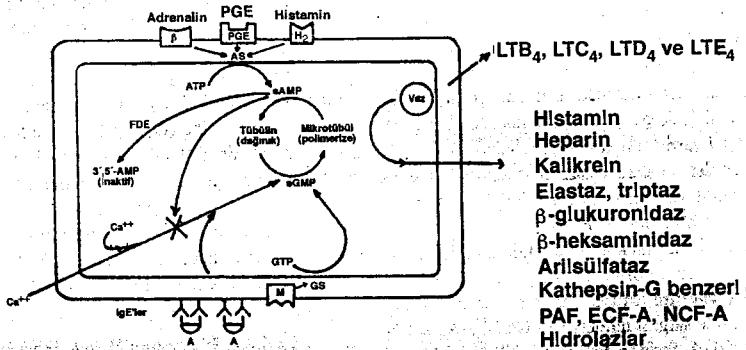
Histamin'in damarla ilgili önemli diğer etkisi, **"kapiler" permeabilitesini** artırmasıdır. Bunun sonucu plazma suyu ve proteinleri ekstraselüler aralığa kaçar ve ödem oluşur. Histamin yüksek dozda verilmişse kapiler dışına sıvı sızması önemli boyutlara ulaşır; hemokonsantrasyon ve hipovolemi oluşur. Histaminin kapiler permeabilitesini artırması, gerçekte kapilerler düzeyinde değil **postkapiler venüller** düzeyinde olur; permeabilite artması orada histamin'in endotel hücrelerini büzerek bu hücreler arasındaki aralıkları genişletmesine bağlıdır. Bu etkiden H_1 reseptörler sorumludur ve klasik antihistaminikler tarafından antagonize edilir. Histamin ayrıca, endotel hücrelerinde bir adezyon molekülü olan P-selektin'in sentezini artırarak **dokuya lökosit migrasyonunu** artırır. Bu etki de H_1 reseptörler aracılığı ile olur.

Cilt içine ufak dozda histamin injekte edilmesi, **Lewis'in üçlü cevabı** denilen bir reaksiyonun oluşmasına neden olur. Bu reaksiyonda histamin tarafından damarların genişletilmesi, "kapiler" permeabilitesinin artırılması ve aferent sinir uçlarının stimüle edilmesi rol oynar. İnjeksiyon yerinde önce bir kızarıklık ve daha sonra kan sıvısının sızması sonucu ürtiker (**ödem papülü**) oluşur. Bu kızarıklık ve onun yerini alan papül üçlü cevabın iki öğesini oluşturur. Üçüncü öğe ise; papül çevresinde oluşan, nisbeten geniş bir alana yayılan ve dış sınırı düzensiz olan **hale ("flare") şeklindeki kızarıklıktır.** Bu kızarıklık, akson refleksi sonucu cilt damarlarının genişlemesine bağlıdır. Şöyle ki, histamin, injekte edildiği yerdeki aferent sinir uçlarını uyarır, sinir lifleri içinde periferden merkeze doğru ilerleyen stimulus bu liflerin o yerdeki yan dalları (kollateralleri) içinde geri döner ve onların stimülasyonu sonucu uçlarında açığa çıkan vazodilatör bir madde, hale şeklindeki kızarıklığa neden olur. Bu vazodilatör maddenin P maddesi ve benzeri taşikininler olduğu sanılmaktadır. Lokal kapsaisin uygulanarak P maddesinin sinir uçlarından boşaltılması veya P maddesi ve benzeri taşikininlerin antagonistlerinin uygulanması haleyi önler. Afferent sinir lifleri içinde SSS'ne ulaşan uyarı ise injeksiyon yerinde yanma, gidişme ve kaşınma duyumsanmasına neden olur. Deneğe önceden histamin H_1-blokörü ilaç verilirse Lewis'in üçlü cevabı artık ortaya çıkmaz veya hafif olur; ilave olarak H_2-blokörü verilmesi daha fazla bir blokaj yapmaz. Son zamanlarda halenin oluşmasında spinal bir refleksin rol oynayabileceğini gösteren bulgular elde edilmiştir. Omurilik kesisi olan hastalarda halenin oluşmadığı gösterilmiştir.

Histamin mutad dozda injeksiyon suretiyle verildiğinde, **kalp üzerindeki** direkt etkileri belirgin değildir. İnsanda kan basıncındaki düşmenin uyandırdığı baroreseptör refleksi taşikardiye neden olur. Taşikardi oluşmasında sinüs düğümündeki H_2 reseptörlerin uyarılmasının da katkısı vardır. Refleks etki, H_1 reseptörler aracılığı ile oluşan direkt negatif inotrop etkiyi de bastırır. Koroner kan akımı histamin tarafından artırılır. Hafif anafilaktik reaksiyonlarda taşikardi histamin salıverilmesinin tek belirtisi olabilir.

İzole kalpte histamin pozitif inotrop, pozitif kronotrop ve negatif dromotrop etki (A-V iletim yavaşlaması) yapar, ayrıca aritmi oluşturur. Pozitif kronotrop etki (sinus düğümünün deşarj hızının artması) ve ventrikül kasındaki inotrop etki, H_2 reseptörlerin aktive edilmesine bağlıdır. Aritmi yapıcı etki, myokardda gerek iletimin uzamasından ve gerekse otomatisitenin artmasından ileri gelir. Bu bozuklukların birincisinden H_1 reseptörler, ikincisinden ise H_2 reseptörler sorumludur. Yaşamı tehdit eden ağır anafilaktik reaksiyonda kalpte aşırı miktarda histamin ve diğer otakoidlerin salıverilmesi ventrikül fibrilasyonuna kadar giden ciddi aritmilere neden olabilir.

Trakeobronşiyal düz kaslar: Histamin, insan, at, kobay ve diğer bazı memelilerin **trakeobronşiyal düz kaslarını büzer;** hava yollarının rezistansını artırır ve yeterli dozda verilmişse bronkospazm yapar. Hava yollarının düz kaslarında, oranı türe ve segmente göre değişmek üzere, hem H_1 ve hem de H_2 reseptörler bulunur. H_1 reseptörlerin aktivasyonu düz kasın kasılmasına (dolayısıyla bronkokonstriksiyona), H_2 reseptörleri aktivasyonu ise düz kasın gevşemesine (dolayısıyla bronkodilatasyona) neden olur. Belli bir memeli türünde trakeobronşiyal kanalın belirli bir segmentinin histamine verdiği cevap H_1/H_2 reseptör oranına bağlıdır. Yukarıda sayılan türlerde hava yollarında H_1 reseptörler egemen durumdadır. Histamin, H_2 reseptörleri aracılığı ile **trakeobronşiyal mukozanın mukus salgısını artırır;** buna ileride ilgili kısımda değinilmiştir.



Şekil 86.1. Mast hücresinde histamin ve sağ tarafta yazılı diğer otakoidlerin ve enzimlerin, antijen (A)-antikor (IgE) birleşmesi sonucu ve çeşitli etkenlerin Ca^{2+}'un içeri girişini veya hücre içinde mobilizasyonunu artırması sonucu salıverilmesi ve salıverilmeyi modüle eden reseptörler. PGE'ler, β-mimetik ilaçlar ve noradrenalin adenilil siklazı (AS'yi) aktive ederek salıverilmeyi inhibe ederler. Histamin kendi salıverilmesini, H_2 reseptörler üzerinden feedback inhibisyonla azaltır. Kolinerjik ilaçlar, muskarinik reseptörleri (M) aktive ederek guanilat siklazı (GS'yi) stimüle ederler ve histamin salıverilmesini artırırlar. Salıverilmenin artırılması ve inhibisyonu, adı geçen olaylar sonucu tübülin makromoleküllerinin, sırasıyla mikrotübüller şeklinde polimerize olması veya depolimerize olması ile gerçekleştirilir. PDE: fosfodiesteraz, Vez: Histamin vezikülü; PAF: trombosit aktive edici faktör; ECF-A: eozinofil kemotaktik faktör-A; NCF-A: nötrofil kemotaktik faktör-A.

Histamin trakeobronşiyal kanalı indirekt olarak da etkiler. Bunun örnekleri şunlardır: i) Histamin akciğerlerde aferent sinir uçlarında yer alan H_1 reseptörleri aktive ederek nöronal stimülasyon yapar; bunun sonucu oluşan vagal refleksle bronşlar büzülür. ii) Histamin solunum yollarında bronkokonstriktör endojen maddeler olan $PGF_{2\alpha}$ ve tromboksan A_2'nin sentez ve salıverilmesini artırır. Bu etki H_1 reseptörleri aracılığı ile oluşur. iii) Histamin aynı yerlerde bronkodilatör maddeler olan PGE'lerin ve katekolaminlerin salıverilmesini de artırır. Ayrıca, kolinerjik sinir uçları üzerindeki H_3 reseptörleri aktive ederek asetilkolin salıverilmesini azaltabilir; bu etki de bronkodilatasyona katkıda bulunabilir.

Normal bir insanda mutad dozda injekte edilen histamin belirgin derecede bir bronkospazm yapar; fakat bronşiyal astmalı hastalarda nefes darlığına neden olacak kadar fazla bronkospazm yapar. İnsanlarda astmanın patojenezinde solunum yollarının düz kaslarında bronkodilatör nitelikte olan H_2 reseptörlerinin azalmasının rol oynadığı bir varsayım olarak ileri sürülmüştür.

Kobay histaminin bronkokonstriktör etkisine en fazla duyarlı olan deney hayvanı türüdür; bunlarda akut histamin intoksikasyonunun en göze çarpan belirtileri bronkospazma bağlı olanlardır ve sonuçta hayvan asfiksiden ölebilir.

Diğer düz kaslı organlara etkisi: Histamin barsak düz kasını büzer, barsakların tonus ve motilitesini artırır. Kobay ileumu histaminin büzücü etkisine fazla duyarlıdır ve izole kobay terminal ileumu preparatı histamin biyoeseyi için kullanılabilir. Bu etkiler H_1 reseptörleri aracılığı ile oluşur.

Histamin bazı memeli türlerinde **uterus düz kasını** büzer. Uterus düz kasının histamine duyarlığı östrus siklusunun dönemine göre veya gebelik sırasında fazla değişme göstermez. Sıçan uterusu histamin tarafından H_2 reseptörler aracılığı ile gevşetilir. İnsanda uterus üzerinde büzücü etkisi vardır, fakat belirgin değildir.

Dış salgı bezleri üzerine etkisi: İnsanda mide mukozasının asid salgılayan paryetal hücreleri histamine en fazla duyarlı olan hücrelerdir. Kan basıncını etkilemeyecek kadar ufak dozda injekte edildiğinde bile, histamin bu hücrelerin H_2 reseptörlerini aktive ederek **midenin asid ve pepsin salgısını artırır.** Vagus sinirlerinin kesilmesi halinde, mide salgı hücrelerinin histamine karşı duyarlığı azalır, fakat ortadan kalkmaz. Endojen histaminin midenin asid salgılamasındaki fizyolojik öneminden ileride sözedilmiştir.

Tükrük, gözyaşı, bronş mukozası ve barsak mukozası bezleri ile pankreasın dış salgısı histamin tarafından artırılır. Bu bezlerin histamine duyarlığı, midenin asid salgılayan bezlerininkine göre düşüktür. Histamin solunum yolu mukozasında mukus salgılayan goblet hücrelerini H_2 reseptörleri aracılığı ile stimüle eder ve mukus (muköz glikoprotein) salgısını artırır.

Diğer etkileri: Histamin doku içine injekte edildiğinde aferent sinir uçlarını uyarır. Cilt içine injeksiyonu yanma ve kaşınma duygusuna, oysaki cildin alt tabakalarına ve ciltaltına injeksiyonu ağrıya neden olur.

Dış salgı bezlerinde histamin kolinerjik sinir uçlarını da uyarır ve asetilkolin salıverilmesini artırır; stimülan etkisinin denerve bezlerde azalmış olması veya atropin tarafından kısmen bloke edilmesi histamin'in bu niteliği ile açıklanır. Adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini ise presinaptik H_3 reseptörleri aracılığı ile inhibe eder.

Otonom gangliyon hücreleri ve onların analogu olan adrenal medullasındaki kromafin hücreler, histamin tarafından H_1 reseptörler aracılığı ile stimüle edilirler. Sonuncu etkiye bağlı olarak medulladan katekolamin salıverilmesi artar. Bu sinirsel etkiler, normal insanda i.v. histamin injekte edildiği zaman ortaya çıkmaz; deney hayvanlarında otonomik gangliyon ve adrenal bezinin arteri içine histamin injekte edildiği zaman oluşur. Feokromositomalı hastalar histamin'in adrenal medullasını uyarıcı etkisine duyarlıdırlar. Bunlarda ufak dozda i.v. histamin injeksiyonu kan basıncında düşme değil, genellikle yükselme yapar.

Sıçanlarda hipotalamus dokusu içine histamin injeksiyonu hipotermi, susama ve antidiürez oluşturur. Köpeklerde area postremaya (4. ventrikül tabanında) histamin uygulanması, kusmaya neden olur. Anestezisiz sıçanlarda beyinde lateral ventriküller içine injekte edilen histamin sempatoadrenal hiperaktiviteye neden olur ve bu etki H_1-reseptör blokörleri ile önlenebilir.

Hücresel immünitede rol oynayan lenfositlerin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve antikor ve migrasyon inhibitörü faktör (MİF) yapımını histamin, H_2 reseptörler aracılığı ile inhibe eder. Histamin bu nedenle sitotoksik ve gecikmiş tipteki aşırı-duyarlık reaksiyonlarını azaltabilir veya önleyebilir. Histaminin önemli bir immünoregülatör madde olduğu söylenebilir. Histamin dokuda eozinofil ve nötrofil lökositlerin damar dışına migrasyonunu artırır. Histamin köpeklerde nötrofil lökositoz oluşturur. Bu etkisi H_2 reseptör blokörleri tarafından önlenir.

Endojen Histaminin Fizyolojik ve Patolojik Olaylardaki Rolü

Sistemik ve lokal anafilaksi (Tip 1 alerjik reaksiyonlar): Bu immünolojik olaylar, vücuda giren antijenin; mast hücreleri, bazofil lökositler, eozinofil lökositler ve polimorfonükleer lökositlerde membran üzerine bağlanmış reajinik antikorlar (İgE) ile birleşmesi sonucu başlatılırlar ve derhal başlayan aşırı-duyarlık reaksiyonlarının

tipik örnekleridirler. Bu tür reaksiyonlara 12. Konu IV. Bölümde değinilmiştir.

Fiziksel faktörlere bağlı alerjik reaksiyonlar: Duyarlı kimselerde cildin basınç yapılarak çizilmesi, çizilen bölgede hemen ürtiker ve eritem oluşumuna neden olur. **Dermografizm** denilen bu olay da mast hücrelerinden histamin salıverilmesine bağlıdır. **Soğuk alerjisi veya soğuğa bağlı ürtiker** denilen hastalığın soğuğa maruz kalındığında hemen oluşan tipi ile **vibrasyona bağlı anjiyoödem** de mast hücrelerinden histamin ve diğer endojen maddelerin salıverilmesine bağlıdır. Bazı kimselerde sıcak su ile banyo yapıldığında ortaya çıkan **ısı alerjisi** veya **ısı ürtikeri** denilen durumun jeneralize tipinde de histamin salıverilmesinin önemli rolü vardır. Soğuk ve ısı alerjisinin belirtilen tiplerinde, anjiyoödem ve eritem gibi lokal reaksiyonlar yanında hipotansiyon, bayılma ve bronkospazm gibi salıverilen histaminin sistemik etkisine bağlı reaksiyonlar da ortaya çıkar. Jeneralize ısı alerjisi olan kişilerde cilt içine veya altına metakolin gibi muskarinik kolinerjik ilaçların injeksiyonu, lokal alerjik reaksiyonlara neden olduğu için bu hastalığa **kolinerjik ürtiker** adı da verilir.

Kompleman aracılığı ile olan alerjik reaksiyonlar: Diğer adıyla tip II ve tip III reaksiyonlar (bak.12.Konu III.Bölüm) diye de bilinen bu tür reaksiyonlarda da histamin rol oynayabilir. Şöyle ki İgG ve İgM şeklindeki antikorlar, kompleman'ın histamin salıverici öğelerini aktive ederek, mast hücrelerinden histamin ve diğer endojen etkin maddelerin salıverilmesini başlatabilirler. Ayrıca temas dermatiti gibi tip IV alerjik reaksiyonlarda histamin salıverilmesi artabilir ve kaşıntıdan bu madde sorumlu olabilir.

İlaçlar, venomlar ve diğer ksenobiyotikler tarafından histamin salıverilmesi: İlaçların ve kimyasal maddelerin yaptığı histamin salıverilmesinde **iki durum ayırt edilir.** (i) Madde hapten rolü oynar ve ona karşı vücutta alerji gelişir. Haptene karşı oluşan antijen ile mast hücresi membranı üzerindeki antikorun birleşmesi, mast hücresinden histamin salıverilmesini artırır. (ii) Madde immünolojik bir reaksiyonun aracılığı olmaksızın mast hücrelerini doğrudan doğruya etkiler ve kimyasal etkisiyle mast hücrelerinin granülleri içinde bağlı durumda olan histaminin hücre dışına salıverilmesine neden olur. Kimyasal etkenler tarafından mast hücrelerinden histamin salıverilmesinin mekanizmasına Kitabın 7. Baskısının 3. Cildinde değinilmiş ve madde örnekleri verilmiştir (bak. s. 2743-44).

Mast hücresi yüzeyinde **beta-adrenerjik reseptörler, PGE reseptörleri ve histamin H_2 reseptörleri** de bulunur. Bu reseptörlerin kendilerine uyan agonistler tarafından aktivasyonu; adenilil siklaz-sAMP sistemini uyararak, diğer reseptörlerin aktivasyonuna bağlı histamin ve ona eşlik eden diğer maddelerin salıverilmesini inhibe eder. Hücrede sAMP düzeyini yükselten teofilin ve diğer fosfodiesteraz inhibitörleri de aynı etkiyi oluştururlar. **Alfa-etkili sempatomimetik ilaçlar** ise hücrede sAMP düzeyini azaltarak salıverilmeyi artırırlar. **Muskarinik kolinerjik ilaçlar,** hücrede adenilil siklazı inhibe ederek veya guanilat siklaz-sGMP sistemini aktive ederek salıverilmeyi stimüle edebilirler (Şekil 86.1).

Besin zehirlenmesine katkısı: Bozulmuş balık ve su ürünlerinin yenilmesi sonucu meydana gelen, bulantı, kusma, başağrısı, terleme ve yüz kızarmasının eşlik ettiği besin zehirlenmelerinde bozuk besin içinde fazla miktarda **histamin alınmış olması** rol oynayabilir. Bu tür zehirlenme H_1 reseptör blokörleri ile tedaviye iyi yanıt verir.

Mast hücresi ve bazofil hücre tümörleri: Ciltte mast hücresi kümelerinin oluşması ile karakterize **cilt mastositozu (urticaria pigmentosa)** hastalarında ve vücutta çeşitli organlarda mast hücresi kümelerinin oluşması ile karakterize **sistemik mastositozis'li** hastalarda veya agresif maliny mastositoz ve mast hücresi lösemisinde, mast hücrelerinin aşırı çoğalması nedeniyle fazla histamin salıverilir ve vücut sıvılarındaki histamin düzeyi ile idrarla atılan histamin ve metabolitlerinin miktarı artar. Aynı durum (histamin itrahının artması hariç) kanda bazofil lökositlerin aşırı derecede çoğaldığı **myelojen lösemide** de olur. Bütün bu tümoral hastalıklarda vücutta aşırı miktarda oluşan histamine ve prostaglandinlere bağlı olarak, hipotansiyon, ishal, peptik ülser, ciltte ürtiker ve kaşıntı ve yüzde kızarma gibi belirtiler ortaya çıkar.

Midenin asid salgılaması: Mide mukozasında histamin içeren hücreler bulunur. Histaminosit diye adlandırılan bu hücreler mide mukoza bezlerinde asid salgılayan paryetal hücrelerin yakınında bulunurlar. Midenin asid salgılamasına katkıları 95. Konuda açıklanmıştır.

Periferik ve santral sinir sistemi: Kaşıntı, yanma veya ağrı duygusu uyandıran bazı faktörlerin bu etkilerinin, hiç olmazsa kısmen dokudan histamin salıvermelerine ve serbest kalan histaminin aferent sinir uçlarını uyarmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Beyindeki histaminin nöromediyatör olarak işlevine ve intraserebroventriküler histamin injeksiyonunun beyindeki etkilerine 54. Konuda değinilmiştir. Periferde adrenerjik ve kolinerjik sinir uçlarında presinaptik histamin H_3 reseptörleri bulunur, bunların histamin ile aktivasyonu noradrenalin ve asetilkolin salıverilmesini birçok dokuda genellikle inhibe eder.

Doku proliferasyonu ve onarımı: Fötusta ve maliny tümörlerin bazı tiplerinde, kemik iliğinde, yara çevresindeki granülasyon dokusunda ve rejenerasyona uğrayan organ bölümünde histamin düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu yapıların ortak niteliği, hücre proliferas-

yonunun hızlı olmasıdır. Sözü edilen ilişkiye dayanarak histaminin hücre proliferasyonunu hızlandırdığı ileri sürülmüştür. Histamin oluşumunu azaltan histidin dekarboksilaz inhibitörlerinin fötal gelişimi durdurmaları, histamin oluşumunu artıran ilaçların ise yara nedbeleşmesini hızlandırmaları bu görüşü destekleyen bulgulardır.

Histamin Preparatları ve Kullanılışı

Histamin aşağıdaki indikasyonlarda fosfat veya dihidroklorür tuzu şeklinde kullanılır. Histamin fosfat % 36 oranında baz histamin içerir. Müstahzarı ml'de 0.1 veya 0.5 mg histamin içeren steril solüsyon halinde 1 ml'lik ampuller şeklinde özel hazırlatılır; s.k. veya i.v. uygulanır.

Aklorhidri teşhisi: Açlık mide suyu nümunesinde hidroklorik asid bulunmaması mutlaka hastada aklorhidri bulunduğunu göstermez. Aklorhidri yeterli bir stimulusa rağmen mide-salgı bezlerinin hidroklorik asid salgılayamaması halidir. Salgının stimülasyonu için aç bırakılmış hastalara ciltaltından 0.5-1 mg dozunda histamin injekte edilir. İnjeksiyonu izleyen 1-2 saat boyunca mide kateteri aracılığı ile mide suyu nümuneleri alınarak asid ölçülür. Histaminle stimülasyona rağmen asid salgılanmaması aklorhidriyi gösterir. Böyle bir durum atrofik gastrit, pernisyöz anemi ve mide kanseri olgularında ortaya çıkar ve histamin testi bu patolojik durumların teşhisine yardım eder.

Aklorhidri teşhisi için histamin injekte edilmesi çeşitli yan tesirlere neden olabilir. Bunları önlemek için daha önce bir klasik antihistaminik ilaç injeksiyonu yararlı olur.

Feokromositoma teşhisi: Feokromositoma şüphe edilen, fakat inceleme sırasında kan basıncı normal olan hastalara 0.1-0.2 mg histamin 10 ml steril izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde i.v. injekte edilir. Feokromositoma varsa histamin kan basıncını düşürmez, aksine yükseltir. Yükselme injeksiyondan yaklaşık 2 dakika sonra maksimuma erişir. Bazen kan basıncı 100 mm Hg kadarlık aşırı bir yükselme gösterebilir.

Meniere hastalığı: 250 ml izotonik sıvı içinde 2.5 mg histamin'in i.v. infüzyonla, sistolik kan basıncını 10-15 mm Hg'den fazla düşürmeyecek bir hızda (16-60 damla/dak) uygulanmasının iç kulaktaki vazodilatör etkisi nedeniyle bu hastalıkta vertigoyu düzelttiği bulunmuştur.

Diğer kullanış yerleri: İnsanda aferent sinirlerin kesilmesi veya dejenerasyonuna bağlı durumlarda belirli bir cilt bölgesinde duyusal innervasyonun durumunu belirlemek için Lewis'in üçlü cevabından yararlanılabilir. (bak. 7. Baskı 3. Cilt, s. 2746).

Histaminin yan tesirleri : Aşırı dozda histamin injekte edildiğinde veya vücutta aşırı miktarda histamin salıverildiğinde hipotansiyon, taşikardi, bronkospazm ve buna bağlı dispne, şiddetli başağrısı, bulantı, kusma ve diyare gibi belirtiler ortaya çıkar. Tedavi için klasik antihistaminik ilaçlar ve adrenalin injekte edilir. Adrenalin, vazokonstriktör ve bronkodilatör etkileri nedeniyle histaminin fizyolojik antagonistidir; ayrıca, histamin salıveren ilaçlara bağlı reaksiyonlarda mast hücrelerinin ß-adrenerjik reseptörlerini aktive ederek histamin salıverilmesini inhibe eder.

Betahistin Hidroklorür

Betazol gibi, bir histamin analogudur. Histamindeki imidazol halkası yerine piridin halkası içerir; ayrıca etilamin yan zincirindeki amin grubu metillenmiştir. Bu nedenle DAO'a dayanıklıdır ve ağız yolundan alındığında sistemik biyoyararlanımı çok yüksektir. Vazodilatör etkisi klasik antihistaminikler tarafından bloke edilebilir. İç kulakta mikrosirkülasyonu düzelttiği ileri sürülmüştür. **Meniere hastalığının tedavisinde** ağızdan günde 3 kez 8 mg dozunda kullanılır.

Betazol

Kimyasal yapısı bakımından histaminden imidazol yerine pirazol halkası içermesi ile ayrılır. Histamin gibi, histamin reseptörlerini aktive eder.

Midenin asid salgılayan bezleri üzerindeki etkinliği kardiyovasküler sistem ve bronşlar üzerindeki etkinliğine oranla daha fazladır. Histamin H_2 reseptörlerine nisbi selektiflik gösteren bir agonisttir. Bu nedenle histamine göre daha hafif yan tesir oluşturarak, mide asid salgılanmasını eşdeğer dozdaki histaminden daha güçlü bir şekilde stimüle eder. Aklorhidri teşhisi için histamine tercih edilir. Bu amaçla ciltaltından 50-100 mg dozunda injekte edilir. Betazol hidroklorür, ml'de 50 mg ilaç içeren 1 ml'lik ampuller şeklinde bulunur. Bu ilaç ağız yolundan da kullanılabilir.

II. Histamin Reseptör Blokörleri

Hücrelerin histamin reseptörlerini bloke eden ilaçlardır. Bu reseptörlere karşı histamin ile yarışırlar ve histamin'in etkisini kompetitif bir şekilde bloke ederler. Antihistaminik ilaçlar reseptörlerle ilgili olarak kendi başlarına etki oluşturmazlar, fakat reseptörler histamin tarafından aktive edilmiş ve histamin etkisi oluşmuşsa, onu azaltırlar veya ortadan kaldırırlar ya da histaminin etki yapmasını önlerler. Özgül (antihistaminik) etki yapabilmeleri için ortamda histamin bulunması gerekir.

Antihistaminik ilaçların bir bölümü, sadece histamin H_1 reseptörlerini bloke ederler. Diğer bölümü ise sadece H_2 reseptörleri bloke ederler. H_1 reseptörleri bloke edenler ilk olarak 1930'larda bulunmuşlardır, bunlara klasik antihistaminikler adı da verilir. H_2 reseptörleri bloke edenler, ilk olarak 1972'de bulunmuşlardır. Bunlardan halen ilaç olarak kullanılanlar simetidin, ranitidin, famotidin ve nizatidindir. H_3 reseptör agonistlerinin gastroprotektif, antiinflamatuvar ve antikonvülzan olarak, antagonistlerinin ise obezite, kognitif disfonksiyon ve dikkat eksikliği bulunan hiperaktif çocuklarda kullanılma potansiyeli olduğu bildirilmiştir. Birçok H_3 reseptör agonisti ve antagonisti geliştirilmiş olmasına karşın henüz hiçbirinin klinik kullanımı yoktur.

1. Histamin H_1 Reseptör Blokörleri

Bunlara klasik antihistaminikler de denilir. Halen kullanılmakta olan klasik antihistaminiklerin çoğu ortak bir yapı özelliği gösterirler. Şöyle ki, terfenadin ve benzeri yeni antihistaminikler hariç, çoğunun molekülünde, histamininkinde olduğu gibi, bir **sübstitüe etilamin grubu** bulunur.

Yapı benzerliği nedeniyle klasik antihistaminiklerin çoğu **parasempatolitik** etki gösterirler. Bu ilaçlar küçük dozlarda veya düşük konsantrasyonlarda selektif olarak H_1 reseptörlerini bloke ederler. Yüksek dozda veya konsantrasyonda ise selektiflikleri azalır; bazıları muskarinik tipteki asetilkolin reseptörlerini de bloke ederler. Sedasyon-yapmayan antihistaminiklerin antimuskarinik etkinliği zayıftır. Genellikle in vitro preparatlarda uygulanabilen çok yüksek konsantrasyonlarda ise bütün eksitabl hücreleri deprese ederler, **lokal anestezi** oluşturabilirler. Beyindeki nöronların H_1 reseptörlerini bloke etmeleri nedeniyle, ikinci kuşak antihistaminikler hariç genellikle **sedasyon** oluştururlar.

Kimyasal yapılarına göre klasik antihistaminikler **altı gruba** ayrılırlar: **(i) Etanolamin türevleri:** Bu grup ilaçların çoğunun antihistaminik, sedatif ve antikolinerjik etkileri güçlüdür. Bu gruptaki doksilamin ve difenhidramin hipnotik ilaç olarak da kullanılır (bak. 60. Konu). Taşıt tutmasına karşı etkilidirler; Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılabilirler. **(ii) Etilendiamin türevleri:** Güçlü antihistaminik etki ve belirgin derecede sedatif et-

TABLO 86.1
Klasik antihistaminiklerin bazı temel etki ve yan tesirleri[1]

	Bir kezlik (günlük) dozu (mg)	Sedatif etki	Antimuskarinik etki	Antiemetik etki	TT'yi önleyici etki
Etanolaminler		++/+++	+++	+	++/+++
Difenhidramin[3]	20 (200)				
Dimenhidrinat	50 (150)				
Karbinoksamin	12 (24)				
Doksilamin[3]	25 (25)				
Klorfenoksamin	20 (80)				
Etilendiaminler		+/++	±	–	±
Antazolin	100 (400)				
Mepiramin (pirilamin)[3]	50 (150)				
Tripelenamin	50 (150)				
Alkilaminler		+	++	–	–
Akrivastin[4]	8 (24)				
Deksklorfeniramin[2]	2 (12)				
Deksbromfeniramin[2]	4 (24)				
Bromfeniramin	16 (48)				
Dimetinden	2 (6)				
Triprolidin	5 (15)				
Piperidinler		±	+/++	–	–
Terfenadin[4]	60 (120)				
Feksofenidin[4]	120 (120)				
Loratadin[4]	10 (10)				
Desloratadin[4]	5 (5)				
Siproheptadin[5]	4 (20)				
Piperazinler		+	+	+	+++
Buklizin	25 (100)				
Meklizin	25 (100)				
Sinarizin	25 (150)				
Hidroksizin	25 (75)				
Setirizin[4]	10 (10)				
Levosetirizin[4]	5 (5)				
Fenotiazinler		++	+++	+++	+++
Prometazin[3]	50 (150)				
Mekitazin	5 (10)				

1. Hepsi ağızdan alınırlar, bazılarının injeksiyonluk ampulleri vardır. Bazılarının lokal uygulamaya özgü merhem veya solüsyonları da vardır. Kısaltmalar, hkl: hidroklorür; hmlt: hidrojen maleat, mlt. maleat; fmt: fumarat; TT: taşıt tutması. 2. Feniramin maleat'ın klorlu veya bromlu türevlerinin dekstroizomeridir. 3. Hipnosedatif olarak da kullanılırlar (bak. 65.Konu). 4. Akrivastin, feksofenadin (terfenadinin metaboliti), loratadin, desloratadin, setirizin, levosetirizin, mizolastin ve terfenadin göreceli anlamda "sedasyon-yapmayan" daha yeni ilaçlardır; bunlara **ikinci kuşak antihistaminikler** adı da verilir. Bunların etki süresi, akrivastin hariç, uzun olduğundan genellikle günde bir kez kullanılır. 5. Aynı zamanda anti-serotonin etkinliği vardır. **Azelastin ve levokabastin** lokal kullanılır, listede gösterilmemiştir.

ki gösterirler. **(iii) Arilalkilamin türevleri:** Kitlelerine göre en güçlü etkinlik gösteren antihistaminiklerdir. Bu nedenle diğerlerine göre daha küçük miktarda kullanılırlar. Sedatif etkileri zayıftır, stimülan etki yapma potansiyelleri vardır. **(iv) Piperazin türevleri:** Nisbeten uzun etki süreli ilaçlardır. Sedatif ve antikolinerjik etkileri nisbeten zayıftır. Hareket hastalığına karşı etkilidirler; antiemetik etkileri nedeniyle diğer tür bulantı ve kusmalara karşı da etkili olabilirler. **(v) Fenotiazinler:** Güçlü antihistaminik, sedatif ve antiemetik etki gösterirler. Belirgin antikolinerjik etkileri de vardır. Etki süreleri nisbeten uzundur. **(vi) Piperidin türevleri:** Kan-beyin engelini zor aşmaları ile diğer klasik antihistaminiklerden ayrılırlar. Sedatif etkileri azaltılmış ikinci kuşak antihistaminikler olan terfenadin, feksofenidin, loratadin, desloratadin (loratadinin aktif ana metaboliti), setirizin, levosetirizin (setirizinin aktif enantiyomeri) ve ebastin bu gruptadırlar; bu ilaçların antikolinerjik etkileri de diğer antihistaminiklerinkine kıyasla zayıftır. Bu gruptan astemizol kalple ilgili tehlikeli etkileşme riski nedeniyle son zamanlarda kullanımdan kaldırılmıştır. Bu sınıflandırma dışında kalan az sayıda, çeşitli yapıda antihistaminik ilaçlar da vardır (bak. Tablo 86.1).

Farmakokinetik Özellikleri

Klasik antihistaminiklerin çoğu nisbeten fazla lipofilik bileşiklerdir. Uzun zamandan beri kullanılan eski klasik antihistaminiklerin farmakokinetik özellikleri fazla incelenmemiştir. Klasik antihistaminikler mide-barsak kanalından iyi absorbe olurlar; fakat karaciğerde önemli ölçüde ilk geçişte eliminasyona maruz kaldıklarından çoğunun sistemik biyoyararlanımı tam değildir ve bireylerarası değişkenlik gösterir. Doruk plazma konsantrasyonuna oral alınışlarından genellikle 2-3 saat sonra ulaşırlar. Plazma proteinlerine görece yüksek oranda (% 80-96) bağlanırlar. **Terfenadin, feksofenadin, loratadin, desloratadin, mizolastin, setirizin** ve **levosetirizin** hariç diğerleri kan-beyin engelini kolayca geçerler; adı geçen piperidin veya piridin türevi altı ilaç kan-beyin engelini zor aşar ve sedatif ve diğer santral etkileri zayıftır veya yoktur. Bunlara kısaca **sedasyon-yapmayan** (göreceli anlamda) veya **ikinci kuşak antihistaminikler** adı verilir. Astemizol, terfenadin, loratadin ve ebastin'in metabolitleri de etkinlik gösterir; ilk iki bileşik ayrıca enterohepatik dolanıma da girerler. Terfenadin tam bir ön-ilaçtır; mide-barsak kanalından absorbe edildikten sonra karaciğerden ilk geçişi sırasında tama yakın bir kısmı etkin asid metabolitine (terfenadin karboksilat'a) dönüştürülür ve sistemik dolaşıma o şekilde girer; bu etkin metabolit kan-beyin engelini pek geçemez. Klasik antihistaminiklerin büyük bir bölümü **karaciğerde metabolize edilerek** elimine edilirler; akrivastin ve setirizin ise önemli ölçüde renal itrahla elimine edilirler. Bu ilaçların eliminasyon hızları ve dolayısıyla eliminasyon yarılanma ömürleri ilaca göre değişir. **Eski ilaçların** çoğunun (difenhidramin ve sinarizin gibi) **yarılanma ömrü nisbeten kısadır** (3-4 saat). **Aşağıdaki ilaçlar** yavaş inaktive edilirler; bir kezlik dozlarının etkisi 10-12 saat kadar sürer ve günde genellikle bir ya da iki kez olarak verilirler: klemastin, klorfeniramin, klorsiklizin, meklizin, prometazin, metdilazin ve ikinci kuşak ilaçlar (akrivastin hariç). Bu ilaçların etkileri, kısa etki süreli olanlara göre daha geç başlar. Astemizol ve aktif metaboliti, en yavaş elimine edilen ve H_1 reseptörlere en sıkı tutunan maddelerdir; bu ilacın vücutta yarılanma ömrü 9 gün kadardır. Uzun etkili olan diğer antihistaminiklerden loratadin, terfenadin, feksofenadin ve klorfeniramin'in eliminasyon yarılanma ömürleri 15-20 saat dolayındadır. Loratadin ve feksofenadin günde bir kez verilir ve etkileri çabuk başlar. Setirizin ve mizolastin'in eliminasyon yarılanma ömürleri sırasıyla yaklaşık 7 ve 13 saattir; ancak etkileri 24 saat sürer. Akrivastin çabuk elimine edilir ve yarılanma ömrü 1.5 saat kadardır; günde 3 kez verilir. Diğer antihistaminik ilaçların etki süreleri genellikle 4-6 saat kadar sürer ve onlar da günde 3-4 kez verilirler.

Farmakolojik Etkileri

H_1 reseptörleri bloke edip histamini antagonize etmelerine bağlı spesifik etkileri yanında histamin reseptörleri ile ilgisi olmayan çok sayıda spesifik-olmayan etkiler de oluştururlar. Çeşitli antihistaminik ilaç gruplarının bazı terapötik etkileri ve bazı yan tesirler bakımından profilleri Tablo 86.1'de gösterilmiştir.

Histamini antagonize etmekle ilgili (spesifik) etkileri: Dışardan verilen veya vücutta salıverilen histaminin, H_1 reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı vazodilatasyon, "kapiler" permeabilitesinde artma, hipotansiyon, bronkokonstriksiyon ve barsak tonus ve motilitesindeki artma gibi etkilerini antagonize ederler. Bazı memeli türlerinde damar yataklarının bir kısmında histamin'in yaptığı vazokonstriksiyonu (örneğin histaminin tavşanda yaptığı sistemik kan basıncındaki bifazik cevabın presör komponentini, pülmoner damar yatağındaki belirgin vazokonstriksiyonu ve buna bağlı pülmoner arter basıncı yükselmesini) antagonize ederler.

İnsanlarda, düşük dozda verilen histaminin yaptığı vazodilatasyonu ve hipotansiyonu tamamiyle bloke ederler. Yüksek dozda verilen histaminin yaptığı aynı etkileri ise azaltırlar, fakat tamamiyle bloke edemezler; çünkü doz artırıldığında histamin damar düz kaslarının H_1 reseptörleri yanında, H_2 reseptörlerini de uyararak gevşeme yapar.

Histaminin yaptığı "kapiler permeabilitesi" artmasını güçlü bir şekilde antagonize ederler, buna bağlı olan ürtiker veya anjiyoödemi ortadan kaldırırlar. Aferent sinir uçlarındaki H_1 reseptörleri bloke ederek, cilt içine histamin injeksiyonuna bağlı yanma, gidişme ve kaşıntıyı giderirler. Aynı nedenle injeksiyon yeri çevresinde oluşan hale şeklindeki kızarmayı ortadan kaldırırlar. Lewis'in üçlü cevabını önlerler.

Mast hücrelerinde histamin sentezine dokunmazlar. Alerjik olaylar veya histamin salıverici kimyasal maddeler tarafından mast hücrelerinden histamin salıverilmesini inhibe etmezler. Sistemik ve lokal anafilaksi gibi mast hücrelerinden histamin salıverilmesinin önemli rol oynadığı tip I alerjik reaksiyonları (çabuk başlayan reaksiyonları) efektör hücrelerin histamin reseptörlerini bloke ederek kısmen antagonize ederler. Diğer tipteki alerjik reaksiyonlarda histamin dışında kalan otakoidlerin daha fazla katkıda bulunmaları nedeniyle antihistaminikler genellikle yeterli bir terapötik etkinlik göstermezler.

Histaminin yaptığı bronkospazmı ortadan kaldırırlar, fakat adrenalin ve benzeri ß-mimetik etkili sempatomimetik ilaçların, aksine, bronkospazmı tersine çevirip bronşlarda tam bir dilatasyon yapamazlar.

Histaminin otonom gangliyonlar üzerindeki stimülan etkisi ile adrenal medullasından katekolamin salıverici etkisi bu ilaçlar tarafından antagonize edilir.

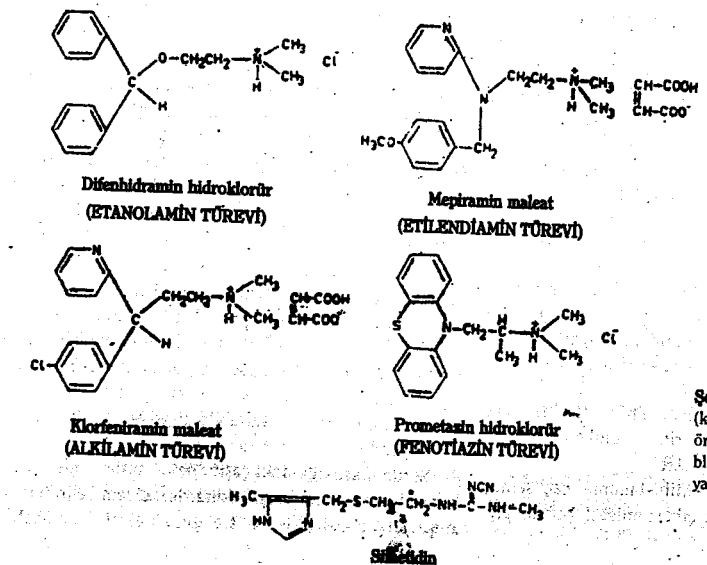
Histaminin, midenin asid salgılayan paryetal hücreleri üzerindeki stimülan etkisine dokunmazlar. Tükrük ve bronş mukoza bezleri gibi diğer dış salgı bezleri üzerinde histaminin salgıyı artırıcı etkisini kısmen inhibe ederler. Çoğunda bulunan antimuskarinik (parasempatolitik) etki nedeniyle, histaminle uyarılmış olma koşulu olmaksızın da tükrük ve bronş mukoza bezlerinin salgısını azaltabilirler. Sonuncu etkileri nedeniyle histaminin solunum yolları mukozasında mukus salgısını artırıcı etkisini de inhibe ederler.

SSS depresyonu: Klasik antihistaminiklerin çoğu mutad dozlarda uyuşukluk ve sedasyon oluştururlar. Bu etkinin beyindeki histaminerjik nöron sisteminin uyanıklığı sürdürücü etkinliğinin H_1 reseptör blokörleri ile ortadan kaldırılmasına bağlı olma olasılığı vardır. Bu ilaçların yaptığı sedasyon, alkol, hipnosedatif ilaçlar ve anksiyolitik ilaçların yaptığı sedasyon gibi öfori yapıcı ve keyfi artırıcı nitelikte değildir. Nöroleptik ilaçların yaptığına benzeyen "yavan" bir sedasyondur. Özellikle etanolamin türevi (doksilamin ve difenhidramin gibi) ve fenotiazin türevi (prometazin gibi) antihistaminik ilaçlar ve mepiramin belirgin sedatif etki oluştururlar. Doksilamin, difenhidramin ve mepiramin hipnotik olarak kullanılabilir. Mutad dozlarda verilen antihistaminikler nadiren, huzursuzluk, eksitasyon ve uykusuzluk yaparlar. Tripelenamin, sedatif ilaçların (metakualon gibi) ve opioid ilaçların (pentazosin vb. gibi) pozitif pekiştirici etkilerini artırır; onlarla karıştırılarak suistimal edilebilir.

Daha sonra çıkarılan **"ikinci kuşak antihistaminikler"** olan akrivastin, feksofenadin, loratadin, setirizin, terfenadin ve mizolastinin sedatif etkinliği oldukça düşüktür. Diğer bir özellikleri (akrivastin hariç) etki sürelerinin uzun olmasıdır. Bunları alanlarda sedasyon ve somnolens daha seyrek görülür veya hiç görülmez. Daha az sedatif etkili olmaları beyine zor girmelerine bağlıdır. Bu ilaçlara **non-sedatif antihistaminikler** denilirse de bu deyim mutlak anlamda değil göreceli anlamda geçerlidir.

Özgül-olmayan Etkileri

Bu etkilerin histamin reseptörlerinin blokajı ile bir ilişkisi yoktur veya halen gösterilememiştir. Çeşitli antihistaminik ilaçların histamin reseptör blokörü etkileri-



Şekil 86.2 H_1 reseptör blokörü (klasik) antihistaminiklerin çeşitli örneklerinin ve H_2 reseptör blokörü simetidin'in kimyasal yapıları.

nin gücü ile spesifik-olmayan etkilerinin gücü arasındaki korrelasyon zayıftır. Örneğin güçlü antihistaminik etkinlik gösteren bir ilacın antiemetik etkisi veya taşıt tutmasına karşı etkinliği zayıf olabilir; başka bir antihistaminik ilaç için ise bunun tersi geçerli olabilir. Bu etkiler aşağıda ayrı başlıklar halinde belirtilmişlerdir.

SSS'de sedasyon dışındaki etkileri: Klasik antihistaminikler iç kulakta semisirküler kanallardaki denge reseptör organlarının uyarılmasına bağlı **taşıt tutması, baş dönmesi ve Meniere hastalığı** gibi durumları tedavi edebilirler. Bu etkinin vestibüler aferent sinirler ile beyin sapında vestibüler nukleusta bulunan nöronlar arasındaki sinapsların blokajına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Beyin sapında vestibüler çekirdeklerin bulunduğu alanda radyoligand bağlama yöntemi ile H_1 reseptörlerin bulunduğu gösterilmiş, fakat hücrelerdeki yerleşimi henüz belirlenmemiştir.

Fenotiazin ve piperazin türevi antihistaminikler, beyin sapındaki chemoreceptor trigger zone'u inhibe ederler; genel anestezi ve ameliyatlardan sonra ortaya çıkan **kusmalara ve gebelik kusmasına** karşı antiemetik ilaç olarak kullanılabilirler (bak. 98. Konu). Bazı antihistaminik ilaçların **antiparkinson etkisi** vardır (bak.69. Konu). Klasik antihistaminikler **toksik doz düzeylerinde SSS'ni stimüle** ederek konvülsiyonlara neden olurlar.

İncelenen deney hayvanlarında, klasik antihistaminiklerin sedatif etkileri, genellikle stimülan etkileri tarafından maskelenir. Bunlarda yüksek dozda lokomotor aktiviteyi artırabilirler, stereotipik davranış ve konvülsiyonlar oluşturabilirler. İnsanlarda da seyrek olarak SSS stimülasyonunu yansıtan yan tesirlere neden olabilirler ve bunlar daha çok bebeklerde ve çocuklarda görülür.

Kalp üzerine etki: Bazı antihistaminik ilaçlar (difenhidramin, mepiramin, prometazin ve antazolin gibi) belirgin lokal anestezik etki gösterirler. Antazolin kalpte belirgin derecede kinidin-benzeri antiaritmik etki de gösterir. Bu ilaç, terfenadin ve astemizol miyokardın repolarizayonunu bozarak yüksek dozda EKG'de Q-T intervalini uzatır.

Otonomik ve diğer etkileri: Antihistaminik ilaçların çoğunun parasempatolitik etki yaptığı daha önce belirtilmiştir. Bazıları (tripelenamin ve antazolin gibi) noradrenalin re-uptake'ini inhibe ederek kokain-benzeri sempatomimetik etki yaparlar ve tiramin-benzeri sempatomimetik ilaçların etkisini inhibe ederler; öte yandan, adrenalin gibi katekolaminlerin etkinliğini artırırlar. Fenotiazin türevleri ise α-adrenerjik reseptörleri bloke ederler.

Siproheptadin güçlü antihistaminik etkisine ilave olarak bazı serotonin reseptörlerini de bloke eder.

İLAÇLAR

Gereğinden fazla sayıda antihistaminik ilaç sentez edilmiş ve müstahzar olarak çıkartılmıştır. Bunlar arasındaki en önemli farklar antihistaminik etkilerinin ve sedatif etkilerinin güçleri bakımındandır. Etki güçlerinin farklı olması dozlarının miktarca farklı olmasına yol açar. Bu ilaçların çoğu eşdeğer dozlarda verildiklerinde aşağı yukarı eşit antihistaminik etkinlik gösterirler. Etanolamin, etilendiamin ve fenotiazin türevleri belirgin sedasyon yaparlar. Piperidin, piperazin ve alkilamin türevi antihistaminiklerin sedatif etkileri genellikle zayıftır; yukarıda belirtildiği gibi, bazı piperidin türevlerinin sedatif etkisi yok denecek kadar azdır.

Çeşitli antihistaminik ilaçlar, dozları ile birlikte kimyasal gruplarına göre Tablo 86.1'de gösterilmiştir. Bu tablodaki ilaçlardan dimenhidrinat, tek bir ilaç olmayıp difenhidramin'in 8-klöroteofilin ile yaptığı tuzdur ve sadece taşıt tutması veya vertigoya karşı kullanılır; antihistaminik olarak kullanılmaz.

Antihistaminik ilaçlar ağızdan, intramüsküler, ciltaltı ve acil durumlarda i.v. olarak uygulanırlar. Ayrıca lokal olarak uygulamaya özgü merhem, losyon ve krem şeklinde preparatları vardır, alerji oluşturabilmeleri nedeniyle bu preparatlar tercih edilmezler.

KULLANILIŞ

H_1 reseptör blokörü antihistaminiklerin en önemli kullanılış yeri alerjik hastalıklardır.

Alerjik hastalıklar: Lokal anafilaksiye bağlı ürtiker ve anjiyoödeme karşı etkilidirler; lokal anafilaksi kritik bir bölgede ise (larinks gibi) veya şiddetli ise birlikte adrenalin verilmesi gerekir. Sistemik anafilaksi (anafilaktik şok)'ta ise histaminden ziyade diğer otakoidlerin büyük ölçüde salıverilmeleri nedeniyle tek başlarına pek etkili değildirler ve ancak adrenalin tedavisine ilave olarak yardımcı ilaç şeklinde uygulanabilirler. Bütün bu durumlarda parenteral yoldan uygulanırlar.

Saman nezlesine (mevsimsel alerjik rinit'e) karşı fazla etkilidirler. Özellikle hapşırmayı, burun akmasını, burun ve boğazdaki kaşıntı hissini ve alerjik konjonktivite bağlı gözlerdeki kaşıntıyı ve lakrimasyonu giderirler. Burun tıkanıklığına ve konjonktivite karşı etkileri zayıftır. Bunun için ayrıca nazal vazokonstriktör ilaçlar verilir. Mevsimin başında ilk belirtiler ortaya çıktığında hemen tedaviye başlanırsa terapötik etkinlikleri daha yüksek olur. **Vazomotor rinite** karşı etkileri önemsizdir. **Böcek sokmalarına** karşı etkilidirler. Zehirli balıklar veya meduza ile temas eden yerde ağrıya karşı difenhidramin gibi güçlü lokal anestezik etkisi olan antihistaminikler lokal injekte edilebilirler. Deneysel olarak, H_2 reseptör blokörlerinin alerjik rinitte supresor T lenfositlerinin etkinliğini artırarak belirtileri azaltabildiği gösterilmiştir; bunun klinik yönden önemi yoktur.

Serum hastalığındaki çeşitli belirtilerden sadece ürtiker ve anjiyoödeme karşı etkilidirler, eklem belirtileri ve ateşe karşı etkisizdirler; hastalığın süresini kısaltmazlar.

Histamin salıveren ilaçların yaptığı hipotansiyona karşı adrenalin injeksiyonuna ilave olarak kullanılabilirler. Damar içine uygulanan radyo-opak (kontrast) ilaçların yaptığı alerjik reaksiyona karşı da adrenalin'e ilave olarak kullanılabilirler.

Bronşiyal astma krizinde terapötik değerleri yoktur. **Kan transfüzyonu** sırasında görülen ürtiker, kaşıntı ve yüz kızarması (flushing) gibi hafif reaksiyonlara karşı yararlıdırlar; pirojen reaksiyonunu etkilemezler.

Taşıt tutması (hareket hastalığı) ve Meniere hastalığı: İlkine karşı dimenhidrinat, prometazin ve meklizin ile benzerleri en etkili antihistaminiklerdir; fakat bir parasempatolitik ilaç olan skopolamininkine göre etkinlikleri daha zayıf bulunmuştur. Antihistaminikler taşıt tutmasını önlemek amacıyla, taşıta binmeden en az yarım saat önce alınmaya başlanılmalı ve gezi boyunca da verilmelidirler. Hastalık belirtileri ortaya çıktıktan sonra verilirlerse, etkinlikleri ileri derecede düşük olur. Bu ilaçların yaptığı sedasyonu efedrin veya amfetamin azaltabilir ve ayrıca, antihistaminiklerin vestibüler etkilerini güçlendirir.

Yukarıda sayılan antihistaminikler ve sinarizin Meniere hastalığı ve diğer vertigo türlerinin tedavisinde yararlı olabilirler.

Anti-emetik olarak kullanılışları: Antihistaminikler vestibüler sistemle ilgili olmayan bulantı ve kusma hallerine karşı genellikle fazla etkili değildirler. Bu durumlarda klorpromazin ve benzeri fenotiazin türevleri kullanılabilir (bak. 103. Konu). Meklizin, türevleri ve doksilamin süksinat gebelik kusmasına karşı etkili bulunmuşlardır; fakat deney hayvanlarında teratojen etki yaptıklarının saptanması bu ilaçların söylenilen indikasyondaki değerini azaltmıştır. İnsanda teratojen etki yaptıklarına dair bir kanıt yoktur. Bazıları, genel anestezi ve ameliyatlardan sonra gelişen bulantı ve kusmalarda yararlı olabilirler.

Soğuk algınlığı (nezle): Bir virus infeksiyonu olan bu durumda antihistaminikler, dekonjestan ve analjezik ilaç içeren kombine müstahzarlar içinde kullanılırlar. Antihistaminikler, parasempatolitik etkileri ile burun ve solunum yolunun diğer kısımlarının salgısını azaltarak sadece buna bağlı belirtileri (burun akması gibi) ve hapşırmayı azaltırlar.

Premedikasyon: Difenhidramin, doksilamin ve prometazin gibi sedatif etkisi fazla olan ilaçlar, genel anestezi ve ameliyattan önce hastayı sakinleştirmek için diğer premedikasyon ilaçları ile birlikte kullanılabilirler.

Parkinson hastalığı: (Bak. 69. Konu).

YAN TESİRLERİ

Klasik antihistaminiklerin en sık görülen yan tesirleri sedasyondur. SSS depresyonuna bağlı olarak uyuşukluk hali, dikkati toplayamama, zihinsel konsantrasyon yeteneğinde azalma, baş dönmesi, ataksi ve uyuma eğilimi oluştururlar. Difenhidramin gibi etanolamin türevi ilaçları veya fenotiazin türevi ilaçları alan hastaların, taşıt ve kullanılması dikkat isteyen makineleri kullanmamaları tavsiye edilir. Antihistaminik ilaçlar SSS'ni deprese eden alkol ve hipnosedatif ilaçların sedatif etkisini artırırlar. Astemizol, terfenadin, feksofenadin, loratadin, setirizin ve ebastin'in sedatif etkisi pek yoktur.

Parasempatolitik etkileri nedeniyle ağız kuruluğu, bulanık görme, taşikardi, idrar retansiyonu, kabızlık ve atropin-benzeri ilaçlara özgü diğer yan tesirleri oluşturabilirler. Yüksek dozda, atropin zehirlenmesinde görülenlere benzeyen psikotoksik belirtiler oluşturabilirler. Nadiren sinirlilik, huzursuzluk ve uykusuzluk gibi eksitasyon belirtilerine neden olabilirler. Serebral kortekste fokal lezyon bulunan epilepsili hastalarda mutad dozlarda konvülsiyona neden olabilirler. Toksik dozda, kalpte kinidin-benzeri etki yapabilirler ve buna bağlı tehlikeli olabilen aritmilere neden olabilirler.

Alerjik dermatite (ürtiker, ekzamatöz, büllöz ve peteşili lezyonlar, sabit cilt döküntüleri gibi) neden olabilirler. Bu yan tesirler özellikle antihistaminiklerin cilt üzerine lokal uygulanmaları halinde görülür; onun için cilde ve göze uzun süre lokal uygulanmaları tavsiye edilmez. Bazı antihistaminiklerin mast hücrelerinden histamin salıverilmesine neden oldukları gösterilmiştir.

Nadir olarak agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni ve hemolitik anemi gibi hematolojik bozukluklara neden olabilirler.

Terfenadin ve astemizol özellikle yüksek dozda EKG'de QT mesafesini uzatırlar; nadir de olsa, yaşamı tehdit eden **ventriküler aritmilere** (torsades de pointes, ventrikül fibrilasyonu ve kardiyak arrest gibi) ve ölüme neden oldukları bildirilmiştir. QT mesafesini uzatmaları myokardın faz 3'teki repolarizasyonundan sorumlu K+ kanallarını inhibe etmelerine bağlıdır. Sözü edilen aritmilerden önce bazı kişilerde bayılma nöbetleri olabilir. Bu yan tesire aşırı doz, ketokonazol, itrakonazol ve eritromisin ve diğer makrolid antibiyotikler ile birlikte alma ve karaciğer hastalığı gibi durumlarda rastlanmıştır. Adı geçen ilaçlar, terfenadin ve astemizolun hepatik metabolizmasında rol oynayan CYP3A4 enzimini güçlü şekilde inhibe ederler. Greypfrut suyu da bu enzimi hafif inhibe eder; adı geçen ilaçların greypfrut suyu ile birlikte alınmaması gerekir. Astemizol, belirtilen etkileşmelere bağlı ciddi riski nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Terfenadinin ise sözkonusu riski nedeniyle Türkiye dışında bir çok ülkede kullanılışı kısıtlanmıştır. Terfenadin'in yerini bir metaboliti olan ve sözkonusu sakıncası olmayan **feksofenadin** almaktadır.

Süte geçtiklerinden sütü emen bebeklerde uyuşukluk, irritabilite ve apati oluşturabilirler. Meklizin ve sik-

lizin gibi ilaçların ve doksilamin + disiklomin + piridoksin içeren bir müstahzar olan Debendox'un gebeliğin ilk aylarında alınmasının teratojenik etki oluşturduğu ABD ve İngiltere'de ileri sürülmüşse de kontrollu incelemeler bunun doğru olmadığını göstermiştir. Ancak zayıf da olsa meklizin ile konjenital göz defektleri arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir. Prometazin konjenital kalça çıkığı insidensini artırabilir. Antihistaminiklerin gebeliğin ilk 3 ayında kullanılmaması tavsiye edilir.

Antihistaminiklerin bağımlılık yapma potansiyelleri: İlacı kendi-verme (selfadministration) deneylerinde (bak. 65. Konu) amfetamin veya kokaine "bağımlılık" kazanmış maymunların bunlar yerine aldıkları tripelenamin, klorfeniramin, difenhidramin ve pirilamin ile "bağımlılık"larını sürdürebildikleri gösterilmiştir. Ancak adı geçenler dışında, denenen antihastaminiklerin çoğu böyle bir özellik göstermemişlerdir. Ayırt etme (discrimination) deneylerinde amfetamine alıştırılmış maymunların tripelenamini (fakat diğer antihistaminikleri değil), amfetaminden ayırt edemedikleri bulunmuştur. İlginç olarak bu son antihistaminik, bir opioid ilaç olan pentazosin ile kombine edilerek insanlar tarafından suistimal edilir. Ayrıca maymunlarda tripelenaminle kendi-verme davranışı oluşturulabilir. Ancak insanlarda herhangi bir antihistaminik ilacın tek başına, keyif verici (pozitif pekiştirici) etkisi nedeniyle suistimal edilmesi olağan değildir. Antihistaminiklerin insanda sedatif ve anksiyolitik etki yapabilmelerine rağmen, barbitüratlara, benzodiazepinlere ve morfine alıştırılmış deney hayvanlarında bu ilaçların yerini tutmadıkları ve "onlarmış gibi duyumsanmadıkları" gösterilmiştir.

Akut zehirlenme: Antihistaminik ilaçlar sık kullanıldıklarından bunlarla akut zehirlenme, nisbeten fazla olur. Çocuklarda zehirlenme halinde psikoz ve SSS stimülasyonu belirtileri ön plandadır; tablo atropin zehirlenmesinde görülene benzer (bak. 72. Konu). Erişkinlerde uyuklama hali gelişir ve komaya kadar ilerleyebilir. Komadan önce motor eksitasyon belirtileri ve daha sonra konvülsiyonlar meydana gelebilir. Solunum depresyonu fazla olmaz. Kalpte iletim bozuklukları ve diğer aritmiler ortaya çıkabilir. Nadiren kardiyojenik şok oluşabilir.

Tedavi tamamiyle semptomatiktir. Antihistaminikler karaciğerde genellikle tamamen metabolize edildiklerinden, zorlu diürez veya hemodiyalizin bu ilaçlarla zehirlenmenin tedavisinde yeri yoktur.

2. Histamin H_2 Reseptör Blokörleri

Histamininin H_2 reseptörlerini, histaminle yarışmaya girmek suretiyle bloke ederler; başka bir deyişle H_2 reseptörleri üzerinde histaminin kompetitif antagonistidirler.

Yapıca histamine benzerler, imidazol grubuna bağlı nisbeten uzun bir yan zincir içerirler. 1972 yılında ilk bulunan H_2 reseptör blokörü olan burimamid ve daha sonra bulunan metiamid yan zincirinde tiyoüre grubu içerir. Bu yapı özelliğinden dolayı kemik iliğinde depresyon yapmaları ve ayrıca, burimamidin mide-barsak kanalından iyi absorbe olmaması nedeniyle, bu iki ilaç terkedilmiştir. Daha sonra sentez edilen ve ilaç olarak **tıp uygulamasına giren ilk H_2** reseptör **blokörü olan simetidin,** tiyoüre grubu içermez; yan zincirinde onun yerine syanoguanidin grubu içerir. Simetidin'den sonra ilaç olarak kullanılmaya başlanılan ikinci histamin H_2 reseptör blokörü olan ranitidin; diğer blokörlerin aksine molekülünde imidazol yerine, furan halkası içerir. Famotidin molekülünde imidazol halkasının yerini tiyazol halkası almıştır.

Özgül Farmakolojik Etkileri

H_2 reseptör blokörlerinin klinik bakımdan en önemli etkileri, **histaminin midedeki asid salgılatıcı etkisini güçlü bir şekilde bloke etmeleridir.** Histaminin bu etkisi klasik antihistaminiklere rezistandır. Histaminin tükrük ve diğer dış salgı bezleri üzerindeki salgılatıcı etkisi üzerinde H_1 blokörlerinin aksine, pek etkili değildirler. Onun deney hayvanları veya in vitro preparatlarda belirginleşen kalpteki pozitif kronotrop etkisini, diğer bazı kardiyak etkilerini ve sıçan uterusu üzerindeki gevşetici etkisini de antagonize ederler.

Sadece dışardan verilen histaminin yaptığı asid salgılanmasını değil gastrin, yemek, vagus stimülasyonu, kafein, insülin injeksiyonu ve psişik refleks gibi bütün etkenlerin yaptığı asid salgılanmasını inhibe ederler. Bu gözlem, vagus stimülasyonu ve gastrin gibi çeşitli etkenlerin, midenin asid salgılayan paryetal hücrelerini uyarmaları sırasında, mukozanın histaminositlerinden endojen histamin salıverilmesini artırdıkları görüşünü doğrular (bak. Şekil 95.1). Salgının hem hacmini ve hem de asid konsantrasyonunu azaltırlar. Midenin mukus salgılamasını genellikle etkilemezler. H_2-reseptör blokörlerine ilave olarak, atropin verilmesi, onların asid salgısı üzerindeki inhibitör etkisini artırır. Parasempatolitik ilaçlara oranla, H_2 reseptör blokörleri çok daha güçlü **antisekretuvar ilaçlar**dır. Paryetal hücreler tarafından salgılanan intrinsik faktör miktarını da azaltırlar; fakat bu faktörün günlük B_{12} vitamini alımının absorpsiyonu için gereken sınırın çok üstündeki miktarlarda salgılanması ve H_2 reseptör blokörü ilaçların tedavide kısıtlı bir süre kullanılması gibi nedenlerle, bu ilaçların B_{12} vitamini eksikliği yapması, normal kimselerde sözkonusu değildir. Simetidin, ranitidin ve diğer blokörler mide motilitesini ve mide boşalmasını etkilemezler.

Klinik bakımdan önemli olan bir özel nokta, sadece stimüle edilmiş asid salgılanmasını değil, bazal (istirahat-

teki) salgılanmayı ve uykudaki (noktürnal) salgılanmayı da inhibe etmeleridir. İnsanda pepsin salgılanmasını da inhibe ederler.

Paryetal hücrelerde H_2 reseptörlerinin histamin ve benzeri maddelerle aktivasyonu adenilil siklaz enzimini stimüle eder ve hücre içinde sAMP düzeyini artırır. Histaminin yaptığı hidrojen iyonu (asid) salgısındaki artma ile sAMP düzeyindeki artma arasında yakın bir paralellik bulunduğu ve sAMP'nin asid salgılanmasındaki artmaya aracılık ettiği bulunmuştur. Histamin H_2 reseptör blokörleri, histaminin adenilil siklaz üzerindeki etkisini inhibe ederler ve paryetal hücrelerde sAMP düzeyini düşürürler.

Simetidin

Müstahzar olarak çıkarılmış ilk H_2 reseptör blokörüdür. Duodenum ve mide ülserlerinin tedavisinde önemli bir aşama oluşturmuştur. Midenin 24 saatlik asid salgısını peptik ülserli hastalarda % 55 ve daha yukarı oranlarda azalttığı bildirilmiştir.

Mide-barsak kanalından yaklaşık % 50 oranında absorbe edilir. Yemek sırasında alınırsa absorpsiyonu yavaşlar; absorpsiyon oranı değişmez. Bu nedenle (gece tek dozda uygulama yöntemi hariç), absorpsiyon süresini ve dolayısıyla etki süresini uzatmak için simetidin'in yemek sırasında alınması tavsiye edilir. Simetidin, aspirin ve ketokonazolun absorpsiyon oranını azaltır. Aluminyum ve magnezyum türevi antasid ilaçlar ve metoklopramid, simetidin'in absorpsiyon oranını azaltırlar. Simetidin vücutta yaygın bir şekilde dağılır; kan-beyin engelini az da olsa geçer. Kısmen karaciğerde biyotransformasyona uğramak ve kısmen de (% 50-70) böbreklerden değişmeden itrah edilmek suretiyle elimine edilir. Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat kadardır; bir dozunun etkisi 6-8 saat kadar sürer.

Karaciğer hücresindeki **karma fonksiyonlu oksidazlardan** (sitokrom P450 izozimlerinden) birçoğunu inhibe eder(bak. 5. Konu Tablo 5.4); bu nedenle varfarin ve benzeri oral antikoagülanların, antipirin, morfin, teofilin, kafein, fenitoin, karbamazepin, propranolol, metoprolol, verapamil, nifedipin ve lidokain'in ve benzodiazepinlerden diazepam ve klordiazepoksidin **etkinliklerini artırır.** Asetaminofenin akut toksisitesini, onu metabolize eden enzimi inhibe etmesi nedeniyle azaltır; fakat bunun insandaki akut asetaminofen zehirlenmesini tedavi etme bakımından bir yararı görülmemiştir. Oksazepam ve lorazepam gibi karaciğerde glukuronat konjügasyonu yoluyla inaktive edilen benzodiazepinlerle etkileşmez. Ağızdan alınan propranolol'un karaciğerden ilk geçişteki inaktivasyonunu yavaşlattığı için biyoyararlanımını artırdığı gösterilmiştir. Bu etkileşmelerde simetidin'in karaciğer kan akımını azaltmasının da katkısı olabilir. Sayılan ilaçların vücutta birikmesine neden olarak plazma düzeylerini toksik sınırlara çıkarabilir. Böbreklerden kreatinin itrahını bilinmeyen bir mekanizma ile azaltır ve plazma kreatinin düzeyini yükseltir.

Midede kan akımını, bikarbonat salgılanmasını, mukus üretimini ve prostaglandin üretimini artırır; bunlar non-spesifik nitelikteki etkileridir.

Simetidin'in, H_2 reseptörleri ile ilgisi olmayan etkilerinden önemli biri **antiandrojenik** etkisidir. Hedef hücrelerde testosteron ve dihidrotestosteron reseptörlerini bloke ettiği in vitro radyoligand bağlama yöntemleri ile gösterilmiştir. Ayrıca ön hipofizdeki gonadotropin salgılayan hücrelerin gonadotropin salıverici hormona duyarlığını azaltır ve serum gonadotropin düzeyini düşürür. Bu etkileri nedeniyle erkek hastalarda libido azalması, impotens, oligospermi ve jinekomasti yapar. Aynı nedenle kadınlarda hirsutizmi düzeltebilir. Simetidin prolaktin salgılanmasını artırabilir.

Kronik böbrek yetmezliğinde sekonder olarak gelişen hiperparatiroidizmin belirtilerini düzeltebilir; fakat primer hiperparatirodizmi etkilemez.

İmmünomodülatör etkinliği vardır; supresor T lenfositlerini onların H_2 reseptörlerini bloke ederek suprese eder. İnterferon üretimini ve nötrofil kemotaksisini artırır. İmmünomodülatör etkisi nedeniyle hipogamaglobulinemi, infeksiyöz mononükleoz ve herpes simpleks ve diğer bazı infeksiyonlarda yararlı bulunmuştur.

Simetidin rutin olarak **ağız yolundan** verilir. **İndikasyonları**na s.1480-81'de değinilmiştir. Peptik ülser tedavisinde günlük dozlam için çeşitli şemalar vadır: i) Sabah kahvaltı esnasında veya hemen sonra 400 mg ve gece yatarken 400 mg alınır veya ii) Günlük dozun tümü (800 mg) gece yatarken alınır. Bunlardan ikinci yöntem hastanın uyuncunu artırması ve noktürnal hiperasiditeyi daha fazla baskılaması nedeniyle tercih edilir.

Acil durumlarda **parenteral** uygulanır. Duruma göre: i)200 mg ilaç içeren injeksiyonluk solüsyon dilüe edilir ve en az iki dakika sürecek şekilde yavaş i.v. injeksiyon yapılır veya 15-20 dakika süren i.v. infüzyon yapılabilir. ii) Günlük doz 1-4 mg/kg/saat hızında, daha uzun sürede i.v. infüzyonla verilebilir. iii) Altı saatte bir 200 mg i.m. injekte edilebilir. Simetidinin 200 ve 400 mg'lık tablet ve 200 mg'lık ampul şeklinde müstahzarları vardır. Kreatinin klerensi 40 ml/dak'ın altında olan böbrek yetmezliği olgularında günlük doz 400-600 mg'a düşürülür.

Yan tesirleri: Simetidin mutad dozda kullanıldığı hastaların nisbeten az bir kısmında, fakat çok çeşitli yan tesirlere neden olur. En sık görülen yan tesirleri, başağrısı , yorgunluk, diyare, kas ağrısı, ciltte döküntü ve kabızlıktır. Erkeklerde antiandrojenik etkisine bağlı olarak oluşturduğu yan tesirler yukarıda belirtilmiştir. Hiperprolaktinemi yapabilir ve galaktoreye neden olabilir.

Simetidin alan hastaların büyük bir kısmında **serum kreatinin düzeyi** yükselir; yükselme bazen, ilaç verilmesine devam edilmesine rağmen düzelebilir. Bu yan tesir, kreatinin klerensinin azaltılmasına bağlıdır. Simetidin'in nadir olarak interstisyel nefrit yaptığı bildirilmiştir.

Simetidin, **hepatotoksik etki potansiyeli** nedeniyle serum transaminaz ve alkalen fosfataz düzeyini yükseltir. Bazen, ilaç verilmesine devam edilmesine rağmen transaminaz düzeyi normale dönebilir. Bazı hastalarda santrilobüler nekroz yaptığı biyopsi ile saptanmıştır. Simetidine bağlı karaciğer bozuklukları reversibldir; ilacı kesince düzelir. Nadiren akut pankreatit yaptığı bildirilmiştir.

SSS üzerine olan etkilerine bağlı olarak yüksek dozda mental konfüzyon, deliryum, paranoid psikoz, vizüel halüsinasyonlar, kaslarda kasılma ve doz çok yüksekse koma oluşturabilir. Mutad dozda bile kalp atış hızını düşürebilir; bu etki ranitidin ile de oluştuğundan kalpteki H_2 reseptörlerin blokajı ile ilgili olabilir. İlaç i.v. verilmişse bu etki daha belirgin olur. İntravenöz injekte edildiğinde nadir de olsa tehlikeli aritmilere ve kalp durmasına neden olduğu bildirilmiştir. Simetidin nadir olarak agranülositoz, pansitopeni ve trombositopeni gibi kemik iliği depresyonu belirtilerine neden olabilir.

Gebelik ve laktasyon sırasında kullanılmamalıdır. Gebelerde güvenilirliği belli değildir. Simetidin süt içinde itrah edilir; sütü emen bebeklerde zararlı bir etki yaptığına ait bir kanıt yoktur.

Ranitidin

Aminoalkilfuran türevi bir histamin H_2 reseptör blokörü ilaçtır. Histamin ve simetidin molekülünde bulunan imidazol halkası yerine furan halkası içerir. H_2 reseptörler üzerinde histamin'in etkisini kompetitif bir şekilde bloke eder; H_1 reseptörlere dokunmaz. Mide asid salgısı üzerindeki inhibitör etkisinin niteliği simetidininkine benzer; ancak kitlesi itibariyle ondan 5-10 kez daha güçlüdür; bundan dolayı dozu simetidininkine göre daha azdır.

Ranitidin, simetidin gibi mide-barsak kanalından yaklaşık % 50 oranında absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2-2.5 saat kadardır; mide salgısı üzerindeki inhibitör etkisi simetidininkine göre daha uzun sürelidir. Bir tek dozun etkisi 12 saat kadar sürer ve günde iki kez uygulanır. Böbreklerde büyük kısmı değişmeden ve önemli ölçüde tübüler salgılanma suretiyle itrah edilir; bu nedenle böbrek yetmezliği durumunda dozu ayarlanmalıdır.

Ranitidin'in, simetidin'e göre **üstünlük oluşturan özellikleri** şunlardır. (i) Antiandrojenik etkinliği belirgin değildir. (ii) Karaciğer mikrozomal enzimlerini hafif inhibe eder ve diğer ilaçlarla daha zayıf etkileşir. (iii) Serum kreatinin düzeyini pek yükseltmez. (iv) Mental konfüzyon ve SSS ile ilgili diğer etkileri nadiren oluşturur.

Bazı incelemelerde ranitidin'in peptik ülserli olgularda asid salgılanmasını simetidin'e göre daha yüksek bir oranda azalttığı ve diğer bazı incelemelerde simetidin'e cevap vermeyen olguların ranitidin ile tedavi edilebildiği bulunmuştur.

Ranitidin, simetidin için belirtilen mide ve duodenum hastalıklarında 4-6 hafta süre ile ağızdan günde 2 kez 150 mg dozunda kullanılır; Zollinger-Ellison sendromunda günde 3 kez 150-300 mg dozunda verilir. Acil durumlarda 50 mg dozunda i.v. injeksiyon veya infüzyon (saatte 25 mg hızında) suretiyle uygulanabilir; bu uygulama 6-8 saatte bir tekrarlanabilir. İntramüsküler injeksiyonla da verilebilir.

Ranitidin, daha önce belirtildiği gibi, simetidine özgü yan tesirlerden bir kısmını göstermez. Toksik tesirleri simetidin'inkiler kadar etraflı incelenmemiştir. Lökopeni ve trombositopeni yapabilir. Nadir de olsa hepatit yapabilir. Karsinojenik etki potansiyeli yoktur. Onun gibi bradikardi oluşturabilir. Sitokrom P450 enzimlerine karşı affinitesi çok daha düşük olduğundan, simetidin'in enzim inbibitörü olarak yaptığı etkileşmelere neden olma potansiyeli daha düşüktür. Karaciğer kan akımını azalttığı için karaciğerde akıma-bağımlı bir şekilde inaktive edilen propranolol ve lidokain'in inaktivasyonlarını yavaşlatır; etkinliklerini artırabilir.

Famotidin

Tiazolil-aminosulfonil propanimidamid türevi bir histamin H_2-reseptör blokörü ilaçtır. Histamin ve simetidin molekülünde bulunan imidazol halkası yerine, tiazol halkası içerir. Gravimetrik etki gücü, ranitidin'e göre yaklaşık 8 kez fazladır.

Mide-barsak kanalından % 40-45 oranında absorbe edilir. Biyoyararlanımı besin tarafından hafif artırılır ve antasid ilaçlarla hafif azaltılır; bu olayların pratik bir önemi yoktur. Kısmen, sulfoksid türevine dönüştürülmek suretiyle karaciğerde inaktive edilir ve önemli ölçüde değişmeden böbreklerden itrah edilir. Ağır böbrek yetmezliği durumu hariç böbrek hastalarında dozunun ayarlanması gerekmez. Eliminasyon yarılanma ömrü ranitidin'inkinden biraz uzundur (2.5-3.5 saat).

Famotidin, ranitidin için belirtilen üstünlükleri gösterir. **Etki süresi**nin ona göre daha uzun olması diğer bir üstünlük nedenidir. Peptik ülserde sağladığı, endoskopi ile teyid edilen nedbeleşme oranı; ranitidin ile olana yaklaşık olarak eşit bulunmuştur (4 haftalık tedavi ile olguların yaklaşık % 70'inde nedbeleşme olmuştur).

Duodenum ülseri tedavisinde 4 hafta süre ile günde bir kez gece yatarken ağızdan 40 mg verilir; duruma göre bu doz günde 2 kez 20 mg şeklinde verilebilir. Genellikle 4 haftada nedbeleşme olur; gerektiğinde toplam tedavi süresi 6 haftaya çıkarılabilir. Sonra günde 20 mg olan ve gece yatarken alınan idame dozunda verilir. Zollinger Ellison sendromu ve multipl endokrin adenoma gibi aşırı gastrik hipersekresyon hallerinin tedavisinde ağızdan 6 saatte bir 20 mg verilir; gerektiğinde bir kezlik doz 160 mg'a kadar çıkartılabilir. Famotidin'in parenteral uygulamaya özgü şekli de vardır.

Famotidin'in en sık görülen yan tesirleri başağrısı (yaklaşık % 5 oranında gözlenmiştir), başdönmesi, konstipasyon ve bazen de diyaredir. Diğer ilaçlarla belirgin bir etkileşme göstermez.

Nizatidin

Famotidin gibi **uzun etki süreli bir** H_2 reseptör blokörüdür. Vücutta pek metabolize edilmez; büyük kısmı değişmeden, böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tübüler salgılanma suretiyle atılır. Duodenum ülserlerinin tedavisi için günde bir kez gece yatarken 300 mg dozunda ağızdan verilir. Nedbeleşme genellikle 4 haftalık uygulama ile sağlanır; gerekirse başlangıç tedavisi 8 haftaya kadar uzatılabilir. Sonra nüksü önlemek için günde 150 mg dozu ile idame tedavisi yapılır. Beniny mide ülserine karşı da aynı dozlarda kullanılır. Simetidinden farklı olarak, mental konfüzyon yapmaz ve antiandrojenik etkisi yoktur. Karaciğer sitokrom P450 enzimlerine dokunmadığı için simetidin'in etkileştiği ilaçlarla etkileşme göstermez. **Böbrek yetmezliği olanlar**da dozu, kreatinin klerensindeki düşme ile orantılı bir şekilde azaltılır. Kreatinin klerensi 50 ml/dak'dan düşükse azaltma % 50 oranında yapılır; 20 ml/dak'ın altına inmişse bu azaltılmış doz gün aşırı verilir; bu, dozun % 75 oranında azaltılması demektir. En sık görülen yan tesirleri terleme ve ürtikerdir; ilki olguların yaklaşık % 1'inde ortaya çıkar. Karaciğer parenkima hücrelerinin zedelenmesi sonucu serum transaminazlarının düzeyini yükseltebilir; trombositopeni yapabilir.

KULLANILIŞ

Histamin H_2 reseptör blokörü ilaçların klinikte kullanılışları ile ilgili ana etkisi midenin hidroklorik asid salgısını güçlü şekilde azaltmalarıdır. Bu terapötik etkileri nedeniyle aşağıdaki indikasyonlarda kullanılırlar. Çeşitli ülkelerin istatistiklerine göre en fazla tüketilen ilaçlar arasındadırlar; oldukça fazla sayıda müstahzarları vardır.

Duodenum ülseri: H_2 reseptör blokörleri duodenum ülserinin ilaçla tedavisinde, **proton pompası ilaçlar gibi,** halen en etkin ilaçlardır. Ülser ağrısını tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra ortadan kaldırırlar; birkaç hafta içinde, endoskopi ile doğrulanan nedbeleşmeye neden olabilirler. Dünyanın çeşitli ülkelerinde 600'den fazla duodenum ülseri olgusu üzerinde yapılan bir incelemede bölünmüş dozlar halinde ağızdan günde 0.8-2.0 g dozunda verilen simetidin'in hastaların %70 kadarında 4-6 haftalık bir tedavi ile nedbeleşme oluşturduğu saptanmıştır. Diğer H_2 blokörleri ile de benzer sonuçlar alınmıştır. Şurası da belirtilmelidir ki duodenum ülseri (mide ülseri gibi) spontan iyileşme gösteren bir hastalıktır ve sözkonusu incelemede aynı süre boyunca plasebo verilen 300 hastanın % 37'sinde nedbeleşme oluştuğu saptanmıştır. Önemli bir sorun, ilaç kesildikten sonra, tedavi edilen grupta ve plasebo uygulanan grupta nüks oranının farklı olmamasıdır. 4-6 haftalık standard kür süresinin uzatılması ilacı kestikten sonra ortaya çıkacak nüksün oranını daha da düşürmez. Bu nedenle başlangıçta 4-6 haftalık bir kür yapılır ve sonra daha küçük dozdaki ilaçla idame uygulamasına geçilir. Nüksü önlemek için ilaç tedavisinden sonra selektif, vagotomi yapılabilir. Duodenum ülserinin ilaçla tedavisinde en başta gelen sorun sadece akut ülseri nedbeleştirmek değil, özellikle nedbeleşmiş dokuyu sürdürmek ve böylece **nüksü önlemektir.** Tedaviden sonra nüksü önlemek için idame tedavisine geçilir. Ayrıca başlangıçtaki tedavi sırasında veya onun hemen ardından **14 günlük üçlü antibakteriyel tedavi** ile Helicobacter pylori eradikasyonu yapılması, özellikle duodenum ülseri olgularında nüks oranını önemli ölçüde azaltır (bak. 95. Konu).

Bazı hastalarda nedbeleşme oluşması için tedavinin 6 haftanın ötesine uzatılması ve H_2 reseptör blokörü ile birlikte parasempatolitik ilaçların kullanılması gerekebilir.

Zollinger-Ellison sendromu ve diğer aşırı-salgılanma durumları: Zollinger-Ellison sendromu (gastrinoma)'da ve bazı mültipl endokrin neoplazilerde tümör dokusundan fazla miktarda gastrin salıverilmesi ve **sistemik mastositoziste** veya **bazofil lösemide** mast hücrelerinden veya bazofil lökositlerden fazla miktarda histamin salıverilmesi nedeniyle midede hidroklorik asid salgılanması aşırı derecededir. H_2 reseptör blokörleri bu hastalıklarda asid salgısını azaltarak asidin yaptığı ülser ve diğer belirtileri palyatif olarak düzeltebilirler; fakat tümörün gelişmesini etkilemezler. Bu indikasyonlarda artırılmış dozlarda kullanılmaları (örneğin simetidin'in günde 2 g'a kadar varabilen yüksek dozlarda kullanılması) gerekebilir. Uygun olan Zollinger-Ellison sendromu olgularında cerrahi girişimle tümör dokusunun çıkarılması radikal tedaviye olanak verebilir. Mastositoziste H_2 reseptör blokörü ilaçla birlikte klasik antihistaminikler de kullanılır. Buna rağmen hastalığın kaşınma, ciltte döküntü ve diyare gibi belirtileri düzeltilemeyebilir.

Mide ülseri: Mide ülseri; mide ile ilgili veya mide-dışı çeşitli patolojik bozukluklara bağlı homojen-olmayan bir sendromdur. Günde 0.8-1.2 g dozunda simetidin veya eşdeğer günlük dozda verilen diğer ilaçları uygulamak suretiyle yapılan 4-6 haftalık bir tedavinin, mide ülseri olgularının çoğunda endoskopi ile doğrulanan nedbeleşme yaptığı çeşitli incelemelerde bulunmuştur. Fakat bu indikasyonda H_2 reseptör blokörü ile tedavinin,

yalnız antasid ilaçlarla veya plasebo ile yapılan tedaviye göre üstünlüğü, duodenum ülseri olgularında olduğu kadar fazla değildir. Mide ülserinde de tedaviden sonra nüks önemli sorun oluşturur. Analjezik gastropatisine karşı etkisizdirler.

Asid-aspirasyon sendromu (Mendelson sendromu): Genel anestezi veya cerrahi girişimler sırasında mide içeriğinin aspirasyonu, ciddi akciğer yıkımına (aspirasyon pnömonisine) ve ölüme neden olur. Doğum kliniklerinde anestezi altında yapılan, sezaryenle doğumda ve bazı vajinal zor doğum olgularında maternel mortalitenin önemli nedenlerinden birini oluşturur. Genelde acil ameliyatlarda tok karna genel anestezi uygulama zorunda kalınması nedeniyle de sorun oluşturur. Etiyolojisindeki kritik faktörler, mide içeriğinin pH'sinin 2.0'nın altında olması ve fazla hacimde aspire edilmesidir. H_2 reseptör blokörleri, mide içeriğinin pH'sini yükselterek bu sendromun oluşmasını önleyebilir. Bu amaçla simetidin anesteziye başlamadan 40 dakika önce 400 mg dozunda yavaş i.v. injeksiyonla verilir. Bir incelemede bu dozda verilen simetidin'in deneklerin hepsinde mide suyunun pH'sini 2.5'un üstüne çıkarttığı saptanmıştır. H_2 blokörleri ile birlikte ağızdan antasid (tercihen sodyum sitrat) verilebilir. Elektif sezaryen ameliyatlarından önceki gece ağızdan 400 mg ve ertesi gün ameliyattan 1-3 saat önce i.m. 400 mg simetidin veya eşdeğer dozda diğer ilaçlar uygulanabilir. Uterus kontraksiyonunu veya fötal kalp atışını bozmazlar.

Mide içeriğinin aspirasyonu ilaca gerek kalmadan, krikoid üzerine basma, endotrakeal intubasyon ve hastayı baş gövdeye göre aşağı gelecek şekilde yatırma gibi fiziksel önlemlerle önlenebilir. İlaç uygulanmasına hiatus hernisi olan veya endotrakeal intubasyon yapılması zorluk arzeden olgularda başvurulmalıdır. Aynı amaçla antasid ilaçlar da kullanılabilirler.

Gastroözofageal refluks hastalığı (refluks özofajiti): Yemekten genellikle bir saat sonra gelen pirozis (retrosternal ve subksifoid yanma duyumsama), refluks'a uğrayan asid mide içeriğinin ağıza gelmesi (regürjitasyon) ve ileri dönemde özofajit ve özofagus daralması ile bunlara bağlı disfajinin eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Gerçekte arada sırada gastroözofageal refluks ve ona bağlı pirozis ve regürjitasyon, özellikle fazla yemek yenildiğinde ve şişman kimselerde daha sık olmak üzere, normal durumda da olur. Alkol, yağlı, ekşili veya baharatlı yiyecekler, yemekten sonra yatma ya da uyku saatine yakın yemek yenilmesi, kahve, antikolinerjik veya projesteron-benzeri ilaç alınması ve kanda projesteron düzeyinin yükseldiği gebelik durumu refluksun sıklaşmasına yol açar. Hastaların, refluksu kolaylaştıran bu durumlardan mümkün olduğunca kaçınmaları tavsiye edilir. Antasidler yerine günde 4 kez 1 g sukralfat süspansiyon halinde verilebilir.

H_2 blokörleri, özofagusun sürekli olarak mide içeriğine maruz kalması sonucu **erozif özofajit** gelişmiş olan refluks olgularının tedavisi için kullanılır. Başlangıçta 6-8 hafta süre ile peptik ülser tedavisindeki dozlamda verilirler. Sonra nüksü önlemek için azaltılmış dozda gece yatarken günde bir kez (150 mg ranitidin veya 400 mg simetidin gibi) verilirler. Bunlara yeterli cevap vermeyen olgularda günde 4 kez (yemeklerden 15-30 dakika önce ve yatarken) 10 mg metoklopramid verilebilir (bak. 98. Konu). Metoklopramidin alternatifleri Türkiye'de pazarlanmamış kolinerjik bir ilaç olan betanekol (bak. 71. Konu) ve metoklopramid benzeri yeni bir ilaç olan sisaprid'dir. Bu üç ilaç midenin asid salgılamasını inhibe etmezler; özofagus alt sfinkterinin tonusunu artırarak refluksu önlerler. Metoklopramid ve sisaprid, ayrıca midenin boşalmasını hızlandırırlar ve boşalma süresini kısaltırlar.

Stres ülseri ve kanama: Özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülen bu durum ağır travma, sepsis ve şok gibi klinik durumlarda, ağır strese bağlı olarak meydana gelen ve gastrointestinal kanamaya yol açan bir **akut erozyonlu gastrit ve mide ülseri** halidir. Antiinflamatuvar analjezik ilaçlara, glukokortikoidlere ve alkole bağlı olarak da oluşabilir. Büyük cerrahi girişimlerden sonra ve yanıklarda veya ağır karaciğer hastalıkları ve kronik böbrek yetmezliğinin terminal dönemi sırasında da ortaya çıkabilir. Sözü edilen hastalık hallerinde parenteral H_2 reseptör blokörü uygulanmasının akut erozyonlu gastrit, ülser ve kanama oluşmasını önleme bakımından önemi kısıtlıdır. Bunun için mide kateteri ile 1-2 saatte bir antasid ilaç süspansiyonu uygulanması yeterli bir koruma sağlayabilir. Kanamanın durmasını çabuklaştırmak için parenteral olarak uygulanan H_2 reseptör blokörü yararlı olur.

Karsinoid sendrom: Mide-barsak kanalı ve diğer yerlerdeki enterokromafin hücre tümörünün neden olduğu bu nadir sendromda tümör dokusundan serotonin ve diğer otakoidlerin salgılanmasına bağlı nöbetlerin şiddetini azaltabilirler ve süresini kısaltabilirler. Özellikle flushing'e karşı etkilidirler. Bir H_1 blokörü ile birlikte kullanılırlar.

Diğer kullanılış yerleri: Kronik pankreatit olgularında eksik olan pankreas enzimlerini yerine koymak amacıyla ağızdan verilen enzimlerin, mide-barsak kanalında hidroklorik asid tarafından parçalanmasını önlemek için, enzim müstahzarları ile birlikte bir H_2 reseptör blokörü ilaç verilebilir. Akut pankreatit tedavisinde yararlı bulunmamışlardır. Simetidin'in antiandrojenik etkisi nedeniyle kadınlarda over veya adrenal korteksi kaynaklı androjenlerin aşırı salgılanmasına bağlı hirsutizmi (kullanmayı) tedavi edebileceği bildirilmiştir. Bu amaçla günde 5 kez 400 mg gibi nisbeten yüksek dozda, üç ay süre ile kullanılması tavsiye edilmiştir.

III. Mast Hücresi Stabilizatörleri

Disodyum Kromoglikat, Ketotifen ve Nedokromil

Bu ilaçlar mast hücrelerinin membranını stabilize ederek histamin ve diğer otakoidlerin salıverilmesini inhibe ederler. Histamin reseptörleri üzerinde belirgin bir bloke edici etkinlikleri yoktur. Bronşiyal astma ve diğer alerjik hastalıklarda kullanılışlarına 52. Konuda değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. HİSTAMİN VE ANALOGLARI

1. Histamin dihidroklorür veya fosfat müstahzarları:
- Müstahzarları bulunmaz. Ml'de 0.1 mg veya 0.5 mg baz eşdeğeri histamin içeren ampul veya viyal halinde hastane eczanelerinde majistral reçete ile yaptırılabilir.

2. Betahistin hidroklorür müstahzarları:
- Betaserc (Eczacıbaşı): 8 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.
- Vasoserc (Mecom): 8 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

II. HİSTAMİN H_1-RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (KLASİK ANTİHİSTAMİNİKLER)

A. ETANOLAMİN TÜREVLERİ

1. Difenhidramin hidroklorür müstahzarları:
- Allenik (Galen): 20 mg/2 ml'lik ampul. 100 Ampul/kutu.
- Allerjin (Günsa): 4 ml'de (bir ölçekte) 10 mg d.h. içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Benadryl Eliksir (Eczacıbaşı): 5 ml'de (bir ölçekte) 12.5 mg d.h., 125 ml/şişe.
- Benison Ampul (Biosel): 20 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu, 100 Ampul/kutu.
- Caladryl Lotion (Eczacıbaşı): % 1 d.h., %8 kalamin ve % 0.1 kamfr içeren losyon. 120 ml/şişe.
- Fenotral(Münir Şahin): 5 ml'de (bir ölçekte) 12.5 mg d.h. içeren şurup. 100 ml/şişe

2. Dimenhidrinat müstahzarları:
- Anti-Em (Adeka): 50 mg'lık tablet. 20, 500, 1000 tablet/kutu
- Dramamine Tablet (A. Raif): 50 mg'lık tablet. 12 Tablet/kutu.
- Dramamine Ampul (A. Raif): 50 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Xamamine (Adilna-Sanovel): 50 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

3. Klorfenoksamin hidroklorür müstahzarları:
- Systral-C Draje (İ.E.): 20 mg k.h. ve 50 mg kafein içeren draje. 20 Draje/kutu.
- Systral Ampul (İ.E.): 10 mg/1 ml'lik ampul. 6 Ampul/kutu.

4. Doksilamin süksinat müstahzarları:
- Unisom Tablet (Pfizer): 25 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu (hipnotik olarak kullanılır, antihistaminik olarak tavsiye edilmez).

B. ETİLENDİAMİN TÜREVLERİ

1. Antazolin hidroklorür müstahzarları:
- Alergoftal (Alcon) : 5 mg a.fosfat ve 0.25 mg nafazolin hkl. içeren göz damlası. 10 ml/şişe

C. ALKİLAMİN TÜREVLERİ

1. Feniramin hidrojen maleat müstahzarları:
- Avil Tablet (İlsan): 50 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Avil Şurup (İlsan): 5 ml'de 15 mg f.h.m. içeren şurup . 100 ml/şişe.
- Avil Ampul (İlsan): 45.5 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

2. Dimetinden maleat müstahzarları:
- Fenistil Draje (Novartis): 1 mg'lık draje. 20 Draje/kutu.
- Fenistil Şurup (Novartis): 5 ml (bir ölçekte) 0.5 mg d.m. içeren şurup. 100ml/şişe.

3. Klemastin fumarat müstahzarları:
- Tavegyl Tablet (Novartis): 1 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Tavegyl Şurup (Novartis): 5 ml'de (bir ölçekte) 0.5 mg ilaç içeren şurup. 100 ml/şişe.

D. PİPERAZİN TÜREVLERİ

1. Buklizin dihidroklorür müstahzarları:
- Longifene Tablet (Bilim): 25 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu.
- Longifene Şurup (Bilim): 5 ml'de (bir ölçekte) 5 mg b.d. içeren şurup. (150 ml)/şişe.

3. Hidroksizin hidroklorür müstahzarları:
- Atarax (UCB): 25 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu.
- Atarax (UCB): 5 ml'de 10 mg h.h. içeren şurup. 150 ml/şişe.
- Validol (Hakay): 1 ml'de(30 damla) 50 mg h.h. içeren damla. 20 ml/şişe.
- Vistaril Kapsül (Pfizer): 25 mg'lık kapsül 25 Kapsül/kutu.

3. Meklizin hidroklorür müstahzarları:
- Postadoxine (UCB): 25 mg m.h. ve 50 mg. piridoksin içeren tablet. 15 Tablet/ kutu.

4. Sinarizin müstahzarları:
- Sefal (Nobel): 25 mg'lık ve 75 mg'lık (fort) tabletler. 50 Tablet/kutu (25 mg'lık) ve 20 Tablet/kutu (75 mg'lık).

E. PİPERİDİN VE FENOTİAZİN TÜREVLERİ VE DİĞERLERİ

1. Akrivastin müstahzarları:
- Semprex (GlaxoSmithKline): 8 mg'lık kapsül. 20 Kapsül/kutu.

2. Setirizin dihidroklorür müstahzarları:
- Allerset Şurup (Santa Farma): 5 ml'de (bir ölçekte) 5 mg ilaç içeren şurup. 200 ml/şişe.
- Allerset Tablet(Santa Farma): 10 mg'lık tablet.10,20 ve 30 Tablet /kutu.
- Allerset Damla(Santa Farma): 1 mg/ml. 20 ml/şişe.
- Cetryn (A. İbrahim): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Hitrizin (Deva): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Hitrizin (Deva): 10 mg/ml (20 damla) damla. 20 ml/şişe.
- Hitrizin (Deva): 1 mg/ml içeren şurup. 150 ml/şişe.
- Ressital (Biofarma): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Setiral (Toprak): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Virlix (Bilim): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Zyrtec Tablet (UCB): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Zyrtec Şurup (UCB): 5 ml'de (bir ölçekte) 5 mg ilaç içeren şurup. 200 ml/şişe.
- Zyrtec Damla UCB): 10 mg/ml (20 damla). 20 ml/şişe.

3. Terfenadin hkl müstahzarları:
- Bak. 7. Baskı 3. Cilt s. 2767

4. Feksofenadin müstahzarları:
- Telfast (Aventis): 120 mg'lık ve 180 mg'lık film tabletler. 10 Tablet/kutu (ikisi de)

4. Loratadin müstahzarları:
- Alarin Tablet (Biofarma): 10 mg'lık tablet.10 Tablet/kutu.
- Antor Tablet Mustafa Nevzat): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Claritine Tablet (Eczacıbaşı): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Claritine Şurup (Eczacıbaşı): 5 ml'de (bir ölçekte) 5 mg ilaç içeren şurup. 100 ml/şişe.
- Histadin Tablet (Nobel): 10 mg'lık tablet. 10 ve 20 Tablet/kutu.
- Histadin Süspansiyon (Nobel): 5 ml'de (bir ölçekte) 5 mg ilaç içeren oral süspansiyon. 100 ml/şişe.
- Loradif (Sanofi-Doğu): 5 mg/5ml içeren şurup. 60 ml/şişe.
- Loradif (Sanofi-Doğu): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Lorantis (Yeni): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Loritine (İlsan): 10 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Loritine Süspansiyon (İlsan): 1mg/ml. 100 ml/şişe.

6. Mebhidrolin müstahzarları:
- İncidal Draje (Bayer): 50 mg'lık draje. 20 Draje/kutu.
- İncidal Süspansiyon (Bayer): 5 ml'de 50 mg m içeren şurup. 100 ml/şişe.

7. Siproheptadin hidroklorür müstahzarları:
- Prakten Şurup (İlsan): 5 ml'de (bir ölçekte) 2 mg s.h. içeren şurup. 240 ml/şişe.
- Sipraktin Şurup (İ.E.): 5 ml'de (bir ölçekte) 2 mg s.h. içeren şurup.240 ml/şişe.

8. Azelastin müstahzarları:
- Allergodil Nazal Sprey (İ.E.): Bir püskürtüşünde 0.14 mg ilaç veren nazal sprey solüsyonu. 10 ml/şişe.

III. HİSTAMİN H_2-RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

1. Simetidin müstahzarları:Türkiye'de müstahzarı yoki

2. Ranitidin müstahzarları:
- Ulcuran Ampul (Abfar): 50 mg/2 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.
- Ulcuran Tablet (Abfar): 150 mg'lık ve 300 mg'lık tabletler. 30 ve 60 Tablet/kutu (150 mg'lık) ve 28 Tablet/kutu (300 mg'lık).
- Ranitab (Deva): 150 mg'lık ve 300 mg'lık tabletler. 60 ve 30 Tablet/kutu.
- Ranitab Ampul (Deva): 50 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Ranitine (Biofarma): 150 mg'lık tablet. 30 ve 60 Tablet/kutu.
- Ranobel (Nobel): 150 mg'lık tablet. 60 Tablet/kutu.
- Rozon (Ulkar): 150 mg'lık tablet. 30 ve 60 Tablet/şişe.
- Zandid (Koçak): 150 mg'lık tablet. 30 ve 60 Tablet/kutu.
- Zantac Tablet (GlaxoSmithKline): 150 mg'lık ve 300 mg'lık tabletler. 30 Tablet/kutu (ikisi de).
- Zantac Efervesan Tablet (GlaxoSmithKline): 150 mg'lık ve 300 mg'lık köpüren tablet. 14 Tablet/kutu (150 mg'lık) ve 10 Tablet/kutu (300 mg'lık).
- Zantac Şurup (GlaxoSmithKline): Bir ölçekte (5 ml'de) 150 mg ilaç içeren şurup. 150 ml/şişe.
- Zantac Ampul (GlaxoSmithKline): 50 mg/2 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.

3. Famotidin müstahzarları:
- Duovel (Adilna-Sanovel): 20 mg'lık ve 40 mg'lık tabletler. 60 Tablet/kutu (20 mg'lık) ve 30 Tablet/kutu (40 mg'lık)
- Nevofam-L Ampul (M. Nevzat): 20 mg'lık ampul. 1 ampul/kutu.
- Diğerleri (20 mg ve 40 mg'lık tablet şeklinde):Famodin (İlsan),Famogast (Saba), Famoser (Biofarma),Famotep (Yeni), Famotsan (Drogsan), Gastrosidin (Eczacıbaşı), Nevofam (M.Nevzat), Pepsidin (MSD), Pepdif (Sanofi-Doğu). (40 mg'lık tablet şeklinde): FamecFort (Tripharma), Famo (Ulkar), Gastifam (Münir Şahin), Gastover (Biosel), Gastrofam (Atabay), Neotab (Deva), Notidin (Nobel).

4. Nizatidin müstahzarları:
- Axid (Lilly): 150 mg'lık ve 300 mg'lık kapsüller. 28 Kapsül/kutu (150 mg'lık) ve 14 kapsül/kutu (300 mg'lık).

IV. MAST HÜCRESİ STABİLİZATÖRLERİ

1. Disodyum kromoglikat (kromolin) müstahzarları:
- Bak. 52. Konunu sonu.

2. Ketotifen hidrojen fumarat müstahzarları:
- Bak. 52. Konunun sonu.

87. Konu
SEROTONİN, AGONİSTLERİ VE ANTAGONİSTLERİ

Meral Tuncer

I. Serotonin • Farmakoloji Etkileri • Serotonin reseptörleri • Fizyolojik Önemi • Patolojik Durumlardaki Önemi • II. Terapötik Amaçla Kullanılan Serotonin Agonistleri ve Antagonistleri • 1. Sumatriptan süksinat ve diğer triptanlar • Naratriptan • Rizatriptan • Zolmitriptan • 2. Pizotifen hidrojen maleat • 3. Siproheptadin • 4. Metizerjid • 5. Ketanserin • Diğerleri (buspiron, metoklopramid ve sisaprid, ondansetron ve benzerleri, tegaserod) • Müstahzar Örnekleri •

I. Serotonin

Kimyaca 5-hidroksitriptamindir. Hayvan ve bitkiler aleminde yaygın bir şekilde bulunur; örneğin ısırgan otunun dalayıcı tüylerinde, akrep ve eşek arısının venomunda bile vardır. İnsanda vücuttaki toplam miktarının 10 mg kadar olduğu kestirilmiştir. Bunun büyük kısmı (%95'i) mide ve barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerde, daha az olmak üzere oradaki enterik mast hücrelerinde ve serotonerjik nöronlarda bulunur. Mide-barsak çeperindeki **enterik sinir sistemi (ESS)**'ni oluşturan myenterik pleksus ve submukozal pleksus'taki nöronların bir kısmı serotonerjik nöronlardır. Mide-barsak dışında kalan serotonin'in büyük kısmı, kanda **trombositler içinde ve SSS**'de bulunur. İnsanda mast hücrelerinde normal olarak bulunmaz; fakat bu hücrelerden kaynaklanan tümörlerde bulunur. Rodentlerin mast hücrelerinde histamin yanında serotonin de bulunur. Enterokromafin hücrelerde, SSS'deki serotonerjik nöronlarda ve mide-barsak çeperindeki enterik sinir sisteminin serotonerjik nöronlarında sentez edilir; nöronlar içinde turnover zamanı 1 saat, enterokromafin hücrelerde ise 7-12 saat kadardır. Trombositler içinde serotonin sentez edilmez; bu hücreler serotonini plazmadan alırlar ve depolarlar. Serotonin içeren bütün hücrelerde bu madde, ATP ve iki-değerli katyonlarla yaptığı kompleks halinde özel veziküller içinde bulunur. Serotonin içeren veziküller, elektron mikroskopisinde ortası yoğun granüller şeklinde görünürler.

Serotonin ilaç olarak kullanılmaz. Ancak nöromediyatör olarak santral sinir sisteminde ve periferde önemli ve çeşitli fonksiyonları vardır. Buna bağlı olarak serotonin reseptör agonisti veya antagonisti ilaçların **emezis, migren, anksiyete, depresyon, şizofreni, hipertansiyon, periferik damar hastalıkları ve bazı gastrointestinal hastalıkların tedavisi**nde ve ilaç bağımlılıklarında yoksunluk belirtilerinin düzeltilmesinde klinik yararının olduğu ve olabileceği giderek artan bir şekilde ortaya konulmuştur. Bu durum serotonin'in farmakoloji yönünden önemini artırmıştır.

Enterokromafin hücreler: Vücutta serotoninin büyük kısmını sentez edip depolayan mide-barsak mukozasının enterokromafin hücreleri histolojik ve embriyolojik nitelikleri bakımından APUD hücrelerinin (bak. 1403) bir tipidir. Barsak hormonu salgılayan APUD hücreleri gibi embriyolojik bakımdan nöral krista veya nöroektodermden kaynaklanırlar.Bu hücrelerde serotonin yanında P maddesi, motilin ve enkefalin gibi peptidlerin de oluşup depolandığı çeşitli türlerde immünofluoresans yöntemleri ile gösterilmiştir. Bu hücrelerden serotonin salıverilmesinin, splanknik sinirler içinde gelen sempatik sinir lifleri ve vagus tarafından kontrol edildiği saptanmıştır. Enterokromafin hücreler, barsak içeriğinin yaptığı basınçla stimüle edilirler ve salıverdikleri serotonin ile primer aferent nöron uçlarını aktive ederek peristaltik refleksi başlatırlar; ayrıca lokal kan akımını refleks sonucu artırırlar. Sempatik sinir stimülasyonu veya barsak arteri içine katekolamin injeksiyonu, beta-reseptörleri aracılığı ile adıgeçen hücrelerin serotonin salıvermesini artırır. Barsağın basınçla gerilmesinden başka, lumene hipertonik sıvı veya asidik sıvı ya da glukoz solüsyonu uygulanması gibi uyaranlar da enterokromafin hücrelerin serotonin salıvermesini stimüle ederler. Yukarıdaki gözlemlere göre, enterokromafin hücreler mekanik ve kimyasal uyarılara yanıt veren bir transduser işlevi yapar. Salıverilen serotonin, parakrin (deyim için bak. 54. Konu) faktör veya otakoid gibi ve bir nöromediyatör gibi çalışır; peristaltik hareketlerin stimüle edilmesine, GİS kanalın çeşitli segmentlerinin tonusunun ayarlanmasına, ayrıca salgılamaya ve postprandiyal mide-barsak hiperemisine katkıda bulunur. Enterokromafin hücrelerin tümörüne **karsinoid tümör** adı verilir.

Serotonin'in uptake'i, sentezi ve metabolizması: Serotonin içeren hücreler, hücre dışından serotonini aktif transport suretiyle alabilirler. Serotonin uptake'i, katekolaminlerin uptake'i gibi, kokain ve trisiklik antidepresanlarla bloke edilir. İnsanda i.v. infüzyonla uygulanan serotonin'in % 90'dan fazlası akciğerden geçerken bu organ tarafından tutulur ve daha sonra metabolize edilir. Pülmoner uptake oranı serotonin i.v. injeksiyonla verilirse yaklaşık %30'a iner. Pülmoner uptake ve metabolizmada akciğer damar yatağının endotel hücreleri ve onların içindeki monoamin oksidaz (MAO) rol oynar. Diğer yerlerdeki endotel hücreleri de serotonin uptake'i yaparlar.

Serotonin, hücrelerde besin ile alınan bir amino asid olan **triptofan**'ın önce 5 numaralı karbonundan hidroksillenmesi ve böylece oluşan **5-hidroksitriptofan**'ın daha

sonra dekarboksillenmesi ile iki basamakta sentez edilir. İlk olay serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve **triptofan hidroksilaz** enzimi tarafından katalize edilir. İkinci basamak, vücutta yaygın olarak bulunan **aromatik L-amino asid dekarboksilaz** (dopa dekarboksilaz) enzimi tarafından katalize edilir.

Vücutta triptofanın büyük kısmı protein sentezine girer. Az bir kısmı bir B vitamini olan **niasin**'e dönüştürülür, dönüşme sırasında ara ürün olarak **kinurenin** adlı, fizyolojik ve farmakolojik etkisi olmayan diğer bir madde oluşur ve o da özel bazı enzimlerle 3-hidroksi antranilik asid üzerinden niasin'e çevrilir.

Enterokromafin hücrelerden ve SSS'deki serotonerjik sinir uçlarından, serotonin parsiyel ekzositoz suretiyle salıverilir. Trombositlerden salıverilmesi esas olarak bu hücrelerin parçalanması sonucu olur. **Trombin,** trombositlerden serotonin salıverilmesine neden olur. Rezerpin serotonin salıverilmesini artırır ve serotonin içeren bütün hücreleri boşaltır. **p-Klorofenilalanin** maddesi, SSS'de ve periferdeki hücrelerde triptofan hidroksilaz enzimini inhibe ederek serotonin sentezini azaltır ve dokudaki konsantrasyonunu düşürür. **p-Kloroamfetamin,** sıçanlarda yüksek dozda verildiğinde beyinde serotonerjik sinir uçlarını tahrip eder ve serotonin düzeyini düşürür; bu madde serotonerjik nöronların nörotoksinidir.

Serotonin hücrelerde mitokondriyel MAO A ve MAO B tarafından **oksidatif deaminasyon** suretiyle yıkılır. Bu olay sonucu oluşan 5-hidroksiindolasetaldehidin büyük kısmı, aldehid dehidrojenaz enzimi tarafından **5-hidroksiindolasetik asid (5-HİAA)**'e oksidlenir ve böbreklerden idrar içinde atılır. İdrarla 24 saatte çıkarılan 5-HİAA miktarı vücutta serotonin sentez ve yıkımının (turnover'inin) bir ölçüsüdür. Aldehid türevinin geri kalan kısmı 5-hidroksitriptofol'a indirgenir. Kandaki serotoninin eliminasyonunda rol oynayan en önemli organ akciğerdir; burada perialveoler kapilerlerin endotel hücreleri serotonin'i uptake yaparlar ve oksidatif deaminasyon suretiyle yıkarlar.

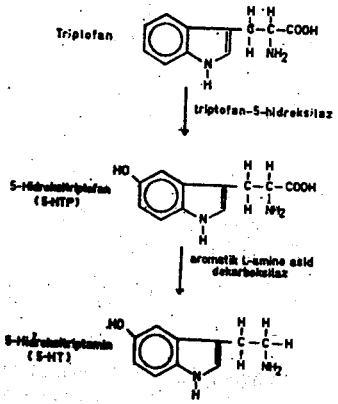
Serotonin **kan-beyin engeli**ni geçmeye elverişli olmadığından SSS'ne girmez. Prekürsörü olan triptofan ise SSS'ne geçebilir. Ağızdan triptofan verilmesi SSS'de serotonin düzeyini yükseltir. Bazı besinler (muz gibi) içinde ağızdan serotonin alınır. **Ağızdan alınan serotonin,** barsak çeperinde bulunan MAO A tarafından ve daha az derecede olmak üzere, karaciğerin MAO B enzimi tarafından ilk geçişte önemli ölçüde yıkılır ve sistemik dolaşıma pek ulaşamaz.

Farmakolojik Etkileri

Serotonin ilaç olarak kullanılmaz. Fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolünü aydınlatmak amacıyla, dışardan i.v. verilmek suretiyle oluşturulan etkileri insanda ve diğer memelilerde etraflı bir şekilde incelenmiştir.

Kardiyovasküler sistem: Bu sistem üzerindeki etkileri, **geniş çapta değişkenlik** gösterir. Bunun nedeni hem direkt ve hem de refleks etkiler oluşturması, bu etkilerinin tonus, innervasyon ve deney hayvanına uygulanan anestezi gibi faktörlere göre değişmesi ve injeksiyonun tekrarlanması halinde bazı etkilerine karşı taşifilaksi oluşabilmesidir. Diğer bir neden, serotonin reseptör tiplerinin ve alt-tiplerinin sayısının fazla olması, farklı damar segmentlerinde farklı reseptörlerin bulunması ve ayrıca aynı damar yatağında farklı hayvan türlerinde farklı reseptörlerin yerleşmiş olmasıdır.

Serotonin direkt etkisiyle iskelet kaslarındaki damar yatakları hariç diğer damar yataklarını (cilt, böbrek, mide ve barsak, uterus, beyin, plasenta damar yatakları ve umbilikal damarlar gibi) büzer. Serotonin'in damarları büzmesinde, genellikle damar düz kaslarının 5-HT_1 ve/veya 5-HT_2 reseptörlerini aktive etmesine bağlı direkt etkisi rol oynar. 5-HT_2 reseptörleri selektif olarak aktive ederek damar büzen bir madde, dimetoksiiyodofenilaminopropan (DOİ)'dır. Sumatriptan adlı ilaç ise, esas olarak 5-HT_{1D} reseptörleri aktive ederek damarları büzer. Ergot alkaloidlerinin vazokonstriktör etkisine genellikle 5-HT_1 reseptörler aracılık eder. Serotonin'in damarları büzmesinde, ikincil olarak, damar düz kasları üzerindeki α_1-adrenerjik reseptörleri aktive etmesi ve ayrıca anjiotensin II, katekolaminler, $PGF_{2\alpha}$ gibi endojen vasokonstriktör maddelerin etkisini potansiyalize veya **"amplifiye" etmesi** de rol oynar.



Şekil: 87.1.
5-Hidroksitriptamin (serotonin)'in biyosentezi

İnsanda **koroner arter** içine serotonin verilmesi normal deneklerde düşük dozda vazodilatasyon ve yüksek dozda hafif vazokonstriksiyon yapar. Koroner stenozu olan stabil anginalı hastalarda ise arterde geçici konstriksiyon yapar. Serotonin köpeklerde koroner arterler içine injekte edildiğinde, yukarıda değinilen vazodilatör etkisine ilave olarak, bu damar yataklarında kemoreseptörleri uyararak refleks kan basıncı yükselmesi yapar (kardiyojenik hipertansif kemorefleks). İnsanda serotonin sistemik olarak verildiğinde ise koroner damarları büzer. Ergot alkaloidlerinin (örneğin ergonovin'in) ve sumatriptan'ın aynı etkiyi oluşturması, bu damar yatağında serotonin agonisti gibi etki yapmalarına bağlıdır. Öte yandan serotonin köpek koroner, karotid ve diğer bazı damar yataklarında vazodilatasyon yapar, bu etkiye 5-HT_1-benzeri reseptörlerin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Serotonin'in vazodilatör etkisi kısmen, damar endotelinden 5-HT_1-benzeri reseptörler aracılığı ile **nitrik oksid salıverilmesi**ne bağlıdır. Tavşan ve domuz koroner arterlerinde bu etkiye 5-HT_{1D} reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Egemen etkisinin vazokonstriksiyon şeklinde olduğu damarlarda, nitrik oksid salıverilmesi bu etkiyi kısmen tamponlayabilir. Damar çeperinde trombosit agregasyonu olan durumlarda trombositlerden serotonin ile birlikte salıverilen ADP de nitrik oksid salıverilmesine katkıda bulunur.

Böbrek damar yatakları serotonine karşı çok duyarlıdır; deney hayvanlarında böbrek dokusunda nekroza neden olacak kadar şiddetli vazokonstriksiyon yapablir. Glomerüler filtrasyon hızını azaltarak antidiürez oluşturur. Renal vazokonstriktör etkiye genellikle 5-HT_1-benzeri reseptörler aracılık eder; fakat tavşanda bu etkiye 5-HT_2 reseptörler aracılık eder.Damar konstriksiyonundan sorumlu olan 5-HT_1-benzeri reseptörlerin damarsal yapılarda eskiden sanıldığından daha yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir. Serotonin'in deney hayvanlarında, uterus ve plasenta damar yataklarını büzerek fötusun beslenmesini bozduğu ve onun ölümüne veya düşüğe neden olduğu gözlemlenmiştir. Serotonin insanda akciğer damar yatağında vazokonstriksiyon yapar. Büzücü etkisine karşı en duyarlı damar segmenti **venüller ve venler**dir. Çeşitli iskelet kaslarının damar yataklarını ise genişletir ve kan akımını artırır. Burun mukozası damarlarında dilatör etkisinin de bulunduğu, fakat bu etkinin egemen vazokonstriktör etki tarafından maske edilmesi nedeniyle ortaya çıkamadığı gösterilmiştir.

İnsanda i.v. verildiğinde **kan basıncında üç fazlı bir değişmeye neden olur. İlk faz, kısa** (1 dakikadan az) süren bir kan basıncı düşmesidir. Bu olay ilacın kalp ve akciğerdeki aferent sinir uçlarını uyararak oluşturduğu bir **Bezold-Jarisch etkisi**nden (bak. 3. Baskı, 2. Cilt, s. 1046) ibarettir. Sonra kan basıncı yükselir; bu **ikinci faz** serotoninin direkt vazokonstriktör etkişine ve kemoreseptörleri uyararak vazomotor merkezi uyarmasına bağlıdır. **Üçüncü faz** uzun süren bir kan basıncı düşmesidir; esas olarak iskelet kaslarının damarlarının genişlemesine bağlıdır. Bu faz sempatolitik ilaçlarla sempatik tonusun kaldırıldığı deney hayvanlarında da gözlenir. Vazodilatör etkide, daha önce değinildiği gibi, damar endotelinden nitrik oksid salıverilmesinin hiç olmazsa kısmen katkısı vardır.

Kalp üzerindeki **direkt etkisi,** in vivo deneylerde belirgin değildir. Serotonin Bezold-Jarisch etkisi ile kalbin atış hızını yavaşlatabildiği gibi, adrenal medullasından katekolamin salgılanmasını artırması sonucu bu **indirekt etkisi**yle kalbi stimüle edebilir. İzole kalpte ise belirgin derecede pozitif kronotrop ve inotrop etki yapar. Bu etkiler kısmen direkt ve kısmen de kalpteki adrenerjik sinir uçlarını stimüle etmesi sonucu noradrenalin salıvermesine bağlı olarak indirekttir. Pozitif inotropik etkide rol oynayan reseptörlerin insan myokardında 5-HT_4 tipi olduğu saptanmıştır. Pozitif kronotropik etkiye aracılık eden reseptörler türe göre değişir; insanda ve domuzlarda 5-HT_4 reseptörler, kedide 5-HT_1-benzeri, sıçanlarda 5-HT_2, köpeklerde 5-HT_2 ve 5-HT_3 ve tavşanlarda 5-HT_3 reseptörler rol oynar.

Kemiricilerde serotonin, histamin gibi kapiler permeabilitesini artırdığı halde, insanda böyle bir etki göstermez. Sıçanlarda mast hücrelerinin çeşitli etkenlerle uyarılması sonucu salıverilen esas otakoid serotonindir ve bu olay sonucu oluşan etkilerden esas olarak serotonin sorumludur; histamin'in katkısı ikinci plandadır.

Solunum: İnsanda i.v. injekte edildiğinde ufak dozlarda bile **solunumu stimüle** eder. Bu, kemoreseptörleri ve trakeobronşiyal mukozadaki aferent sinir uçlarını 5-HT_3 reseptörler aracılığı ile etkilemesine bağlıdır. Yüksek dozda, solunum merkezi üzerinde direkt stimülan etki de yaptığı sanılmaktadır.

Bronşlar, gastrointestinal kanal ve diğer düz kaslı yapılar: İnsanda bronşlar serotonine karşı normal durumda pek duyarlı değildirler; fakat bronşiyal astmalılarda, serotonin bronkospazm yapabilir.

İnsanda **ince barsak düz kasları** serotonine karşı çok

duyarlıdırlar; kan basıncını etkileyemeyen ufak dozlarda bile barsakta önce spazm ve sonra peristaltik hareketlerde artma yapar. İshal ve karın ağrısı oluşturabilir. Barsak düz kaslarını hem direkt olarak stimüle eder hem de, Auerbach pleksusunda bulunan parasempatik gangliyon hücrelerini ve enterik sinir sisteminin diğer nöronlarını (P maddesi salıveren eksitatör nöronlar gibi) uyarmak suretiyle indirekt olarak stimüle eder. Ayrıca kolinerjik ve NANKerjik ara nöronları da uyarır (bak. 98. Konu).

Serotoninin **barsak üzerindeki etkisi** en etraflı şekilde kobay ileumunda incelenmiştir; bu yapıda **5 tip serotonin reseptörü**nün varlığı gösterilmiştir. Bunlardan **5-HT_2 reseptörler** barsak düz kasında bulunurlar ve serotonin'in direkt kasıcı etkisine aracılık ederler. **5-HT_{1A} reseptörler**in aktivasyonu nöronları yavaş olarak depolarize etmek suretiyle uyarır. Bunların midede nitrerjik nöronlar üzerinde bulundukları gösterilmiştir. Bunların sumatriptan veya buspiron ile aktivasyonu mide fundusunun gevşemesine neden olur ve alınan besine uyum sağlamasına yardım eder; mide spazmına bağlı dispepsiyi düzeltebilir. **5-HT_{1P}** reseptörler besin alerjisi sırasında barsak çeperindeki mast hücrelerinden salıverilen serotonin'in barsakta salgılamayı ve motiliteyi artırmasına, 5-HT_4 reseptörlerle beraber, aracılık eder. **5-HT_3 reseptörler,** vagal (ekstrinsik) aferent sinir uçları, intrinsik primer aferent nöronların uçları, myenterik ara nöronlar ve sekretomotor nöronlar üzerinde bulunur. Bulundukları hücrenin hızlı şekilde depolarize olmasına neden olan iyonotropik reseptörlerdir. Lokal reflekslerin ve viseral algılamanın barsak içindeki besin, gerilme ve diğer mekanik uyarılar tarafından salıverilen serotonin tarafından başlatılıp sürdürülmesinde aracılık ederler. Aşırı stimüle edilmeleri ağrı, karın bölgesinde rahatsızlık duyumsama, bulantı-kusma, salgılama ve peristaltik hareketlerde artmaya, ayrıca ince ve kalın barsağın tonusunun artmasına, barsak içeriğine uyuncunun azalmasına yol açar. Ondansetron ve benzeri ilaçlar ve kadınlarda başlıca semptomun diyare olduğu irritabl kolon sendromunun tedavisi için yeni kullanıma sunulan ve hemen sonra yan etkileri nedeniyle piyasadan çekilen alosetron, 5-HT_3 reseptörlerin selektif antagonistidir. **5-HT_4 reseptör**ler, myenterik pleksustaki intrinsik primer aferent nöronların distal uçları, eksitatör motonöronların longitüdinal ve sirküler düz kaslarda sonlanan uçları, kolinerjik ara nöronların uçları ve submukozal pleksustaki sekretomotor nöronlarda bulunur. 5-HT_4 reseptör aktivasyonu hücrede G_s proteini aracılığı ile adenilil siklazı stimüle eder. 5-HT_4 reseptör stimülasyonu yerine göre değişik etkilere yol açar. Örneğin kolinerjik kavşaklarda asetilkolin salıverilmesini inhibe eder; öte yandan bazı kavşaklarda kolinerjik aşırımın fasilitasyonuna da neden olur. Aferent sinir uçlarındaki 5-HT_4 reseptörlerin aktivasyonu eksitatör bir nöromediyatör olan P maddesinin salıverilmesine neden olur. 5-HT_4 reseptör agonistleri olan sisaprid, metoklopramid ve mosaprid özofagusun alt kısmını ve mide fundusunu gevşetirler; midenin kapasitesini ve uyuncunu artırırlar, öte yandan antrumu uyarıp mide boşalmasını hızlandırırlar (prokinetik etki). İnce barsağın ve kolonun peristaltik hareketlerini hızlandırırlar ve barsak içeriğinin transit süresini kısaltırlar. Kabızlığın egemen olduğu irritabl kolon sendromunun tedavisine yeni giren **tegaserod** ve aynı indikasyonda halen denenmekte olan **prukaloprid**den ilki 5-HT_4 reseptörler üzerinde parsiyel agonist ve ikincisi agonist etki yapar.

Sıçan mide fundusu serotonin tarafından kasılır ve bu etkiden serotonin biyoeseyi için yararlanılabilir. Serotonin, uterus, mesane ve uretrayı büzer.

Sinirsel etkiler: SSS'nin serotonerjik nöronlarına, reseptörlerine ve onların fonksiyonel önemlerine 54. Konuda değinilmiştir. Burada serotonin'in periferik sinir sistemi ile ilgili etkileri üzerinde durulacaktır.

Serotonin'in **periferik sinir sistemi** ile ilgili en önemli etkisi, primer aferent sinir uçlarını onların 5-HT_3 reseptörleri aracılığı ile stimüle etmesidir. Ciltte, üstü yırtılmış vezikül tabanına serotonin solüsyonu sürülmesi o yerde şiddetli ağrı duyumsamasına neden olur. Sempatik gangliyonları, 5-HT_{2A} ve 5-HT_3 reseptörler aracığı ile stimüle eder. Kemoreseptörler ve baroreseptörleri de stimüle eder. İntravenöz verilmesi sırasında ciltte yaygın olarak iğnelenme ve karıncalanma duyumsanır. Sisplatin ve diğer bazı antineoplastik ilaçların yaptığı emezis'in bu ilaçların mide-barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerden serotonin salıvermesine ve onun da vagal aferent sinir uçlarını stimüle ederek kusma merkezini indirekt olarak uyarmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu periferik etkiden başka bu ilaçların area postremada CTZ'yi stimüle etmelerine bağlı santral etkileri de emezise katkıda bulunur (bak. 98. Konu). 5-HT_3 reseptör blokörü **ondansetron, granisetron ve tropisetron** bu tür emezisin tedavisi için kullanılırlar. Serotonin'in aferent sinir ucu stimülasyonuna bağlı diğer bir etkisi olan **Bezold-Jarisch** etkisine daha önce değinilmiştir (bak. s. 1419). Serotoninin belirtilen sinirsel etkileri 5-HT_3 reseptörlerin selektif agonistleri olan fenilbiguanid, 2-metilserotonin ve benzeri maddeler ile de oluşturulur. Adrenal medullayı stimüle eder. Adrenerjik ve kolinerjik sinir uçlarındaki, 5-HT_1 -benzeri presinaptik reseptörleri aktive ederek bu uçlardan nöromediyatör salıverilmesini azaltır. Beyinde ise kolinerjik ve noradrenerjik sinir uçlarında asetilkolin ve noradrenalin salıverilmesini 5-HT_3 reseptörler aracılığı ile artırdığı bulunmuştur. Serotoninin sinirsel yollar üzerinde 5-HT_3 reseptörler

aracılığı ile olan stimülan etkilerine karşı **çabuk desensitizasyon oluşur** ve serotonine yanıt azalır veya ortadan kalkar. Periferde, serotonerjik nöronlar enterik sinir sistemini oluşturan myenterik pleksus (Auerbach pleksusu), submukozal pleksus ve mukozanın lamina propria'sında yoğun olarak bulunurlar.

Kan-beyin engelini aşamadığından dışardan verilen serotonin SSS'de direkt bir etki oluşturmaz. Kedilerde **beyin ventrikülleri içine injeksiyonu** çizgili kaslarda gevşeme, tremor, ataksi, uyku pozisyonu alma ve katatoni gibi belirtilere neden olur. Üçüncü ventriküle verildiğinde bazı hayvan türlerinde hipotermi, diğer bazılarında ise hipertermiye neden olur. Mikroiyontoforezle beyin dokusu içine injeksiyonu bazı nöronları eksite eder, diğerlerini ise inhibe eder.

Serotonin reseptörleri: Serotonin'in yukarıda sayılan efektör hücre ve nöronlar üzerindeki etkileri esas olarak hücre membranı üzerindeki kendine özgü reseptörleri aktive etmesine bağlıdır. Serotonin reseptörleri, periferik yapılarda belirli agonist ve antagonist ilaçları kullanarak 1950'lerde klasik farmakolojik (fonksiyonel) yöntemlerle ve daha sonra beyinde radyoligand bağlama teknikleri kullanılarak incelenmiştir.

Fonksiyonel serotonin reseptörleri halen esas olarak **4 gruba ayrılır :** (i) 5-HT_1 reseptör grubu, (ii) 5-HT_2 reseptörler, (iii) 5-HT_3 reseptörler, (iv) 5-HT_4 reseptörler. Son zamanlarda beyinde (bak. 54. Konu) ve periferde fonksiyonel 5-HT_6 ve 5-HT_7 reseptörlerinin varlığı kanıtlanmıştır. 5-HT_1 reseptörlerin birçok alt-tipinin olduğu bir zamanlar beyinde radyoligand bağlama teknikleri ile belirlenmişti. Daha sonra 1986 yılında Bradley ve diğ. tarafından sınıflandırma yapıldığı zaman, 5-HT_1 reseptörlerin alt-tipleri ile serotonin'in belirli fonksiyonel etkileri arasında bir ilişki (korrelasyon) kurulmamıştı veya ilişki çok azdı; bu nedenle bu reseptörlere o zamanlar toptan, **5-HT_1-benzeri reseptörler** adı verilmiştir. Bunların ortak özellikleri, 5-karboksamidotriptamin ile stimüle edilmeleri, metiotepin ile bloke edilmeleri, fakat ketanserin tarafından etkilenmemeleridir. Daha sonra serotonin'in belirli fonksiyonel etkileri ile ilişkili bireysel 5-HT_1 reseptör alt-tipleri, aşağıda açıklandığı gibi, açık seçik tanımlanmıştır; böylece 5-HT_1-benzeri reseptör deyiminin kapsamı daralmıştır.

Bradley ve diğ. (1986) tarafından tanımlanan **5-HT_2 reseptörler ve 5-HT_3 reseptörler,** daha önce Gaddum ve Picarelli (1957) tarafından tanımlanan, sırasıyla **serotonin D (Dibenzyline) ve serotonin M** (morfin) tipi reseptörlerdir. 5-HT_{2A} reseptörler barsak ve 5-HT_{2B} reseptörler sıçan mide fundus düz kaslarında bulunur; serotoninin yaptığı kasılmaya aracılık ederler. 5HT_{2C}'ler beyinde koroid pleksusta bulunur ve fonksiyonu belli değildir; ayrıca bağ dokusunda fibroblast hücrelerde eksprese edilirler. 5-HT_3 reseptörler periferik ve SSS nöronlarında serotoninin yaptığı hızlı depolarizasyona aracılık ederler. 1986'da yapılan sınıflandırmadan sonra, o zaman için atipik 5-HT reseptörü içerir denilen birçok periferik yapıda bulunan **5-HT_4 tipi reseptörler** ikinci ulak yaklaşımı ile tanımlanmışlardır; şöyle ki bunlar serotonin ve belirli serotonin agonistlerinin yaptığı ve klasik serotonin antagonistleri ile bloke edilemeyen adenilil siklaz stimülasyonuna aracılık eden reseptörlerdir. K^+ kanallarını kapatarak eksitabl hücrelerde yavaş depolarizasyon yaparlar. Periferde mide-barsak kanalında, bulundukları yerler s. 1493'te belirtilmiştir. Bunların beyinde, insan ve domuz kalbinde ve kobay asandan kolonunda da bulunduğu gösterilmiştir. **Sisaprid, metoklopramid ve renzaprid (BRL 24924) gibi sübstitüe benzamid türevleri,** 5-HT_4 reseptörlerin güçlü selektif agonistleridir; ilginç olarak, adıgeçen substitüe benzamidler, 5-HT_3 reseptörleri antagonize ederler. **5-Metoksitriptamin** 5-HT_4 reseptörlerin selektif-olmayan bir agonistidir; 5-HT_1 tiplerinden bazılarını da aktive eder. Bir tropanilindol türevi olan, tropisetron 5-HT_4 reseptörleri mikromolar (yüksek) konsantrasyonda antagonize eder, ancak selektif bir antagonist değildir. Aynı madde, yaklaşık 30 kez daha yüksek afinite gösterdiği 5-HT_3 reseptörleri, daha düşük (nanomolar) konsantrasyonda antagonize eder.

5-HT_1 reseptör grubu, en büyük ve en çeşitli reseptör içeren gruptur. Bu grupta aşağıdaki **reseptör alt-tiplerinin** varlığı gösterilmiştir: i) 5-HT_{1A}, ii) 5-HT_{1B}, iii) 5-HT_{1C}, iv) 5-HT_{1D}, v) 5-HT_{1E} , vi) 5-HT_{1F} ve vii) 5-HT_{1P}. Beyinde belirli bölgelerde, bazı rodentlerde (sıçan, fare ve hamster) 5-HT_{1B} reseptörler ve insan dahil incelenen diğer memelilerin beyninde ise aynı bölgelerde onlar yerine tür homologları olan 5-HT_{1D} reseptörler bulunur ve aynı özellikleri gösterir. Bu iki alt tipin tek bir reseptör olduğu anlaşılmış ve 5-$HT_{1B/D}$ alt tipi diye adlandırılmıştır. 5-HT_{1C} reseptörün daha sonra 5-HT_{2C} ile aynı olduğu saptanmıştır ve bunlara 5-$HT_{2/1C}$ reseptörler adı da verilir. Bu nedenle halen belirlenen 5-HT_1 reseptör alt tiplerinin sayısı **gerçekte dört**tür. Halen yukarıda belirtilen 5-HT_1 reseptör alt-tiplerinden birine uymayan atipik reseptörlerin bulunduğunu gösteren deneysel kanıtlar da vardır; bunlara ortak bir adla **5-HT_1-benzeri reseptörler** adı verilir. Bazı yayınlarda 5-HT_{1B} reseptörleri 5-$HT_{1D\beta}$ ve5-HT_{1F} reseptörleri de 5-$HT_{1E\beta}$ olarak anılırlar.

Beyinde geni saptanan ve klonlanan,radyoligand bağlama yöntemleri ile incelenen **5-ht_5** bağlanma yerleri ve ayrıca fonksiyonel **5-HT_6 ve 5-HT_7 tipi reseptörler** de vardır. 5-ht_5'in iki alt-tipi (5-ht_{5A} ve 5-ht_{5B}) klonlanmıştır; bu reseptörlerin fizyolojik fonksiyonları bilinmediği için henüz gerçek reseptörler olarak tanımlanmamışlardır. Antipsikotik bir ilaç olan **kloza-**

pin'in 5-$HT_{2A/2C}$ reseptörlerinin antagonisti olduğu gibi, 5-HT_6 ve 5-HT_7 reseptörlere yüksek derecede afinite gösterdiği de bilinmektedir. 5-HT_7 tipi reseptörlerin periferde damar ve gastrointestinal düz kaslarda bulunabileceği ve gevşemeden sorumlu olabilecekleri bildirilmiştir.

Serotonin reseptörlerinin genel yapısı ve transmembranal sinyal trandükleme mekanizmaları: Serotonin reseptörleri, 5-HT_3 reseptörler hariç, **G proteini ile ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli (heptahelikal) reseptörlerdir.** 5-HT_3 reseptör; nikotinik reseptörler, $GABA_A$, glisin ve glutamat NMDA reseptörleri gibi bir **iyon kanalının intrinsik bir kısmını** oluşturur. 5-HT_3 reseptörler membranda sodyum kanalı ile direkt kenetlenmiştir, başka bir deyişle kanal molekülünün bir parçasıdır. 5-HT_3 reseptörlerin aktivasyonu, sodyum kanalını açarak nöronlarda ve sinir uçlarında hızlı depolarizasyon yapar. Diğer serotonin reseptörleri membranda bir G proteini aracılığı ile genellikle, ikinci ulak sentez eden enzimlere kenetlenirler. Ancak 5-HT_{1A} reseptörler bazı nöronlarda G proteini aracılığı ile bir iyon kanalına (K^+ kanalı) indirekt olarak kenetlenmiştir. Diğer bazı yerlerde ise **adenilil siklaza** kenetlenirler; bu reseptörlerin aktivasyonu, K+ konduktansını artırarak veya adenilil siklazı inhibe ederek presinaptik ve postsinaptik inhibisyon yapar. Diğer 5-HT_1 alt-tipleri de adenilil siklazla onu inhibe edecek şekilde kenetlenmişlerdir. 5-HT_4 reseptörler ise, G proteini aracılığı ile adenilil siklazla onu stimüle edecek şekilde kenetlenmiştir. 5-HT_2 reseptörler diğerlerinden farklı olarak membranda fosfoinozitidaz (fosfolipaz C) ile kenetlenirler. Bu reseptörlerin aktivasyonu fosfatidilinozitol 4,5-bifosfatın adıgeçen enzimle hidrolizi sonucu sitoplazmada iki ikinci ulak (inozitol trifosfat ve diasilgliserol) oluşturur. Bunun sonucu eksitasyon (düz kasların kasılması gibi) olur. 5-HT_6 ve 5-HT_7 reseptörler, 5-HT_4 reseptörler gibi, adenilil siklazla kenetlenirler ve onu stimüle ederler.

Fizyolojik Önemi

Burada, serotonin içeren periferik hücrelerin fizyolojik önemi üzerinde durulacaktır. Santral sinir sistemindeki serotonerjik sistemin fizyolojik önemine 54. Konuda değinilmiştir.

Trombositler: Trombositler içinde bulunan serotonin bu hücrelerin agregasyonu ve endotele yapışması (adezyonu) sırasında salıverilir; salıverilen serotonin intakt trombositleri aktive ederek onların agregasyonunu kolaylaştırır. Salıverilen serotonin ve tromboksan A_2 ye bağlı olarak vazokonstriksiyon olur. Ancak rezerpinlenmiş deney hayvanlarında trombositlerdeki serotonin boşaltıldığı halde, trombositlerin etkinliğinde bir değişiklik olmaz ve pıhtılaşma bozulmaz. Trombositlerin adezyonu ve agregasyonu sırasında salıverilen serotonin, pıhtılaşma olayını direkt olarak etkilemeksizin, lokal vazokonstriksiyon oluşturarak kanamanın durdurulmasına katkıda bulunur.

Pineal bez: Serotonin,bu bezde 5-hidroksitriptamin-N-asetiltransferaz enzimi ve hidroksi-indol-O-metil transferaz enzimi tarafından melatonin'e (5-metoksi-N-asetiltriptamin'e) dönüştürülür. Adıgeçen enzimler vücutta sadece pineal bezde bulunurlar. Pineal bez vücuttaki bazı fonksiyonların güniçi ritm göstermesini sağlar. Bu olayda melatonin salgılanmasının rol oynadığı sanılmaktadır.

İlginç olarak pineal bezde melatonin sentezinin kendisinin de güniçi ritm gösterdiği bulunmuştur. Geceleyin veya hayvanlar karanlıkta bırakıldıklarında melatonin sentezi artar ve bezde substrat serotonin düzeyi düşer. Gündüz veya aydınlıkta tutulma halinde bunun tersi olur. Melatonin sentez hızının karanlık ve aydınlıkta değişmesinden, gözden kalkan ve superior servikal gangliyondan çıkan sempatik sinirler içinde taşınarak beze ulaşan ışıksal impulslar sorumludur. Melatonin, ilaç olarak "jet lag"e bağlı uyku bozukluğunun ve diğer uyku bozukluklarının tedavisinde umut vadetmektedir.

Enterokromafin sistem ve enterik mast hücreleri: Mide-barsak kanalı mukozasındaki serotonin ve peptid içeren enterokromafin hücrelerin fizyolojik önemi aydınlatılmamıştır. Bu sistemle ilgili bazı varsayımlara bu konunun başlangıç kısmında değinilmiştir. Enterik mast hücreleri, barsak yoluyla giren alerjenlere reaksiyonda rol oynarlar.

Mide-barsak düz kaslarının motor kontrolu: Myenterik pleksustaki serotonerjik nöronların ve postsinaptik serotonerjik reseptör içeren nöronların barsak peristaltizmindeki önemine s. 1493'te değinilmiştir.

Pankreas: Pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücreler insülin yanında serotonin ve dopamin de içerirler. Bu maddelerin insülin salıverilmesini modüle edip etmedikleri bilinmemektedir.

Patolojik Durumlardaki Önemi

Karsinoid tümörler: Mide-barsak mukozası, solunum yolları ve diğer yerlerde bulunan ve serotonin sentez eden enterokromafin hücrelerin tümörüdür. Tümörlü hastalarda serotoninin sentez ve salıverilmesi aşırı derecede artmıştır. Plazmada serotonin düzeyi ve idrarda 5-HİAA itrahı fazlalaşmıştır Primer tümör, olguların çoğunda mide-barsak kanalındadır; buradan salgılanan serotonin karaciğerden geçerken önemli derecede yıkılır ve plazmadaki düzeyin yükselmesi çok fazla olmaz. Primer tümör karaciğerde metastaz yaptığında veya başka bir dokuda oluştuğunda yükselme önemli derecede olur.

Salıverilme periyodik niteliktedir ve krizlere neden olur. Krizler sırasında yüzde kızarma, kan basıncında düşme ve yükselme, kolik, diyare ve bronkospazm gibi

belirtiler ortaya çıkar. Zamanla sağ kalp kapakçıklarında subendokardiyal fibrozis meydana gelir. Serotonin diğer bazı yerlerde de zamanla fibrozis oluşturur. Ciltte skleroderma olabilir. İlginç olarak aşırı miktarda serotonin sentez eden kronik şistozomiyazis'li hastalarda ve Afrika'nın bazı bölgelerinde yerel beslenme özelliği nedeniyle fazla serotonin içeren besinleri (muz gibi) fazla yiyen kimselerde de aynı şekilde fibrozis gelişir.

Kriz sırasında enterokromafin hücrelerden P maddesi, enkefalinler, kallikrein, dopamin, nörotensin, motilin, VİP, gastrin salıverici peptid ve prostaglandinler de salgılanır. Ayrıca mide karsinoid tümöründen önemli derecede histamin salgılanır ve peptik ülser nisbeten sık görülür. Karsinoidin yukarıda sayılan akut belirtilerinden serotonin ile ilişkisi kesin olarak gösterileni diyaredir; serotonin antagonistleri diyareyi düzeltebilirler. Kan basıncı değişmeleri ve cilt belirtilerinden, tümörün salgıladığı diğer maddeler sorumludur.

Vücuttaki triptofanın büyükçe bir kısmı tümör tarafından serotonin sentezinde kullanıldığı için niasin sentezi azalır ve bazı olgularda **pelagra** gelişebilir.

Karsinoid tümörde semptomların tedavisi için rutin olarak ağız yolundan **serotonin antagonistleri** verilir. Tümörden serotonin ve diğer otakoidlerin salıverilmesini inhibe eden somatostatin analogu olan **oktreotid** ağır krizlerde i.v. infüzyonla kullanılabilir, flushing ve diareyi düzeltir.

Migren: Migren ağrısının oluşmasında karotid arterler tarafından beslenen serebral damar yataklarında trombositlerden ve dokudan serotonin deşarjı sonucu serotonerjik tonusun azalmasının (deaktivasyonun) ve bunun sonucu kapiler öncesi arteriyovenöz şantların (anastomozların) açılmasının ve kapillerlere bu esnada yeterli kan gitmemesinin (doku hipoperfüzyonunun) rol oynadığı bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Migren patojenezinin nörojenik inflamasyon hipotezine göre ise migren nöbeti trigeminovasküler aferent sinir uçlarından salıverilen proinflamatuvar peptidlerin yaptığı lokal inflamasyona bağlıdır; sumatriptan ve muhtemelen ergot alkaloidleri, bu hipoteze göre, adıgeçen sinir uçlarındaki 5-$HT_{1B/D}$ reseptörleri aktive ederek proinflamatuvar peptid salıverilmesini inhibe ederler (bak. 74. Konu). Ayrıca, güçlü vazokonstriktör etkileri nedeniyle arteriyovenöz şantları büzerek vasküler hipotezin öngördüğü beyin dokusu hipoperfüzyonunu düzeltirler.

Gebelikle ilgili patolojik durumlar: Karsinoidli kadınlarda erken doğum, ölü doğum ve perinatal bebek ölümü insidensinin fazla olması, ayrıca deney hayvanlarına gebelik sırasında yüksek dozda serotonin veya prekürsörlerin verilmesi halinde yukarıdakilere benzer bozukluklar ve fötusta deformiteler oluşması gibi gözlemler, gebelik toksemisi ve gebelikle ilgili diğer bazı anormal durumlarda serotoninin rol oynayabileceğini telkin eder. Karsinoidli hastalar dışında böyle bir ilişki inandırıcı bir şekilde kanıtlanmamıştır.

Akciğer embolisine bağlı vazospazm: Embolizm olayları sırasında kanda dolaşan trombositler embolustaki trombin tarafından aktive edilirler ve bu olay sonucu serotonin ve tromboksan A_2 gibi güçlü vazokonstriktör maddeler fazla miktarda salıverilirler. Embolusun yaptığı mekanik tıkanıklığa ilave olarak adıgeçen maddelerin yaptığı vazospazm akciğer dolaşımını ileri derecede bozar. Deney hayvanlarında yapılan deneysel embolizasyon incelemelerinde, akciğerde embolizm sırasında oluşan damar ve bronş spazmından büyük ölçüde serotonin'in sorumlu olduğu ve 5-HT_2 reseptör antagonisti ketanserin'in kardiyopülmoner disfonksiyonu kısmen düzelttiği gösterilmiştir.

"Dumping" sendromu: Gastrektomi yapılmış hastalarda görülen ve yemekten sonra nöbetler şeklinde kendini gösteren bir hipotansif sendromdur. Nöbetlerin oluşmasında, barsaktan serotonin, kalikrein ve diğer otakoidlerin salıverilmesinin katkısı olduğu sanılmaktadır.

SSS hastalıkları: Serotonin'in depresif hastalık patojenezindeki rolüne 54. ve 63. Konularda ve bazı myoklonus türlerindeki rolüne 69. Konuda değinilmiştir. Hipotalamustaki iştah kontrolu ile ilgili paraventriküler nukleustaki serotonerjik sistem bu kontrola katkıda bulunr. Serotonerjik uçlardan serotonin salıverilmesini artıran ve re-uptake'ini inhibe eden fenfluramin ve deksfenfluramin gibi ilaçlar (bak. 67. Konu) ve serotonin re-uptake'ini inhibe eden sibutramin ve bazı antidepresan ilaçlar iştahı azaltır (bak. 63. Konu).

Diğer durumlar: Hipertiroidizmde ve şizofreniye eşlik eden otizm halinde kanda serotonin düzeyi yükselir. Bunun patolojik önemi belli değildir. Triptofan metaboliti olan kinurenin'in katabolizmasında defekt bulunan bir hastada, 5-hidroksitriptofan + karbidopa tedavisi sırasında plazma serotonin ve kinurenin düzeylerinin yükseldiği ve skleroderma-benzeri bir cilt hastalığı oluştuğu bildirilmiştir.

II. Terapötik Amaçla Kullanılan Serotonin Agonistleri ve Antagonistleri

Tıpta kullanılan birçok ilacın terapötik etkileri, onların belirli hedef organlarda serotonin reseptörlerini agonist veya antagonist olarak etkilemelerine dayanır.

Serotonin 5-HT_2 reseptör antagonisti olarak uzun süreden beri başlıca üç ilaç kullanılır; bunlar metlzerjid, siproheptadin ve pizotifendir. Ergot alkaloidleri olan ergotamin ve dihidroergotamin 5-HT_1 reseptörler üzerinde parsiyel agonist ve sumatriptan tam agonist etki yaparlar. Etilendiamin türevi antihistaminikler, fenotiazin

türevi nöroleptik ilaçlar, fenoksibenzamin ve diğer bazı α-adrenerjik reseptör blokörleri, amitriptilin, nortriptilin ve imipramin gibi antidepresan ilaçlar ve verapamil gibi bazı kalsiyum antagonistleri de serotonin'in parsiyel agonisti veya tam antagonisti niteliğindeki non-selektif blokörlerdir. Metizerjid 5-HT_1 ve 5-HT_2 reseptörleri bloke eder. 5-HT_1 ve 5-HT_2 reseptör antagonistlerinin başlıca kullanılış yerleri veya amaçları, migren profilaksisi, iştahın artırılması ve postgastrektomik "dumping" sendromunun tedavisidir. 5-HT_2 antagonisti ilaçlardan mianserin depresyonun, klozapin, olazapin ve risperidon şizofreninin, ketanserin hipertansiyonun ve naftidrofuril periferik hastalıkların tedavisinde kullanılır; bu ilaçların serotonerjik reseptörler dışında kalan etkileri de vardır.

5-HT_3 reseptör antagonisti olan ondansetron, granisetron ve tropisetron antiemetik olarak ve alosetron irritabl kolon sendromunda ishale karşı, 5-HT_4 reseptör agonisti olan metoklopramid gastrokinetik ilaç olarak ve bu reseptörlerin parsiyel agonisti tegaserod kabızlığın egemen olduğu irritabl kolon sendromunda kullanılır.

1. Sumatriptan süksinat ve diğer triptanlar

Serotonin 5-$HT_{1B/D}$-reseptör agonistidirler. 5-HT_{1A} reseptörlere daha düşük afinite gösterirler. Akut migren krizinin tedavisinde kullanılırlar. Ergotamin ve benzeri ilaç kullananlar bunları kesmişlerse en az 24 saat geçmeden triptanlara geçilmesi tavsiye edilmez. Ergotamin türü ilaçların, triptan türü ilaçlardan sonra en az 6 saat geçmeden alınmaması genellikle tavsiye edilir. Bu gruptan ilk çıkan üye sumatriptandır ve ciltaltına injeksiyonla uygulanır. **Naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan ve almotriptan,** sumatriptandan sonra tıbbi kullanıma giren daha yeni ilaçlardır. Olasılıkla barsakta biraz daha fazla absorbe edilmeleri dışında, farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri bakımından sumatriptana benzerler. Akut migren nöbetinin tedavisi (geçirilmesi) için sadece ağızdan kullanılırlar. Kan basıncını yükseltebilirler ve koroner damarları büzebilirler. Koroner kalp hastalığı olanlarla gebeler ve emzirenlerde triptanlar kontrindikedirler.

Antimigren etkilerinin mekanizması üzerinde fikir birliği yoktur. Bu durum kısmen, migren patojenezinin tam olarak belirlenmemiş olması ile ilişkilidir. Patojenezde başlıca iki olayın rol oynadığı ileri sürülmüştür. **Nörojenik inflamasyon** varsayımına göre nöbet esnasında menînkslerdeki damarlara giden trigeminal aferent sinir lifleri (trigeminovasküler sinir lifleri)'nin ucundan proinflamatuvar vazoaktif nöropeptidler salıverilir ve bunlara bağlı olarak lokal vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu ve mast hücresi degranülasyonu olur. Lokal iltihap, başka zaman etkisiz olan stimuluslara (damar pulsasyonu ve ven basıncı değişmesi gibi) karşı sinir uçlarını duyarlı hale getirir ve bu stimuluslar ağrıya yol açarlar. Nörojenik iltihap modeline göre triptanların etkisi, trigeminovasküler sinir uçlarındaki inhibitör 5-HT_{1D} reseptörleri aktive ederek iltihabı inhibe etmelerine bağlıdır. Trigeminus çekirdeğindeki nöronlarda 5-HT_{1D} geninin varlığı bu savı destekler. Ayrıca trigeminus stimülasyonuna bağlı olarak menînkslerde deneysel olarak meydana getirilen lokal inflamasyonu inhibe ettikleri gösterilmiştir. Migren patojenezinin vasküler hipotezine göre, migren ağrısı beyin dokusunda arteriyovenöz anastomozların açılması sonucu doku iskemisi meydana gelmesi ile ilişkilidir. Sumatriptanın arteriyovenöz şantları büzerek iskemiyi ortadan kaldırdığı ileri sürülmüştür. Ancak sumatriptan'ın kan-beyin engelini çok zor geçen bir madde olması bu görüşe uygun düşmez.

Yukarıdaki açıklamalara göre triptanların antimigren etkisinin mekanizması ergot alkaloidi ergotamin ve dihidroergotamininkine benzer (bak.74. Konu).

Sumatriptan: Mide-barsak kanalından çabuk, fakat kısmen absorbe edilir. Ayrıca karaciğerde ilk-geçişte hızlı eliminasyon gösterir. Bu nedenle oral biyoyararlanımı düşüktür (% 10-26 arasında, ortalama % 14). Ciltaltından hızlı ve tam veya tama yakın derecede absorbe edilir. Plazma proteinlerine düşük oranda (% 14-21) bağlanır. Eliminasyonu esas olarak karaciğerde oksidatif deaminasyon suretiyle olur. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (ortalama 2 saat).

Migren'in oralı ve orasız iki tipinde de ağrıyı geçirmede etkilidir. Ayrıca sumatriptan "cluster" başağrısı krizinde indikedir. Başağrısı ile birlikte ona eşlik eden bulantı, kusma, fonofobi ve fotofobiyi de düzeltir. Profilaktik olarak kullanılmaz. Ciltaltından 6 mg dozunda verilir; ağrı geçmedi ise 1 saat sonra bu doz tekrarlanabilir; günlük maksimal dozu 12 mg'dır. Etkisi injeksiyondan sonra 10 dakika içinde başlar, 90-120 dakikada maksimuma erişir. 6 mg'lık dozun hastaların yaklaşık %50-73'ünde ağrıyı geçirdiği bulunmuştur. Ağızdan 100 mg dozunda verilir; etkisi 30 dakikada belirir ve 2-4 saatte maksimuma çıkar. Bu yoldan 24 saat içindeki maksimum oral dozu 300 mg'dır. Biyoyararlanımının düşük olması ve migren krizi sırasındaki gastrointestinal bozukluk nedeniyle daha da azalabilmesi nedeniyle oral sumatriptanın terapötik etkinliği, ciltaltından verilişe göre daha düşüktür. Oral veya ciltaltı verilen sumatriptandan 24-48 saat sonraki **nüks oranı yaklaşık % 40'dır;** bu oran ergot alkaloidi ile olana göre daha yüksektir. Sumatriptan vazokonstriktör etkisi nedeniyle koroner kalp hastalığı ve hipertansiyonu olanlarda, serebrovasküler olay veya geçici iskemik atak geçirenlerde ve periferik damar hastalığında kontrindikedir. Yaşlılarda (65 yaşını geçenlerde) tavsiye edilmez.

Başlıca **yan tesirleri** ciltaltına injeksiyon yerinde ağrı, kafa veya göğüste basınç veya sıkışma duyumsama, "flushing" ve baş dönmesidir. Ağızdan alındığında bulantı ve kusma seyrek olarak yapabilir. Sistemik ve pulmoner arter kan basıncında kısa süreli (20-25 dakika) yükselme yapabilir. Koroner arter dallarının çapında kısa süreli azalma yapabilir. Koroner spazmına seyrek de olsa neden olabildiği bildirilmiştir.

Naratriptan nöbet başladıktan sonra elverdiğince çabuk 2.5 mg alınır; yanıt elde edilmişse ve gerekiyorsa bu doz 4 saat sonra tekrarlanır. Yanıt vermeyenlere ikinci doz verilmez. Yirmi dört saatlik maksimum dozu 5 mg'dır.

Rizatriptan: Yukardakine benzer şekilde 10 mg verilir; yanıt alınmışsa ve gerekiyorsa bu doz 2 saat sonra tekrarlanır. Yanıt vermeyenlere ikinci doz verilmez. Yirmidört saatlik maksimum dozu 20 mg'dır. Hasta propranolol almakta ise rizatriptan yarı dozda verilir. Propanololdan en az 2 saat sonra veya önce alınmalıdır.

Zolmitriptan: Yukarıdakilere benzer şekilde 2.5 mg verilir. Gerekiyorsa bu doz 2 saat sonra tekrarlanır. Bu dozla yeterli yanıt alınamayan olgularda daha sonraki nöbette 5 mg'lık dozlar kullanılır. Yirmidört saatlik maksimum dozu 15 mg'dır. Bu üç triptanın **yan tesirleri** esas olarak sumatriptaninkilere benzer. Rizatriptan ve naratriptan sersemlik yapabilir; araba sürme bakımından sorun yaratabilir. Kontrindikasyonları sumatriptanınkiler gibidir.

2. Pizotifen hidrojen maleat

Farmakolojik etki profili bakımından metizerjide benzeyen non-selektif parsiyel agonist nitelikli bir serotonin 5-HT_2 reseptör blokörüdür. Yapıca ergot alkaloidlerine benzemez; benzosikloheptatiofen türevidir. Antiserotonerjik güçlü etkinliği yanında, güçlü antihistaminik (H_1- reseptör blokörü) etkinliği ve zayıf antimuskarinik etkinliği vardır. Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. Esas olarak karaciğerde metabolize edilerek elimine edilir; eliminasyonu yavaştır (yarılanma ömrü yaklaşık 23 saat).

Metizerjid gibi, **migren ve "cluster" başağrısının profilaksisi için** kullanılır. Akut nöbetlerin tedavisi için kullanılmaz. Günde 3 kez 0.5 mg (baz ağırlık üzerinden) dozunda ağızdan verilir. Günlük doz yatarken 1.5 mg şeklinde bir kezde alınabilir. Sedatif etkisini azaltmak için uygulamaya küçük dozda (günde 0.5 mg) başlanılıp, doz giderek artırılır. İştahı artırdığından kilo almaya neden olabilir. Sedasyon, atropin-benzeri etkiler, kas ağrısı ve kramp, bulantı, diyare ve ödem gibi yan tesirler yapabilir. İştah artırıcı etkisi nedeniyle anoreksia nervosa'ya karşı kullanılabilir.

3. Siproheptadin

Güçlü **antihistaminik** (histamin H_1 reseptör blokörü) etkisi yanında, aynı şekilde güçlü **antiserotonin (5-HT_2 blokörü)** etki de gösterir. Diğer klasik antihistaminik ilaçlar gibi antikolinerjik ve sedatif etki yapar. Radyoligand bağlama yöntemi ile yapılan in vitro deneyler ve farmakolojik deneyler siproheptadin'in serotonin 5-HT_2, histamin H_1 ve muskarinik kolinerjik reseptörleri aynı derecede güçlü bir şekilde bloke ettiğini göstermiştir. Serotonin'in **tam antagonistidir;** metizerjidin aksine, parsiyel agonist değildir. SSS'indeki serotonin 5-HT_1 reseptörleri üzerindeki etkisi periferdeki antiserotonin etkisine göre 60 kez daha zayıftır. Pankreastan insülin salgılanmasını inhibe ettiği ve bunu beta-hücrelerinde membran Ca^{2+} kanallarını bloke ederek yaptığı gösterilmiştir. Düz kasların Ca^{2+} kanallarını da bloke edebildiği in vitro incelemelerde gösterilmiştir.

Antihistaminiklerin kullanıldığı yerlerde ve ayrıca, antiserotonin etkisi nedeniyle metizerjid gibi **karsinoid**deki barsak belirtilerine karşı ve "dumping" sendromunda kullanılır. Mide karsinoidinde tercih edilir; bunun nedeni bu karsinoid türünde serotonin yanında önemli ölçüde histamin de salıverilmesi ve hastalık belirtilerinin bazılarından histaminin sorumlu olmasıdır. Siproheptadin, histamin H_2 reseptörlerini de bloke edebilir; fakat bu etkisi pek güçlü değildir. **Migren profilaksisi** için de kullanılır.

Siproheptadin **iştahı artırır** ve kilo almaya neden olur. Anoreksia nervosa olgularının tedavisinde yararlı bulunmuştur. Bu hastalıkta non-blumik alt-gruptaki hastalarda etkilidir; fakat blumik alt-gruptaki hastalarda etkisizdir, hatta kilo kaybını daha artırabilir. Siproheptadin'in iştahı artırması santral serotonerjik sistemi etkilemesine bağlı olabilir. Çocuklarda ve büyümesini tamamlamamış gençlerde lineer büyümeyi hızlandırdığı bir çok incelemede gösterilmiştir. Ancak büyümenin hızlanması her olguda gözlenmemiştir ve geçici bir süre için olmuştur; ilaç kesilince ortadan kalkmıştır. Böyle bir amaçla kullanılması tavsiye edilmez. İnsan ve bazı deney hayvanı türlerinde, ön hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını azalttığı bulunmuştur. ACTH salgılanmasını ve plazma kortizol düzeyini de azaltabilir. Bu etkisi nedeniyle bazı Cushing hastalığı olgularında kısıtlı bir terapötik yararı olabilir (bak. 78. Konu).

Migren profilaksisi için siproheptadin'in bir kezlik erişkin dozu 4 mg'dır. Ağızdan günde 2 veya 3 kez yemek sırasında verilir; başlangıçta günde 1 mg yatarken verilir ve yemekte de vermek suretiyle doz giderek artırılır. Karsinoid sendromda yüksek dozda (günde 12-20 mg) kullanılır.

En sık görülen **yan tesiri** sedasyondur. Bazı kimselerde bu etkiye karşı zamanla tolerans gelişebilir. **Atropin-benzeri yan tesirleri vardır** ve **şişmanlamaya** da neden olabilir. Akut zehirlenme belirtileri, atropininkilere benzer.

4. Metizerjid

Kimyaca D-lizerjik asid dietilamid'dir; ilaç olarak maleat tuzu kullanılır, bir ergot alkaloidi olan ergonovin'in yarı-sentetik türevidir. Yapıca serotonin'e benzer. Serotonin 5-HT_1 ve 5-HT_2 reseptörlerini bloke eder. Gerçekte tam bir serotonin antagonisti değil, parsiyel agonistidir. Özellikle düz kaslar üze-

rindeki serotonin etkilerini güçlü ve kompetitif bir şekilde antagonize eder. **Kendi başına** ise güçlü serotonin-benzeri etki yapar ve bu nedenle bazı damar yataklarında (ekstra - ve intrakranyel damar yatakları gibi) vazokonstriksiyon yapar. İntrakranyel damar yatağının metizerjidin vazokonstriktör etkisine, ekstrakranyel damar yatağına göre çok daha fazla duyarlı olduğu köpeklerde saptanmıştır. İnsanda venokonstriksiyon testinde serotonin'in vazokonstriktör etkisini inhibe değil, potansiyalize ettiği görülmüştür. Antiserotonin ilaç olarak diğer ergot kaynaklı ilaçlardan daha güçlüdür. Diğer ergot alkaloidleri gibi oksitosik etkisi de vardır, fakat zayıf derecededir. Diğer bazı ergot alkaloidi türlerinden farklı olarak α-adrenerjik reseptörleri bloke etmez. Diğer özelliklerine Kitabın 6. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bak. s. 2952-53). Türkiye'de halen bulunmaz.

5. Ketanserin

Siproheptadin gibi, serotonin'in **tam antagonisti** olan bir ilaçtır. Serotonin 5-HT_2 reseptörlerini halen tıpta kullanılan diğer serotonin antagonistlerine göre daha selektif olarak bloke eder. Ayrıca α_1-adrenerjik reseptör blokörüdür; α_2'lere dokunmaz. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını belirgin bir şekilde düşürür; antihipertansif etki kalıbı prazosin'inkine benzer. **Antihipertansif** olarak kullanılışına 38.Konuda değinilmiştir. **Raynaud sendromunda** vazospazmı çözer. Serotonin'in yaptığı vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Serotonin'in s. 1486'da belirtilen, vazokonstriksiyonu "amplifiye" edici etkinliğini ufak dozlarda bile ortadan kaldırır. Mutad dozlarda SSS'ni etkilemez. Ağız yolundan günde 2-3 kez 20-40 mg dozunda verilir.

5. Diğerleri

Buspiron: Beyinde limbik sistemdeki nöronların 5-HT_{1A} reseptörlerini aktive eder. Anksiyolitik ilaç olarak kullanılan bir serotonerjik agonisttir. Farmakolojik özelliklerine 59. Konuda değinilmiştir.

Metoklopramid ve sisaprid: Serotonin 5-HT_4 reseptörlerini aktive ederler, fakat 5-HT_3 reseptörlerini zayıf derecede bloke ederler. Ayrıca, **metoklopramidin** belirgin **dopaminerjik reseptör antagonisti** etkinliği vardır. Gastrokinetik olarak kullanılırlar. Metoklopramid antiemetik olarak da kullanılır. Sisaprid, toksisitesi nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Farmakolojik özelliklerine ve kullanılış yerlerine 98. Konuda değinilmiştir. 5-HT_3 reseptörleri selektif olarak bloke eden **ondansetron, granisetron ve tropisetron** belirli antineoplastik ilaçların yaptığı emezisi önlemek için kullanılır (bak. 36. ve 98. Konular). **Tegaserod** yeni geliştirilmiş bir 5-HT_4 reseptör parsiyel agonistidir. Kolonların peristaltizmini stimüle edip, kolon transit süresini kısalttığı için kabızlığın eşlik ettiği irritabl kolon sendromu olgularında denenmektedir. Bu olgularda kabızlık yanında, şişkinlik ve abdominal bölgede rahatsızlık gibi semptomları da düzeltmektedir. Yan tesir olarak ishal ve flatulans yapar.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **Pizotifen hidrojenmaleat müstahzarları:**
   - Sandomigran (Novartis): Bak. 74. Konunun sonu.
2. **Siproheptadin hidroklorür müstahzarları:**
   - Sipraktin Şurup (İ.E) : 5 ml'de 2 mg s.h. içeren şurup. 240 ml/şişe.
   - Prakten Şurup (İlsan): 5 ml'de 2 mg s.h. içeren şurup. 240 ml/şişe.
3. **Sumatriptan süksinat müstahzarları:**
   - İmigran Tablet (GlaxoSmithKline): 50 ve 100 mg'lık tablet. 2 Tablet/kutu.
   - İmigran Ampul (GlaxoSmithKline): 6 mg/0.5 ml ilaç içeren iki ampul+ 1otoinjektör/kutu..
   - İmigran Nazal sprey (GlaxoSmithKline): 20 mg. 2 sprey/kutu
   - Sumatran Tablet (Fako) : 100 mg'lık tablet. 2 ve 6 tablet/kutu
   - Sumatran Enjektabl (Fako): 6 mg/0.5 ml ilaç içeren 2 kartuş+1 otoinjektör/kutu.
4. **Naratriptan müstahzarları:**
   - Naramig (GlaxoSmithKline): 2.5 mg'lık tablet. 2, 4 ve 6 Tablet/kutu.
5. **Rizatriptan müstahzarları:**
   - Malxalt RPD (MSD): 5 mg'lık v 10 mg'lık tabletler. 3 Tablet/kutu.
6. **Zolmitriptan müstahzarları:**
   - Zomig (AstraZeneca): 2.5 mg'lık tablet. 3 Tablet/kutu.

88. Konu
PEPTİD YAPILI OTAKOİDLER

Giriş • I. Anjiotensinler • Anjiotensin reseptörleri • Farmakolojik Etkileri • Hormonal Renin Salgılanmasının Kontrolu • Patolojik Durumlar ve Renin Salgılanması • II. Anjiotensin Antagonistleri • Genel Yaklaşımlar • Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri • Anjiotensin Reseptör Blokörleri • Diğer Anjiotensin Antagonistleri • III. Endotelinler • IV. Kininler • Kalikrein-Kinin Sistemi • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Fizyolojik ve Patolojik Olaylardaki Rolleri • V. Kinin Antagonistleri • Aprotinin • Müstahzar Örnekleri •

Peptid yapılı otakoidlerden insan ve diğer memelilerde oluşanların başlıcaları anjiotensinler, endotelinler ve plazma kininleridir. İlk iki peptid türü güçlü vazokonstriktör etki yapar; anjiotensinler esas olarak hormonal (endokrin) ve parakrin fonksiyon yapar, endotelinler sadece parakrin fonksiyon yapar. Her iki peptid türünün de mitojenik etkinliği vardır. Plazma kininleri, en güçlü endojen vazodilatör madde olan ve parakrin fonksiyon yapan bradikininleri ve bir kısmı nöromediyatör fonksiyonu yapan taşikininleri içerir.

I. Anjiotensinler

Vücutta anjiotensin üreten iki sistem vardır: **(i) Hormonal renin-anjiotensin sistemi (HRAS)** Böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerin salgıladığı **renin** dolaşan kanda plazmanın α_2-globülin fraksiyonunda bulunan **anjiotensinojen**'den anjiotensin peptidleri oluşturur. Bunlar anjiotensin I, II ve III'tür. Hormonal fonksiyon yapan esas anjiotensin, anjiotensin II'dir; sadece anjiotensin denildiği zaman bu madde anlaşılır. HRAS, bazı kaynaklarda renal RAS diye de ifade edilirse de bu deyim yanıltıcıdır. Çünkü böbrekte sadece HRAS değil, fakat ayni zamanda doku renin-anjiotensin sistemi de vardır. **(ii) Doku renin-anjiotensin sistemi (DRAS):** Damar endotelinde ve damar çeperindeki diğer hücrelerde anjiotensinojen ve dönüştürücü enzim biyosentezini kodlayan genlerin ve mRNA'ların varlığı gösterilmiştir. Ayrıca kalp perfüzyonu yapıldığında venöz dönüşe anjiotensin salıverildiği bulunmuştur. Bu sistem plazmadan aldığı böbrek kaynaklı renini kullanır. DRAS en yoğun şekilde böbrekte bulunur ve olasılıkla böbrek damar yatağı rezistansının uzun vadeli düzenlenmesine katkıda bulunur. HRAS ve DRAS, birbirinden nisbeten bağımsız bir şekilde çalışırlar. Plazma renin veya anjiotensin düzeyi, sadece HRAS'ın etkinlik derecesini yansıtır; DRAS'ın etkinliğinin bir ölçütü değildir.

Renin, biyokimya yönünden bir **asid proteaz** türüdür. Renin salgılayan hücrelerde ve plazmada renin'in inaktif prekürsör şekli olan **prorenin**'in varlığı gösterilmiştir. Prorenin; kalikrein, plazmin ve kathepsin B gibi **çeşitli proteazlar**la ve Hageman faktörü gibi **prokalikrein aktivatörleri** ile aktive edilir. Bu durum şunu gösterir ki anjiotensin oluşturucu enzim olan renin'in ve bradikinin ile benzeri kininleri oluşturan kalikrein'in aktivasyonu aynı maddeler tarafından yapılmaktadır. Dokularda bulunan doku reninleri (diğer adıyla izoreninler) de plazma renini gibi katalitik etkinlik gösterirler. İnsanda, **dolaşan kandaki renin**'in yaklaşık % 90'ı prorenin şeklindedir. Kandaki aktif renin'in büyük kısmının ve prorenin'in yaklaşık % 90'nın kaynağının **böbrekler** olduğu memeli deney hayvanlarında bilateral nefrektomi deneyleri ile gösterilmiştir.

Anjiotensinojen (A-O) üzerine renin'in etkisi sonucu bir dekapiptid olan **anjiotensin I** (A-I) oluşur. A-I, büyük kısmı itibariyle akciğerlerde bulunan, **anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE, kininaz II, peptidil dipeptidaz)** adı verilen bir enzim tarafından **anjiotensin II** (A-II)'ye dönüştürülür. ADE, çinkolu bir enzim **(metallopeptidaz)**'dır, esas olarak **damar endotel hücresi membranı**nda yerleşmiştir. Dönüşüm, A-I'den C-ucundaki (karboksilli uç) iki amino asidin **(histidil-lösin dipeptid)** koparılması suretiyle olur. Böylece oluşan anjiotensin II bir **oktapeptid**dir ve kısaca **anjiotensin** diye adlandırılır.

Dönüştürücü enzim, damar endotel hücrelerinde üretilir. Kapiler damarlardan zengin bir organ olan akciğerlerde fazla miktarda bulunur. Ayrıca böbrekte glomerüllerin endotelinde, jükstaglomerüler aparatta ve ayrıca proksimal tubulusların apikal yüzünde de bulunur. Son zamanlarda AI'i anjiotensin'e dönüştüren, ADE dışında minör bir yolağın da varlığı gösterilmiştir; bu yolak **kathepsin G** ve **kimaz** enzimi tarafından katalize edilir.

Dönüştürücü enzimin diğer bir önemli fonksiyonu daha vardır; bir plazma kinini olan bradikinin'in C-ucundan iki amino asid (fenilalanin-arjinin) koparark onu inaktive eder. **Kininaz II** adı verilmesinin nedeni budur. Bradikinin'in enzime afinitesi, A-I'inkinden daha fazladır. Dönüştürücü enzimin vazoaktif peptidlerden **başka substratı** da vardır; insülin'in beta zincirini hidroliz eder. SSS'de lö-enkefalin ve met-enkefalin gibi opioid pentapeptidleri hidroliz eden enkefalinaz'ın dönüştürücü enzim ile aynı olduğu ileri sürülmüşse de bunun geçerli olmadığına inanılmaktadır. **Enkefalinaz,** bir karboksidipeptidaz enzimi olmakla beraber, dönüştürücü enzime göre, kaptopril'in çok daha yüksek konsantrasyonları ile inhibe edilir ve fosfat tamponu içinde inaktive edilir.

Plazma ve bazı dokularda bulunan **α-aminopeptidaz** enzimi, anjiotensinden N-ucundaki aspartik asidi koparark **dezaspartil anjiotensin II** veya diğer adıyla **anjiotensin III** (A-III) veya **anjiyotensin (2-8)** diye adlandırılan etkin bir anjiotensin türünü oluşturur. Bu madde bir **heptapeptid**dir ve kendine özgü reseptörü bulunduğu ileri sürülmüştür. A-III **başka bir yol**dan da oluşur. Şöyle ki A-I'den, N-ucundaki aspartik asid rezidüsünün kopması ile oluşan dezaspartil-anjiotensin I, ADE tarafından A-III'e dönüştürülür. AIII'ün aldosteron salgılatıcı etki gücü, AII'ninkine eşittir; fakat kan basıncını artırıcı etkisi bakımından gücü AII'ninkinin %25'i ve adrenal medullayı uyarıcı etkisi bakımından %10'u kadardır. Fizyolojik önemi belli değildir. ADE inhibitörleri AIII düzeyini artırır. Diğer bir anjiotensin türü **anjiotensin (1-7)** adlı heptapeptiddir. Prostaglandin sentez ve salıverilmesini ve vazopresin salgılanmasını artırır. Damarları büzmez, **genişletir**. Damar düz kas proliferasyonuna katkısı vardır. Özgül reseptörünün olduğu saptanmıştır. Fizyolojik önemi belli değildir.

A-II ve A-III'ün inaktivasyonu, genelde **anjiotensinazlar** adı verilen 3 farklı peptidaz tarafından yapılır. Bunlar N-terminaline dokunan **α-aminopeptidaz** (anjiotensinaz A), C-terminaline dokunan **karboksipeptidaz** (anjiotensinaz C) ve peptid zincirini herhangi bir yerinden koparan **endopeptidaz** (anjiotensinaz B)'dir. Çeşitli incelemeler anjiotensinlerin inaktivasyonunu plazma anjiotensinazlarından ziyade doku anjiotensinazlarının yaptığını göstermiştir. A-II ve A-III, anjiotensinazlar tarafından hızlı bir şekilde inaktive edilir; **plazmadaki yarılanma ömürleri** yaklaşık 20 saniye olarak bulunmuştur. Epsilon amino-n-kaproik asid ve EDTA anjiotensinazları inhibe eder.

A-I'in çeşitli yapılar üzerindeki etkinliği, A-II ve A-III'e göre zayıftır ve bu madde esas olarak **A-II'ye dönüştükten sonra etkinlik kazanır.**

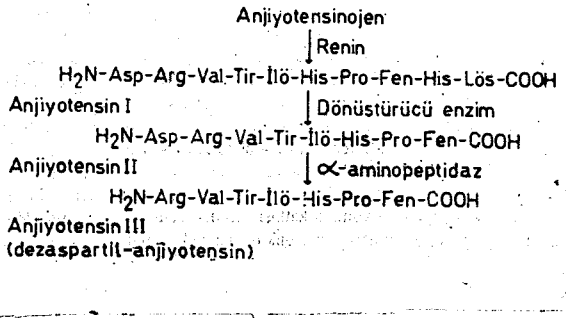
Anjiotensin reseptörleri : Anjiotensinler hücrelerin **anjiotensin reseptörleri**ni aktive etmek suretiyle etki oluştururlar. Bunların halen kesin idantifiye edilen aşağıda yazılı 2 tipi G proteini ile kenetli heptahelikal reseptörlerdir. Bu reseptörler hücrelerin membranı üzerinde yer alırlar. İlginç olarak beyinde hipotalamus ve diğer bazı bölgelerde reseptör konsantrasyonu, periferik yapılardakinden fazla bulunmuştur. Hücre membranındaki anjiotensin reseptörlerinin losartan ve PD 123319 adlı non-peptid reseptör antagonistlerine olan duyarlıklarına göre **iki tipi ayırt edilir : (i) AT_1 tipi reseptörler,** losartan'a yüksek afinite gösterirler ve onun tarafından selektif bir şekilde antagonize edilirler. Damar düz kasları, böbrek, kalp ve adrenal kortekste, karaciğer adrenerjik sinir uçlarında ve beynin bazı bölgelerinde egemen olan reseptör tipi, AT_1'dir Bunlar Gq/11 proteini ile kenetlenen reseptörlerdir. Anjiotensinin fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin çoğuna AT_1 reseptörler aracılık eder. **Sinyal transdükleme, ilk basamakta** fosfoinozitidaz'ın (fosfolipaz C-beta'nın) stimülasyonu, yavaş kalsiyum kanallarının açılması veya adenilil siklaz inhibisyonu ya da fosfolipaz A_2 aktivasyonu ile olur. Fosfoinozitidaz aktivasyonu sonucu oluşan diasilgliserol (DAG), sinyal transdüklemenin **ikinci basamağında** protein kinaz C ve Ca^{2+}/kalmodüline-bağımlı protein kinazı aktive eder. Bu kinazlar da, reseptör-dışı kinazların (MAP kinaz gibi) ve indüklenebilir transkripsiyon faktörlerinin (c-Fos, c-Jun, c-Myc vd. gibi) aktivasyonuna aracılık eder. Anjiotensin, membran reseptörleri aracılığı ile oluşan çabuk başlayan etkilerden başka, yukarıda sayılan ikinci basamak olaylar aracılığı ile görece geç başlayan **genomik etkiler** de yapar (hücre proliferasyonu ve prostaglandinleri sentez ettiren fosfolipaz enzim proteininin sentezinin artması gibi). AT_1 reseptör geni silinmiş (knockout) farelerde hipotansiyon ve hiperreninemi gelişir; A II'nin vazopresör etkisi azalır. **(ii) AT_2 tipi reseptörler,** PD 123319, ve PD 123177 ile oldukça selektif bir şekilde antagonize edilirler. Losartan ve benzeri antagonistlere afinitesi düşüktür. Bu tip reseptörler üzerinde A II ve AIII'ün etki gücü eşittir. Fötal dokularda, yaralanma ya da iskemi sonucu yıkıma uğradıktan sonra nedbeleşen dokularda, adrenal medulla, uterus düz kası, overler ve beyinin bazı bölgelerinde fazla bulunan reseptörlerdir. Adrenal korteks'teki anjiotensin reseptörlerinin yaklaşık 1/4'ü AT_2 tipi, geri kalanlar AT_1 tipidir. AT_2 reseptörler böbrekte bulunmazlar. AT_2 reseptör geni silinmiş farelerde hipertansiyon gelişir ve A-II'nin hipertansif etkisi artar. Bu reseptörün aktivasyonu, protein tirozin fosfatazın stimülasyonuna, guanilil siklazın inhibisyonuna ve hücre membranındaki K^+ kanallarının açılmasına yol açar. Vazodilatasyona ve antiproliferatif etkiye aracılık ederler. AT_1 reseptörleri proliferasyon yapıcı etkiyle ilişkili oldukları halde AT_2'ler antiproliferatif etki ve apoptoz stimülasyonu ile ilişkilidir. AT_1 ve AT_2 reseptörlerin aracılık ettiği anjiotensin etkileri Tablo 88.1'de gösterilmiştir.

Farmakolojik Etkileri

Anjiotensinler içinde farmakolojik etkileri en fazla incelenen, anjiotensin (anjiotensin II)'dir. Bu maddenin en önemli etkileri, kardiyovasküler sistemdekiler ve adrenal korteksinde aldosteron sentezi üzerindekilerdir. Kardiyovasküler etkilere AT_1 reseptörler aracılık eder ve bunlar losartan tarafından selektif bir şekilde bloke edilirler.

Kardiyovasküler sistem: Anjiotensin bilinen en güçlü **vazokonstriktörler**den biridir. Eşit etkinlik gösteren molar konsantrasyonlarının karşılaştırılması ile, anjiotensinin kan basıncını yükseltici etki gücünün noradrenalininkine göre yaklaşık 40 kez daha fazla olduğu saptanmıştır. Endotelin-1'in vazopresör etkisi bakımından gravimetrik etki gücü anjiotensine göre daha fazladır; 1980'lerde bulunan bu madde en güçlü endojen vazokonstriktör madde olarak anjiotensin'in yerini almıştır.

Özellikle **arteriyolleri ve prekapiler sfinkterleri** büzmek suretiyle total periferik damar rezistansını artırır ve böylece **kan basıncını** yükseltir.Venüller ve venler üzerindeki büzücü etkisi zayıftır. Yüksek dozda verildiğinde, SSS'de sempatik merkezler üzerindeki stimülan etkisi ve periferde adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini artırması da kan



Şekil 88.1. Anjiotensinlerin biyosentezi.

TABLO 88.1

AT_1 ve AT_2 reseptörlerin aracılığı ile oluşan anjiotensin etkileri

AT_1 reseptörler	**AT_2 reseptörler**
Kan basıncı yükselmesi (vazokonstriksiyon)	Antimitojenik etki (myokard ve damar düz kas hücresi proliferasyonunun önlenmesi)
Aldosteron salgılanması (sodyum tutulması ve potasyum kaybı)	Hücre farklılaşması ve apoptozis
Renin salgılanmasının baskılanması (negatif feedback kontrol)	Doku onarımı
Myokard ve damar düz kas hipertrofisi	Fötusta böbrek ve idrar yolu gelişmesi
Damar ve myokardda fibrozis	
Tuz iştahı artması ve vazopresin salgılanması (su tutulması)	
Sempatik sinir sistemi uyarılması	
Endotelin sentez/salıverilmesinde artma	

basıncı yükselmesine katkıda bulunur. Özellikle cilt, böbrek ve diğer viserlerin damar yataklarında güçlü vazokonstriksiyon yapar ve onların kan akımını azaltır. Akciğer damar yatağındaki büzücü etkisi oldukça zayıftır.

Böbreklerdeki aferent ve eferent arteriyoller, anjiotensin'in büzücü etkisine en duyarlı olan damar segmentidirler. İntravenöz olarak uygulanan anjiotensin, diğer damar yataklarını etkilemeyen ve kan basıncını yükseltmeyen dozlarda bile renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve sodyum itrahında belirgin azalma yapar. **Eferent arteriyoller** anjiotensine aferent arteriyollardan daha duyarlıdır. Çeşitli fizyolojik incelemelerde böbrek kan akımının fizyolojik otoregülasyonunda renin-anjiotensin sisteminin rol oynadığı gösterilememiştir.

Kan basıncında oluşturduğu yükselmeden sonra, ikincil bir düşme görülmez. Etkisine karşı, aşırı dozda verilmesi durumu hariç taşiflaksi oluşmaz. Bu nedenle i.v. infüzyonla uygulandığı sırada, kan basıncında yaptığı yükselme zamanla azalmaz, hatta giderek artan bir yükselme gösterebilir.

Anjiotensin postkapiler venüllerin endotel hücrelerini büzerek hücrelerarası porusları açar ve böylece **"kapiler" permeabiliteyi artırır;** sonuçta dolaşan plazma hacmini azaltır. Ekstraselüler sıvıyı ve lenf akımını artırır.

İn vivo deneylerde anjiotensin'in kalp üzerindeki direkt etkisi belirgin değildir. kan basıncı yükselmesine bağlı olarak baroreseptör refleksin aktivasyonu, **bradikardi** ve **aritmi**ye neden olur. Kalp debisi, venöz dönüşün azalması ve refleks bradikardi nedeniyle genellikle azaltılır. Nadiren, kalbin önündeki yükün aşırı artması sonucu kalp debisi ileri derecede azalabilir. Anjiotensin koroner kan akımında belirgin değişme yapmaz. İn vitro deneylerde izole kalp üzerinde pozitif inotrop ve zayıf negatif kronotrop etki yapar. Kalbin metabolizması üzerinde direkt etkisi yoktur.

Normal bir kimsede **sodyum dengesi bozulmamışsa,** renin-anjiotensin sisteminin damar tonusunun idamesine veya daha genel bir deyimle, kardiyovasküler homeostaza katkısı önemsizdir. Bu durumdaki bir kimseye anjiotensin antagonisti ilaç verilmesi, kan basıncında belirgin bir düşme yapmaz. Fakat düşük sodyum diyeti ile beslenen normal kimselerde, hipovolemili ve kanamalı hastalarda olduğu gibi kardiyovasküler sistemin renin-anjiotensin sistemine yüksek derecede bağımlı olduğu durumlarda veya renovasküler hipertansiyon, hepatorenal sendrom ve üreter tıkanması olgularında anjiotensin antagonisti ilaçların uygulanması, kan basıncında belirgin düşme yapar. Renin-anjiotensin sisteminin etkinliğinin arttığı durumlarda, böbreklerde **vazodilatör prostaglandinlerin** sentez ve salıverilmesinin arttığı ve böylece aşırı miktardaki anjiotensin'in böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyon hızı üzerinde yapacağı azaltıcı etkinin tamponlandığı saptanmıştır.

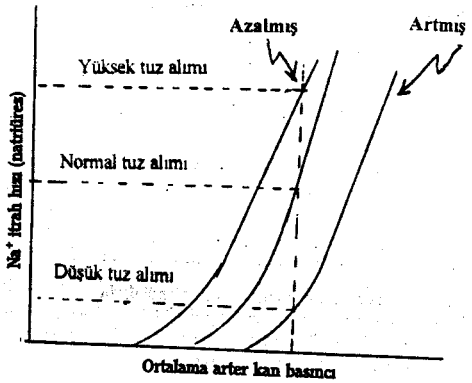
Damar çeperinde yerleşim gösteren lokal renin-anjiotensin sisteminin kardivovasküler homeostaza olan olası katkısına 38. Konuda değilmiştir. Böbrek proksimal tubulus hücrelerinde oluşan anjiotensin sodyum ve su reabsorpsiyonunu artırır. Bu etkide Na+/H+ kontratransportunun hızlandırılması rol oynar.

Adrenal korteksi ve aldosteron salgılanması: Anjiotensinin en önemli fizyolojik etkisi adrenal korteksi üzerine olandır. Adrenal korteksinin zona glomerulosa'sındaki aldosteron sentez eden hücreler, vücutta anjiotensin etkisine en duyarlı hücre tiplerinden birini oluştururlar. Anjiotensin ve anjiotensin III, kan basıncıcını etkileyemeyecek kadar **ufak dozlarda bile** aldosteron sentezini ve salgılanmasını artırırlar. Böylece Na+ ve su dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Suprafizyolojik dozlarda, glukokortikoid hormonların sentezini ve salgılanmasını da hızlandırırlar. Anjiotensin ve anjiotensin III aldosteron salgılanmasının en güçlü stimülanı ve düzenleyicisidir. Bu hormonun salgılanmasının stimülasyonunda ve düzenlenmesinde K^+ ve ACTH ikinci planda rol oynarlar. Hiponatremi ve hiperkalemi, aldosteron salgılayan hücrelerin anjiotensinlere duyarlığını artırırlar. Atriyal natriüretik peptidler (atriyopeptinler) aldosteron salgılanmasını azaltırlar, ayrıca böbrek tubuluslarında aldosterone göre zıt yönlü etki yaparlar.

Sempatik sinir sistemi: Anjiotensin sempatik sinir sistemini, **SSS düzeyinde ve periferik düzeyde** etkiler. İntravenöz olarak veya vertebral arter içine injekte edildiğinde bulbusta area postremayı etkileyerek **santral sempatik stimülasyona** neden olur. **Periferde** adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini fasilite eder. Noradrenalin sentezini artırır. Adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin re-uptake'i üzerinde zayıf inhibitör etki gösterir. Damar düz kaslarının hücre membranını etkileyerek onların noradrenaline duyarlığını artırır.

Sempatik gangliyonlarda kolinerjik impuls aşırımı fasilite eder. Adrenal medullasındaki kromafin hücreleri depolarize edebilir; katekolamin salgılanmasını intravenöz yoldan yüksek dozda verildiğinde artırır.

SSS üzerindeki diğer etkileri: Anjiotensin "vazomotor merkez" üzerindeki etkisiyle baroreseptör refleks yayının du-



Şekil 88.1. Renal basınç-natriürez ilişkisi/eğrisi ve renin-anjiotensin sistemi ile ayarlanması

yarlığını azaltır. Anjiotensinin üçüncü ventrikül içine veya ön hipotalamusta beyin dokusu içine injeksiyonu, su içmeyi artırır **(dipsojenik etki);** bununla birlikte **sodyum iştahı** (tuzlu yeme isteği) artar, bu etkiler AT_1 reseptörler aracılığı ile olur ve losartan ile bloke edilirler. Anjiotensin ayrıca,hipofiz arka lobundan **vazopresin salgılanmasını** hızlandırır. Bu etkiler insan ve deney hayvanlarına i.v. yoldan suprafizyolojik dozda anjiotensin injekte edildiğinde de gözlemlenir; vazopresinin plazma düzeyindeki artma deneklerin az bir kısmında görülür. Sonuç olarak su alımını artırır, itrahını azaltır ve hidratasyona neden olur. Su homeostazına katkısına 88. Konuda değinilmiştir. Hipofizden **ACTH salgılanması** da artırır.

İmmünohistokimyasal yöntemlerle **beyinde** anjiotensin'in bazı yerlerdeki **sinir uçlarında** bulunduğu gösterilmiştir. Bu sinir uçlarının en yoğun olduğu yerler medyan eminensia, omurilik ve hipotalamustur. Ancak beyin dilimlerinden stimülasyonla anjiotensin salıverildiği gösterilememiştir. Çeşitli bulgular beyinde bir anjiotensinerjik nöron sisteminin bulunduğunu düşündürür, fakat bu nokta henüz yeterli derecede kanıtlanmamıştır (bak. 9. Baskı 2. Cilt, s.1503).

Böbrek fonksiyonlarına etkisi: Anjiotensin, aldosteron ve vazopresin aracılığı ile yaptığı indirekt etkisinden başka, direkt etkisi ile de idrar oluşumunu etkiler. Bu son etkisi çeşitli faktörlere bağlı olarak antidiürez veya diürez şeklinde belirir. İnsanda **genellikle antidiürez** (su, Na^+ ve Cl^- itrahının azalması) şeklindedir; K^+ itrahında hafif artma yapar. İdrar itrahının azalması renal plazma akımının ve glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azaltılmasına ve ayrıca proksimal tübülerdeki direkt etkisiyle Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonunu artırmasına bağlıdır. GFH azalmasında, ayrıca glomerüllerin mezanjial hücrelerinin büzülmesi sonucu filtrasyon yüzeyinin azalması rol oynar. Eferent arteriyolleri fazla büzmesi nedeniyle intraglomerüler basıncı yükseltir; buna karşın GFH'yi artıramaz. Ancak renal arter stenozu halinde olduğu gibi renal arter basıncının düşük olduğu durumlarda anjiotensin eferent arteriyolleri daha fazla büzüp GFH'yi yükseltebilir. Bu durumda ADE inhibitörü veya anjiotensin reseptör antagonisti ilaç verilirse, GFH aşırı azalır ve akut böbrek yetmezliği oluşabilir. Yüksek konsantrasyonda basınç diürezi yapabilir.

Jükstaglomerüler aparatın granüler hücreleri vücutta renin salgılayan en önemli yapılardır ve plazmadaki renin'in başlıca kaynağını oluştururlar. Sempatik innervasyona sahiptirler ve sempatik sinirler ucundan salıverilen noradrenalin, bu yapıyı oluşturan hücrelerin β-reseptörlerini etkileyerek renin salgısını artırır. Bilateral nefrektomi yapıldığında plazma renin düzeyi büyük ölçüde azalır, fakat sıfıra düşmez. çünkü böbrek dışındaki dokularda da renin yapılır ve az da olsa salgılanır.

Böbreklerdeki jükstaglomerüler aparatlar ve adrenal korteksinden oluşan **renin-anjiotenin-aldosteron sistemi,** karotik ve aortik baroreseptör refleks mekanizması ile birlikte dolaşımın kısa ve orta süreli homeostazı ile görevli en önemli iki mekanizmayı oluşturur (bak. 38. Konu).

Sodyum alımına bağlı olarak kan basıncının homeostazına katkısı: Anjiotensin diyetle alınan günlük Na^+ miktarına göre böbreklerden Na^+ itrah hızını düzenleyerek Na^+ alımının kan basıncını değiştirmesini (örneğin aşırı alımın kan basıncını yükseltmesini ve çok düşük alımın basıncı düşürmesini engeller.

Na^+ alımı arttığında, hipervolemi (hacim genişlemesi) olur, başlangıçta kan basıncı kısa bir süre artar, renin salgısı ve kandaki anjiotensin düzeyi azalır. Na^+ alımı azaldığında ise bunun tersi olur. Kan basıncı yükseldiğinde ona paralel olarak renal kan basıncı da artar ve **basınç diürezi** olur. Kan basıncının ve renal basıncın azalması ise diürezi ve Na^+ itrah hızını azaltır. Bu ilişkiye **renal basınç-diürez ilişkisi** denilir ve Şekil 88.1'deki eğriye uyar. Na^+ alımı arttığında renin salgılanma ve anjiotensin düzeyi azalır ve eğriyi sola kaydırır. Basıncın natriürezise etkisi artar. Böylece anjiotensin ortalama kan basıncı değişmeksizin daha fazla Na^+ atılmasını sağlar. Na^+ alımı azaldığında renin salgılanması ve anjiotensin düzeyi artar ve eğri sağa kayar; böylece basıncın natriürezise etkisi azalır. Ortalama kan basıncı değişmeksizin Na^+ tutulması sağlanır.

Renin-anjiotensin etkinliğini değiştiren ilaçlar bu dengelemeyi bozarlar ve sodyum alımındaki değişmenin arteriyel kan basıncına belirgin bir derecede yansımasına neden olurlar.

Hücre proliferasyonu: Anjiotensin'in büyüme faktörü (mitojenik) olma özelliğinin bulunduğu hücre kültürlerinde açık ve seçik bir şekilde gösterilmiştir. Bu bulgular in vivo hayvan deneyleri ile de doğrulanmıştır. Damar düz kası, kalp kası ve diğer bazı tür hücrelerin kültüründe DNA sentezini ve hücre çoğalmasını hızlandırdığı gösterilmiştir. Bazı hipertansiyon modellerinde olduğu gibi yükselmiş anjiotensin konsantrasyonuna uzun süre maruz kalma **kalpte ve damar çeperinde hipertrofiye** neden olur. Böbrekte glomerüllerde de hipertrofi yapar. Deneysel incelemelerde bu etkinin **presör etkiden bağımsız** olduğu ve anjiotensin'in subpresör konsantrasyonda uzun süre uygulanması ile de meydana geldiği bulunmuştur. Anjiotensin'in kalp ve damar sisteminde hipertofi yapıcı etkisi; losartan gibi kardiyovasküler anjiotensin reseptörlerini selektif olarak bloke eden ilaçlar tarafından bunlar uzun süre uygulandıkları zaman önlenebilir veya düzeltilebilir. Sempatolitik ilaçlar, yükselmiş kan basıncını düşürdükleri halde, hipertrofiyi geri döndürmezler. Losartan ve ADE inhibitörlerinin, deney-

sel hipertansiyon patojenezinde önemli katkısı bulunan **rarefaksiyon** (dokularda arteriyol sayısının azalması) olayını önledikleri renal hipertansiyonlu sıçanlarda gösterilmiştir. Anjiotensin **mitojenik etkisi**yle damar ve myokard lezyonlarından sonra (myokard infarktusundan sonra olduğu gibi) meydana gelen **"remodeling"** (doku kitlesinin yeni kalıba göre dağılımı) olayına da katkıda bulunur.

ADE inhibitörü ilaçların sıçanlarda bazı deneysel tümör türlerinde küçülme yaptıkları saptanmıştır. Bu bulgu, doku renin-anjiotensin sisteminin mitojenik etkinliği olması ile uyumludur. Anjiotensin'in büyüme faktörü etkinliğinin hücresel mekanizması tam olarak belli değildir. Bir görüşe göre bu etkinlik direkttir. Şöyle ki anjiotensinin fosfoinositidazı aktive ederek hücrede diasilgliserol (DAG) oluşturmasına ve DAG'in protein kinaz C'yi stimüle etmesine bağlıdır. DAG gibi etki yapan forbol esterlerinin tümör oluşumuna katkısı eskiden beri bilinmektedir. Daha fazla destek bulan diğer bir görüşe göre, anjiotensin bir **büyüme faktörü modifikatörüdür** ve mitojenik etkisi indirektir. Şöyle ki anjiotensin hücre içine internalize edilerek hücre çekirdeğini etkiler ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eden **otokrin büyüme faktörleri** olan trombosit-kaynaklı büyüme faktörü AA-(PDGF-AA), transforme edici büyüme faktörü β_1 (TGF-β_1) ve bazik fibroblast büyüme faktörünün gen ekspresyonunu artırır yani bu faktörlerin sentezini indükler. Diğer bir görüşe göre anjiotensin hücre içine internalize edilerek hücre çekirdeğini doğrudan etkiliyebilir. Söz konusu etkiye anjiotensin'in ras onkogenlerini stimüle etmesi de aracılık edebilir.

Hormonal Renin Salgılanmasının Kontrolu

Renin yukarıda belirtilen özelliğine göre bir hormondur; fakat **atipik bir hormon**dur. Şöyle ki kendisi proteolitik bir enzimdir, plazmada oluşmasını katalize ettiği **A-II asıl hormon**dur. Renin'in plazmada yarılanma ömrü kısa (15 dakika kadar) olduğu için, renin salgılanma hızının değişmesi anjiotensin oluşumu üzerine kısa zamanda yansır. Öte yandan damar çeperinde ve çok sayıdaki diğer dokularda (tükrük bezleri gibi) doku reninleri (izoreninler) bulunur ve bunların lokal olarak oluşturdukları anjiotensinler esas olarak otakoid görevi yaparlar.

Böbreklerde renin, glomerüllerin , aferent ve eferent arteriyollarının girip çıktığı göbek kısmında yerleşmiş bir hücre kompleksi olan **jukstaglomerüler aparat**'tan salgılanır. Bu yapıda **üç tür hücre** bulunur: renin sentez edip salgılayan **granüler hücreler,** modifiye tubulus epitel hücrelerinden oluşan plak şeklindeki **macula densa hücreleri** ve **modifiye interstisyel hücreler.** Renin salgılayan hücreler **baroreseptör** niteliğine sahiptirler, yakın temas halinde oldukları aferent arteriyol içindeki basınç düşerse salgı artar, basınç artarsa tersi olur. **Macula densa** hücreleri; glomerülden ayrıldıktan sonra medullaya yönelen sonra bir U-dönüşü yapıp tekrar glomerülün yakınından geçen nefronun, **Henle kıvrımının asandan kısmı ile distal tubulusunun birleştiği yerdeki hücrelerin** farklılaşması sonucu oluşmuşlardır. Bu hücreler distal tubulusa giren ultrafiltrat içindeki Na^+ ve Cl^- konsantrasyonunu izleyen **kemoreseptör** veya **kemosensör** hücrelerdir.

Böbreklerdeki jükstaglomerüler hücrelerden renin salgılanması başlıca **altı mekanizma ile düzenlenir:**

(i) İntrarenal baroreseptör mekanizma: Glomerüllere gelen **aferent arteriyol**lerin gerilmesi (lumen içindeki basıncın artması) veya vazokonstriksiyonu, jükstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını azaltır; gerginliğin azalması, hipotansiyon veya böbrek arterinin daralması halinde olduğu gibi lumen içindeki basıncın düşmesi renin salgısını artırır. Bu ilişkiye kısmen jükstaglomerüler hücre membranındaki **gerilimle aktive edilen iyon kanalları** aracılık eder. Basınç azaldığında renin salgısının artması kısmen **COX-2 enziminin aktive edilmesi** ve böylece oluşan prostaglandin I_2 ve E_2 aracılığı ile olur. Hipovolemi oluştuğunda, bu nedenle renin salgılanması fazlalaşır. Bazı vazodilatör ilaçlar (prostaglandinler, kininler ve ve glukagon gibi) böbrek kan akımını artırarak renin salgılanmasını inhibe edebilirler.

(ii) Macula densa: Tubulus içindeki ültrafiltratta Na^+ ve Cl^- fazlalaşır ve böylece tübüler reabsorpsiyon (sodyum/potasyum/2 klorür simportu, bak. 48. Konu) nedeniyle macula densa hücreleri içinden geçen bu iyonların konsantrasyonu artarsa, bu hücreler jükstaglomerüler (granüler) hücreleri inhibe ederek renin salgılanmasını azaltırlar. Bunların içinden geçen Na^+ ve Cl^- konsantrasyonu ile renin salgılanması arasında ters bir orantı vardır. Filtratta bu iyonların konsantrasyonu düştüğünde ise renin salgılanması artar. Bu artmaya prostaglandin I_2 ve E_2 aracılık eder; ancak primer tetikleyici nitrik oksiddir. Cl^- düzeyinin düşmesi nitrik oksid sentazı uyarır. Sentezi ve salıverilmesi artan NO, macula densa hücrelerinde prostaglandin üretimini katalize eden COX-2'yi (bak. 89. Konu) stimüle eder. Uzun süreli düşük sodyum diyetinin macula densa hücrelerinde NOS ve COX-2 indüksiyonu yaptığı saptanmıştır.

(iii) Direkt negatif feedback kontrol mekanizması: Anjiotensin, jükstaglomerüler aparat hücrelerindeki anjiotensin reseptörlerini aktive ederek renin salgılanmasını inhibe eder **(kısa kangallı negatif feedback).**

Yukarıda sözü edilen **üç mekanizma** renin salgılanmasını düzenleyen **intrarenal mekanizmalar**dır.

(iv) Sempatik sinir sistemi: Sempatik sinirlerin stimülasyonu ve adrenal medullasından salgılanan katekolaminler jükstaglomerüler hücreleri uyararak renin salgısını artırırlar. Kan basıncının düşmesi sinus karotikus ve aorta yayındaki baroreseptörlerden başlayan **baroreseptör refleks yayı** üzerinden refleks sempatik stimülasyon yapar **(uzun kangallı negatif feedback).** Böbreklerde sempatik denervasyon yapılması veya sözü edilen hücrelerdeki β-adrenerjik reseptörlerin propranolol ve benzeri blokör ilaçlarla bloke edilmesi renin salgılanmasını azaltır. Sempatik sinir sistemini, daha üst düzeylerde etkileyen sempatolitik ilaçlar da aynı etkiyi oluştururlar. **Kan basıncının çeşitli nedenlerle düşmesi,** sözü edilen baroreseptörleri deaktive ederek sempatik aşırı etkinlik oluşturur ve renin salgılanmasını artırır.

(v) Vazopresin: Bu hormon renin salgılanmasını inhibe eder.

(vi) Potasyum: Renin salgılanmasını inhibe eder.

Hormonal renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin etkinlik derecesini düzenleyen en önemli fizyolojik dış etken, diyetle alınan **günlük sodyum miktarıdır.** Bu iki parametre arasında ters orantı vardır. Renin-anjiotensin etkinliğini veya onun

bir göstergesi olan plazma renin etkinliğini (PRE) değerlendirirken, **ölçüm, daima, günlük sodyum alımının bir ölçüsü olan 24 saatlik idrardaki Na^+ miktarına göre değerlendirilmelidir.** İkinci planda, kan basıncı yüksekliğini ve dolaşan kan hacmini, söz konusu ölçümün değerlendirilmesinde dikkate almak gerekir.

Patolojik Durumlar ve Renin Salgılanması

Esansiyel hipertansiyon olgularının çoğunda, renin salgılanması artmaz. Bir inclemede bu olguların % 55'inde plazma renin etkinliği (PRE)'nin normal olduğu ve % 30'unda azalmış bulunduğu saptanmıştır. Olguların ancak % 15 kadarında renin etkinliğinin yükseldiği görülmüştür; fakat PRE değerlendirilmesinde bundan önceki bölümde sözü edilen faktör dikkate alınıp düzeltme yapılırsa PRE'si yüksek olanların oranı %25'e çıkar. Plazma renin profilinin bu hastalıktaki önemine 38. Konuda değinilmiştir.

İnsanda **renovasküler hipertansiyon** olgularında ve deney hayvanlarında böbrek arterlerini daraltmak suretiyle yapılan deneysel renal hipertansiyonda PRE yükselmiştir. Aşırı renin salgılanması, bu tür hipertansiyonun başlatılmasında rol oynar; fakat idamesinde önemi yoktur. Nitekim kronik renovasküler hipertansiyon olgularında anjiotensin antagonistleri kan basıncını normale döndüremez. Maliny hipertansiyonlu hastaların çoğunda PRE ve dolaysıyla plazmada anjiotensin düzeyi yükselmiştir.

Nadir görülen bir hastalık olan renin salgılayan tümörlerde PRE yükselmiştir ve sekonder aldosteronizm gelişir. Primer aldosteronizmde (adrenal korteksinin aldosteron salgılayan tümörlerinde), hipertansiyon gelişir; feedback mekanizma nedeniyle renin salgılanması inhibe edilmiştir ve PRE çok düşüktür. Addison hastalığı ve uzun süren diüretik tedavisi gibi sodyum kaybına neden olan durumlarda, normal gebelik sırasında ve düşük debili konjestif kalp yetmezliğinde renin salgılanması artar ve PRE yükselir; fakat hipertansiyon oluşmaz.

Anjiotensinin, hipertansiyonlu hastalarda arter çeperinde ve myokard infarktusundan sonra myokardda meydana gelen "remodeling"e katkısı önceki sayfalarda açıklanmıştır.

Gebelik sırasında damar düz kaslarının anjiotensin ve diğer maddelerin vazokonstriktör etkisine duyarlığı azalır; pre-eklampsi geliştiğinde bu refrakterlik kaybolur. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında PRE yükselir; bunlarda oluşan aşırı su içmenin (aşırı susamanın) PRE'nin yükselmesine bağlı olduğu saptanmıştır.

Damar çeperindeki lokal renin-anjiotensin sisteminin iltihap dokusunun oluşmasına katkıda bulunduğu gösteren indirekt kanıtlar, deney hayvanlarında yapılan deneysel iltihap olayı üzerindeki incelemeler sırasında elde edilmiştir.

II. Anjiotensin Antagonistleri

Çeşitli fizyolojik mekanizmalarda ve hastalık hallerinde, renin-anjiotenin sisteminin katkısını belirlemek yönünden yararlı birer araştırma aracını teşkil ederler. Ayrıca esansiyel hipertansiyonun PRE'ye bağımlı olmaksızın bütün tiplerinde, maliny hipertansiyonda, renovasküler hipertansiyonun başlangıç döneminde ve konjestif kalp yetmezliğinde terapötik değerleri vardır; teşhis aracı olarak da kullanılabilirler. Halen müstahzar olarak Türkiye'de çıkarılmış ADE inhibitörü niteliğindeki anjiotensin antagonistleri, kaptopril , enalapril, benazepril, lizinopril, fosinopril, perindopril, silazapril, trandolapril ve rimapril'dir.

Genel Yaklaşımlar

Anjiotensin oluşumunu veya etkisini bloke etmek, esas olarak aşağıdaki şekillerde mümkün olabilir:

(i) Renin'in inhibe edilmesi : Renin'i inhibe eden maddelerden biri, bir Actinomyces türünden elde edilen bir pentapetid olan **pepstatin**'dir. Bu madde reninden başka pepsin ve kathepsin D gibi diğer aspartil proteazları da inhibe eder. Etkinliği düşüktür ve suda pek çözünmez. Pepstatin'in analogları da yapılmıştır (CGP 38560 A gibi). Bu maddeden başka, renin'in substratı anjiotensionjen'in analogu olan peptidler de sentez edilmiştir (Abbott-62198, CGP 28287 veU-71038 gibi). Renin inhibitörlerinin, kan basıncını düşürücü etkinliği, ADE inhibitörlerine kıyasla zayıf bulunmuştur. Bu ve diğer sorunları nedeniyle ilaç olarak geliştirilme potansiyelleri düşüktür.

(ii) Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibisyonu : Non-peptid inhibitörler olan kaptopril ve enalapril ile onlara göre daha uzun etkili olan benazepril, lizinopril, perindopril, silazapril, fosinopril, rimapril ve kuinapril, bu enzimi inhibe ederek A I'in ve A II'ye dönüşmesini engeller; plazma ve dokularda anjiotensin düzeyini düşürürler. İnjekte edilen anjiotensin'in etkisini bloke etmezler; fakat anjiotensin I'inkini önlerler. Bu maddeler güçlü vazodilatör otakoidler olan **bradikinin ve kalidin'in yıkılmasını** inhibe ettiklerinden, plazmada bradikinin ve dokularda kalidin düzeyini yükseltirler. Aldosteron salgılanmasını azaltırlar; renin salgılanmasını artırırlar. Bazı dekapeptid analogları ([İlö8] - A I, [Fen4 - Tir8] - A I ve [Val^8] -A I gibi), adı geçen enzime karşı A - I ile yarışmaya girerek enzimi kompetitif şekilde inhibe ederler. Bu gruptan yukarıda sayılan **non-peptid inhibitörler** klinik kullanıma girmiştir. Bu sayılanlar sadece Türkiye'de pazarlanmış olanlardır; başka ülkelerde pazarlanmış diğer ADE inhibitörleri de vardır.

Yukarıda belirtildiği bu enzimin inhibisyonu anjiotensin oluşmasını ileri derecede azaltırsa da tamamiyle önlemez; çünkü anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşmesini katalize eden **başka enzimler** de vardır ve bunlar ADE inhibitörü ilaçlardan etkilenmezler. Bu enzimler tripsin, katepsin ve kalp kimazıdır; ancak bunların anjiotensin oluşumuna katkılarının derecesi kesin olarak bilinmemekte ise de fazla değildir. Bu durum ve ADE'nin aynı zamanda kininaz II olması ADE inhibitörü ilaçların, renin-anjiotensin sisteminin özgül bir blokörü olmadığını gösterir.

Bu grup ilaçların farmakolojisine, diğer özelliklerine ve kullanılışlarına 38. Konuda antihipertansif ilaçlar arasında değinilmiştir.

(iii) Anjiotensin reseptörlerinin bloke edilmesi: Anjiotensin reseptörlerine ve tiplerine bu Konunun başında değinilmiştir. Anjiotensin reseptör blokörleri (antagonistleri) peptid yapılı blokörler ve non-peptid (peptid-olmayan) blokörler olarak ikiye ayrılırlar. **Peptid-olmayan blokörler**e 38. Konuda değinilmiştir.

Peptid blokörler : Anjiotensin molekülünden uçlardaki amino asidlerin türünü değiştirmek suretiyle, anjiotensin analoğu oktapeptid olan çeşitli reseptör blokörleri sentez edilmiştir. Bunlara Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s.1505).

III.Endotelinler*

Damar endotelinden ve endotel hücre kültürlerinden sadece vasodilatör faktörlerin değil, fakat aynı zamanda vazokonstriktör maddelerin de salıverildiği bulunmuştur. Bunlardan biri olan endotelin-1, 21 amino asid rezidüsü içeren bir peptiddir. Endotelin-1 (ET-1) molekülünde iki disülfür köprüsü bulunur ve bu madde amino asid ardışımı bakımından, kardiyotoksik bir yılan zehiri grubu olan sarafotoksinler hariç, bilinen biyolojik etkili doğal peptidlerle bir homoloji göstermez. Noradrenalin, trombin, hipoksi, transmural basınç artması ve mekanik gerilme gibi çeşitli kimyasal ve fiziksel stimulusların arterlerin endotelinden bu peptidin salıverilmesine neden oldukları gösterilmiştir. İlk prekürsörü olan, 203 amino asid rezidülü **preproendotelin-1**'dir. Son prekürsör peptid olan 39 amino asid rezidülü **proendotelin (iri endotelin, "big endotelin")**'in endotelin-1'e dönüşümü, **endotelin dönüştürücü enzim-1 ve -2** (EDE-1 ve -2) denilen metaloproteaz niteliğindeki endopeptidazlar tarafından yapılır; bu dönüşüm endotel dışındaki yerlerde de meydana gelir. Fosforamidon tarafından inhibe edilir. Yapılan çalışmalar "iri" endotelinin in vivo etkilerinin, önceden fosforamidon verildikten sonra büyük ölçüde önlendiğini göstermiştir. Bu madde EDE'lerin selektif bir inhibitörü değildir. Bradikinin ve atriyal natriüretik peptidi yıkan nötral endopeptidazı da inhibe eder.

Endotelin-1'in endotelden salıverilmesi, diğer birçok otakoidin aksine yavaş olur. Trombin, anjiotensin, arjinin vazopresin, adrenalin, interlökin-1, endotoksin, transforme eden büyüme faktörü-β (TGF-β), hipoksi ve kalsiyum iyonoforu gibi maddeler endotelde endotelin-1'in sentez ve salıverilmesini artırırlar. Damar endoteli üzerinde kan akımının yaptığı sürtünme stresi de ET-1 sentez ve salıverilmesini artırır. Bütün bu kimyasal veya mekanik faktörler, endotel hücresinde ET-1 sentez ettiren genin körükleyici (promoter) bölgesini etkileyerek genin transkripsiyonunu artırırlar. Prostasiklin, nitrik oksid ve atriyal natriüretik faktör ise bu genin transkripsiyonunu ve dolayısıyla ET-1 sentez ve salıverilmesini azaltır. Bu duruma göre ET-1 geninin transkripsiyonu yoğun bir kontrol altındadır. Endotelden salıverilen endotelin-1'in %60'tan fazlasının bir dakika içinde dolaşımdan uzaklaştırıldığı kestirilmiştir. Endotelin salıverildiği dokuda **otokrin/parakrin etki** yapan bir lokal hormon olduğundan, dolaşan kandaki endotelinin, dokuda salıverildikten sonra kapilerler içine "taşan" endotelin olduğuna inanılmaktadır. Normal kimselerde idrarda, plazmadakine göre 6 kat daha yüksek konsantrasyonda bulunur.

ET-1 sentezi sadece endotele özgü bir olay değildir. İmmünhistokimyasal teknikler ve in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılarak ET-1'in akciğerler, solunum yolları, böbrek ve barsaklarda endotel-dışı hücrelerde de sentez edilmekte olduğu gösterilmiştir. Kan hücreleri de ET-1 sentezi yapabilmektedir. Bu arada nötrofiller endotelin dönüştürücü enzim içerirler ve dışardan verilen "big" ET-1, nötrofiller tarafından büyük ölçüde ET-1'e dönüştürülür. Bazı proinflamatuvar endojen biyoaktif maddeler de (trombin, TNF-α ve TGF-β gibi), ET-1 yapımını anlamlı biçimde artırırlar.

Farmakolojik etkileri: Damarlarda yavaş gelişen ve uzun süren bir **vazokonstriksiyon** yapar; buna bağlı olarak tek bir dozunun i.v. injeksiyonundan sonra **arteriyel kan basıncında uzun süren** (denerve edilmiş sıçanlarda 1 saatten fazla) **yükselme** olur. Halen bilinen endojen vazokonstriktör maddelerin en güçlüsüdür; şöyle ki gravimetrik etki gücü anjiotensin II'ye göre 10 kez daha fazladır. **Böbrek damar yatağı,** bu maddeye karşı diğer damar yataklarına göre 10 kez daha duyarlıdır. Böbrekte hem aferent hem de eferent arteriyolleri ve ayrıca glomerüllerin mezanjiyal hücrelerini büzer. Renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltır; su ve tuz retansiyonu yapar. Böbrek ve diğer damar yataklarında normal durumda endotelde oluşan endotelinin damar tonusuna katkısı vardır; bu nedenle endotelin antagonistleri periferik damar rezistansında ve kan basıncında düşme yaparlar. Böbrekte ET_A reseptörler bloke edildikten sonra endotelin infüze edilmesi tübül ve toplayıcı kanal hücrelerinin ET_B reseptörlerini aktive ederek diürez ve natriürez yapar. Bunda toplayıcı kanallarda endotelinin vazopresin etkisini antagonize etmesinin de katkısı vardır. Tuz reabsorpsiyonunu bozmasında tübül hücrelerinde bazolateral membrandaki Na^+, K^+-ATPazı inhibe etmesinin katkısı vardır.

Endotelin ufak dozda başlangıçta vazodilatasyona bağlı, kısa süreli bir kan basıncı düşmesi yapabilir. Bun-

* Endotelinler bölümü kısmen Prof. Dr. Kazım Türker'in katkılarıyla hazırlanmıştır.

da **endotelden nitrik oksid (NO) ve PGI_2 salıverilmesi**ni artırmasının katkısı vardır. ET-1'in güçlü **bronş büzücü** etkisi vardır; bunda bronşlarda tromboksan A_2 sentezini artırmasının da katkısı vardır. Ancak aşağıda açıklandığı gibi önceden kasılmış kobay trakeasını gevşetir. Deney hayvanlarında renin, aldosteron, atriyal natriüretik peptid, vazopresin ve katekolamin salgılanmasını artırır. Damar çeperinden prostasiklin ve NO gibi vazodilatör maddelerin salıverilmesini artırmasının adaptif bir reaksiyon olması muhtemeldir. Endotelin-1, damar düz kas hücrelerinde, kardiyomyositlerde, fibroblastlarda ve böbrek glomerüllerinde mezanjiyal hücrelerde **mitojenik etki** yapar. Düz kas hücre kültürlerinde PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve TGF-β (transforme edici büyüme faktörü-β gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Endotelin, fosfoinozitidaz (fosfolipaz C) yolağını stimüle ederek **eperken-cevap genleri** olan c-fos, c-jun ve c-myc genlerinin ekspresyonunu artırır. Damar düz kas hücrelerinde sitoskeletal protein ve total protein sentezini artırdığı gösterilmiş ve bazı patolojik durumlarda gelişen **vasküler hiperplazinin** ve astmada gelişen bronş düz kası hiperplazisinin **patojenezi**nde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

ET-1 **positif inotrop etki** gösterir. Bu etkisi özellikle izole atrium preparatlarında çok daha belirgindir. Tam kalp ve ventriküler myokard segmentlerinde (papiler kas gibi) bu etki belirgin değildir. Bunun nedeni ET-1 reseptörlerinin ventrikülde değil, atriyum myokardında yoğun olmasıdır. Kalple ilgili diğer bir etkisi atriumdan **atrial natriüretik peptid (ANP) salıverilmesi**ne neden olmasıdır. Angiotensin dönüştürücü enzim etkinliğini artırır. İzole jükstaglomerüler aparatta renin salıverilmesini inhibe ederken, tam hayvanda intravenöz ET-1 infüzyonu, aksine renin salgılanmasını ve plazma düzeyini artırır.

ET-1, istirahat halindeki (gevşemiş) kobay trakea kasını kastığı halde, karbakolle önceden kasılmış olan trakea kasını gevşetir. Aynı etki ET-3 de de vardır. Her iki peptidin bu ilginç etkilerinde potasyum kanallarının önemli katkısı vardır. Gevşeme, özellikle **kalbdotoksine-duyarlı potasyum kanalları**nın açılması aracılığı ile olmaktadır.

Endotelin etkisine aracılık eden **iki tip reseptör** tanımlanmıştır; bunlar ET_A ve ET_B reseptörlerdir. Endotelin-1'in en önemli etkisi olan damar düz kasını kasması ve kan basıncını yükseltmesi insanda ET_A reseptörler aracılığı ile olmaktadır. Ancak bu bakımdan tür farkı vardır ve sıçanda ET_B reseptörler vazokonstriksiyonda, hiç olmazsa böbrekte, daha fazla rol oynamaktadır. Bu reseptörlerin spesifik antagonistleri tanımlanmıştır. BQ-123 adlı sentetik bir peptid spesifik olarak ET_A reseptörlerini bloke eder. ET_B reseptörleri daha ziyade endotel kaynaklı gevşetici maddelerin salıverilmesini sağlayan reseptörlerdir; bazı damar yataklarında damar büzücü etkiye de aracılık ederler. ET_B reseptörler için çok spesifik agonistler olan BQ-3020 (kimyasal adıyla [Ala11, 15] Ac-endotelin -1-[6-21]) ve İRL 1620 (kimyasal adıyla Suc-Glu9, Ala11,15 endotelin-1-[8-21]) maddeleri sentez edilmiştir. **Bosentan,** ağızdan alınabilen non-peptid ET_A ve ET_B antagonistidir; halen konjestif kalp yetmezliği tedavisinde denenmektedir. ET_A reseptörleri, BMS 182874, LU 135252 ve A-127722 simgeli peptid-olmayan maddeler tarafından da bloke edilir.

Endotelin-1'in damar büzücü etkisine aracılık eden reseptörler damar düz kas hücresi membranında fosfoinazitidaz (fosfolipaz C) enzimini stimüle ederek hücrede IP_3 ve DAG oluşumunu artırır. Endotelin'in ayrıca, reseptörle-çalıştırılan Ca^{2+} kanallarını açarak da hücreye Ca^{2+} girişini artırdığı bulunmuştur. Damar düz kas hücresinin klorür kanallarını kapatarak depolarizasyon yapabilir.

Fizyolojik ve patolojik önemi: Endotelin-1'in damar tonusunun uzun süreli düzenlenmesinde fizyolojik bir rolünün olduğu sanılmaktadır. Ancak ET-1 antagonistleri fizyolojik damar tonusunu bazı damar yataklarında azaltmazlar. Gebelikte, soğuk presör testinde ve bazı patolojik durumlarda (myokard infarktusu gibi) plazma ET-1 düzeyi yükselir. Sıçanlardaki DOKA+tuz yüklemeye bağlı deneysel hipertansiyon modelinde damarlarda (fakat kanda değil) ET-1 düzeyi yükselmiştir. Spontan hipertansif sıçan modelinde ve insanlarda esansiyel hipertansiyonda endotelinin katkısı belirgin değildir. **Pülmoner hipertansiyon**da hem akciğer dokusunda ve hem de kan dolaşımında endotelin düzeyi yüksek bulunmuştur. Damarlarda aterosklerotik lezyonlarda endotelin düzeyinin çok yükseldiği bulunmuştur (Remuzzi ve Benigni, 1993).

Akut böbrek yetmezliğinin patojenezine katkısının olduğu sanılmaktadır. Akut iskemik böbrek yetmezliğinde, septisemide, siklosporin ve radyoopak ilaç verilmesine bağlı nefrotoksik reaksiyon sırasında plazmada ve olasılıkla böbrek dokusu içinde ET-1 düzeyi artar. Deney hayvanlarında yapılan deneysel renal iskemide böbrekte oluşan vazokonstriksiyonu ve glomerülllerin işlev bozukluğunu ET-1'e karşı geliştirilmiş antikorlar ya da ET-1 reseptör blokörleri düzeltirler. Böbreğin bir kısmını kesip çıkartmak (ablasyon) suretiyle yapılan deneysel kronik böbrek yetmezliği modelinde glomerüloskleroz ve proteinüri oluşmasında ve deneysel immün kompleks nefritinde anjiotensin, TGF-β, insülin-benzeri büyüme faktörü ve bazik fibroblast büyüme faktörü ile bunların sentezini artırdığı ET-1'nin rol oynadığı gösterilmiştir. **Siklosporinin** yaptığı nefropati ve hipertansiyonda ET-1'in katkısı vardır. Kronik siklosporin verilmesine

bağlı glomerül işlev bozukluğu ET_A veya ET_A/ET_B reseptör blokörleri ile düzeltilebilir; ancak tübüller ve arteriyollerdeki bozukluk düzeltilemez ve tübülointerstisyel fibrozis daha da kötüleştirilir. Siklosporinin kan basıncını yükseltmesinde ve kardiyotoksik etkisinde sırasıyla damarlarda ve myokardda ET reseptörlerinin sıklığının artırılması da rol oynayabilir. ET-1 düzeyi, **endotoksin şoku**nda, oleik asidle oluşturulan solunsal distres (sıkıntı) sendromu ve hipokside akciğer lenfinde yükselmektedir. Bu etkiler kısmen TxA_2 aracılığı ile oluşmaktadır. Ayrıca, sistemik sklerozis, sistemik lupus eritematozus, kardiyojenik şok, konjestif kalp yetmezliği, sepsis, DİK, ilerlemiş prostat kanseri ve ona bağlı kemik metastazı olgularında plazmadaki düzeyi yükselir.

Endotelin, **konjestif kalp yetmezliğ**inde meydana gelen hemodinamik değişikliklerde ve myokardda gelişen değişikliklerde rol oynayan önemli bir faktördür. Plazma ET-1 düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonunda ve hastanın egzersiz kapasitesinde gelişen azalma ve ayrıca, sağkalım süresi arasında negatif bir korrelasyon vardır. İlerlemiş konjestif kalp yetmezliğinde plazmadaki ET-1 konsantrasyonunun; 1 yıllık mörtaliteyi öngörme bakımından hemodinamik değişkenlerden ve yetmezliğin yerleşmiş bir nörohumoral prognoz markeri olan atriyal natriüretik faktörden daha kesin sonuç verdiği bulunmuştur. Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda bosentan denenmiş ve hemodinamik değişkenlerde düzeltici akut etki yaptığı görülmüştür. Bu gözlemlerden yola çıkılarak ET-1 antagonistlerin yetmezliğe karşı ilaç olarak geliştirilmesine çalışılmaktadır. ET-1 **astma**da bronkokonstriksiyon ve bronş düz kas hipertrofisinin oluşmasına katkıda bulunur (bak. 52. Konu). Ayrıca endotelinlerin **embryo gelişmesi**nde rol oynadığı sanılmaktadır. ET-3 geni ve ET_B reseptör geni silinmiş (knockout) farelerde Hirschprung hastalığı (konjenital megakolon) ve benzeri nöral krista defektleri meydana gelir.

IV. Kininler

Memelilerden ve daha alt sınıftaki organizmalardan (özellikle amfibilerden) elde edilen genellikle 9-12 amino asid rezidüsü içeren ve belli bir farmakolojik etki kalıbı gösteren peptidlerdir. Kininlerin **ortak farmakolojik özellikleri** şunlardır: (i) Arteriyoller üzerinde güçlü vazodilatör etkileri vardır (venleri ve venülleri kural-dışı olarak daraltabilirler); bunun sonucu belirgin hipotansif etkinllk gösterirler. (ii) Damar permeabilitesini, özellikle postkapiler venüller düzeyinde artırırlar. (iii) Dokularda ağrı reseptörlerini uyarırlar (algojen etki), (iv) Kobay ve diğer deney hayvanlarının izole ileum ve jejunumunu güçlü bir şekilde kasarlar (yunanca hareket ettirmek anlamına gelen sözcükten türetilen kinin adı bu özellikleri nedeniyle verilmiştir). Kininlere, **kinin peptidler** ve **plazma kininleri** adları da verilir.

Kininler barsak üzerindeki kasıcı etkilerinin yavaş veya hızlı gelişmesine göre, **bradikininler** (yavaş kininler) ve **taşikininler** (hızlı kininler) olmak üzere ikiye ayrılır. Bu sınıflandırma dışında kalan ve çeşitli memeli dokularından elde edilen kininler de vardır; bunlar 23 veya 24 amino asidli büyük moleküllü kininler olan lökokininler ile kolostrokinin ve benzerleridir.

Bradikininler grubunda insan ve diğer memelilerden elde edilen ve yapıca birbirine çok benzeyen üç kinin vardır; bunlar **bradikinin, kalidin (lizil-bradikinin) ve metionil-lizil-bradikinin**'dir. Sıçan kanında tripsin ve katepsin D etkisi altında salıverilen **T-kinin** (izolösil-serilbradikinin) , bu üç bradikinin gibi yaygın bir şekilde oluşmaz.

Taşikininler, 10,11 veya 12 amino asidli ve C-uçlarındaki amino asidleri genellikle birbirine benzeyen peptidlerdir. Bunlar kaynaklarına göre, I) Yumuşakça taşikinin'I olan elodoizin,ii) Amfibl taşikininleri olan fizalemin, kasinin ve benzerleri ve iii) Memeli taşikininleri olan **P maddesi, nörokinin A** (veya alfa) ve **nörokinin B** (diğer adlarıyla nörokinin beta veya nöropeptid K) olmak üzere üç **alt-gruba ayrılırlar.** Ancak P maddesi üzerinde yapılan yoğun çalışmalar onun bir otakoidden ziyade, nöromediyatör ve barsak hormonu olduğunu göstermiştir. Bu nedenle P maddesini otakoidler arasında bir kinin türü olarak sınıflandırmanın bugün için sadece tarihsel değeri vardır. **Kapsaisin** (biber alkaloidi) periferde ağrı ile ilişkili aferent sinir uçlarından, P maddesi ve onun ko-transmiteri olan diğer peptidleri boşaltır. Salıverilen P maddesi vazodilatasyon ve barsakta spazm yapar, spazm direkt düz kas kasıcı etkiye ve intramural kolinerjik nöronlardan asetilkolin salıverilmesinin artırılmasına bağlıdır. Bronşları büzer.

Son zamanlarda, bir amfibi kinini olan fizalemin'in memelilerde mide ve barsaklarda ve SSS'de bulunduğunu ve P maddesine benzer bir dağılım gösterdiğini ortaya koyan immünohistokimyasal nitelikte kanıtlar elde edilmiştir. P maddesi ve diğer memeli taşikininleri, SSS nöromediyatörleri arasında 54. Konuda ayrıntılı olarak belirtilmişlerdir. Burada sadece, insan ve diğer memelilerde en fazla incelenen ve fizyolojik önemi olan, kalikrein-kinin sistemine giren üç peptide değinilecektir. Periferik aferent sinir uçlarında (aferent C lifleri gibi) ve bunların omurilik arka boynuzundaki santral uçlarında P maddesi ve yukarıda adıgeçen iki memeli taşikinini ile birlikte, **kalsitonin geni ile ilişkili peptid** (CGRP, calcitonin gene related peptide) de bulunur.

Memeli taşikinleri olan P maddesi, nörokinin A ve nörokinin B nöronlardaki ve efektör hücrelerdeki etkilerini kendilerine özgü ayrı reseptörler aracılığı ile yaparlar. Bu reseptörlere sırasıyla NK-P (veya NK_1), **NK-A** (veya NK_2) ve **NK-B** (veya NK_3) **reseptörleri** adı verilmiştir. Bu reseptörlerin selektif agonistleri; sırasıyla Sar-SP maddesi, [Lys^5, $MeLeu^9$, Nle^{10}] - NK A (4-10) maddesi ve senktiddir. CGRP, etkisini $CGRP_1$ ve $CGRP_2$ reseptörler aracılığı ile yapar.

KALİKREİN-KİNİN SİSTEMİ

Bu sistem, **bradikinin, kalidin ve metionil-lizil-bradikinin** ile onları oluşturan **plazma kalikreini** ve **glandüler kalikrein**den oluşur. Kalikrein - kinin sistemi; prostaglandin sistemi, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, pıhtılaşma sistemi ve fibrinoliz sistemi ile yakın ilişki gösterir.

Üç plazma kininininden memelilerde en yaygın oluşanı bradikinin ve kalidin'dir. Bunlardan ilki **nonapeptid,** ikincisi ise **dekapeptid**dir. Üçüncü plazma kininI vücutta kısıtlı ölçüde oluşur. Plazma kininlerinin yapıları aydınlatılmış ve sentezleri yapılmıştır. Kalidin molekülünde dokuz amino asidln bradikinin molekülündekiler gibi olduğu ve N-ucuna bir lizin ilave edilmiş olduğu saptanmıştır. Bu yapı özelliği nedeniyle kalidin'e lizil-bradikinin adı da verilir. Metionil-lizil-bradikinin ise, kalidine göre N-ucunda bir fazla amino asid (metionin) içerir.

Kalidin, deney hayvanlarında i.v. olarak injekte edilen insan idrarının hipotansif etkisi üzerindeki çalışmalar sonucunda 1930'larda bulunmuştur. **Bradikinin** ise bazı yılanların venomlarının ve tripsin'in hipotansif etkisi üzerindeki incelemeler sırasında, bu maddelerin kanla inkübasyonu sonucu elde edilmiştir. Bradikinin adı, kobay ileumunu histamine oranla biraz **daha yavaş bir şekilde kastığı için** verilmiştir. Başlangıçta bu iki polipeptidin aynı madde olduğu sanılmıştır, daha sonra yapıları arasındaki fark anlaşılmıştır.

Kininler plazmada ve dokularda **kininojenler** adı verilen özel a-globülinlerin kalikreinler tarafından hidrolizi sonucu oluşturulurlar. İnsan plazmasında boyutları bakımından farklı **iki tür kininojen** bulunur: **(i) Yüksek molekül ağırlıklı kininojen:** Molekül ağırlığı 110-200 kilodalton kadardır ve plazma kompartmanından dışarı çıkmaz. **(ii) Düşük molekül ağırlıklı kininojen:** Türe göre değişmek üzere molekül ağırlığı 48 veya 70 kilodaltondur. Kapillerlerden muhtemelen dışarı çıkar, salgı bezleri, böbrek ve diğer dokular tarafından kinin substratı olarak kullanılır.

Kininojenlerden kinin oluşturan **kalikreinlere, kininojenazlar** adı da verilir. Kalikrein ilk olarak bundan yaklaşık 60 yıl kadar önce, insan idrarından elde edilmiştir. İdrardaki kalikrein'in kaynağı konusunda o zaman yapılan incelemelerde, bu enzimin pankreasta bulunduğu görülmüştür. Bu nedenle, yunanca pankreas anlamına gelen kallikreas sözcüğüne göre adlandırılmıştır. Ancak idrardaki kalikrein'in kaynağının pankreas değil böbrek tubulus hücreleri olduğu daha sonra anlaşılmıştır, Bu enzimin **plazma kalikreini ve doku kalikreini** olmak üzere **iki türü** vardır. Bunlar molekül büyüklüğü, inhibitör ve substrat spesifikliği, immünolojik özellikleri ve oluşturdukları ürünler bakımından farklıdırlar. Plazma kalikreini'nin molekül ağırlığı 95-100 kilodalton, doku kalikreinin'ninki ise 27-43 kilodaltondur. Gerçekte bir glikoprotein olan doku kalikreini'ne **glandüler kalikrein** adı da verilir. Kalikreinlerin plazma ve dokularda inaktif prekürsörler olan **prekalikreinler** şeklinde bulundukları gösterilmiştir. Plazma prekalikrein'i karaciğerde, doku prekalikreini ise dokunun hücreleri içinde yapılır. Böbrekte doku kalikreininin kalikrein'in **distal tubulus ve toplayıcı kanal hücrelerinde,** apikal membranda yerleştiği gösterilmiştir. **Tükrük bezlerinde** duktusların epitel hücreleri içinde yerleştiği bulunmuştur. Doku kalikreinlerinin sadece meydana geldikleri dokuda kaldıkları ve kan dolaşımına geçmedikleri sanılmaktadır. **Mast hücrelerinde bulunan kalikreinin** doku kalikreinine değil, plazma kalikreinine benzediği anlaşılmıştır. Lökositler doku kalikreini sentez ederler.

Prekalikrein'in kalikrein'e dönüşerek aktive edilmesi **Hageman faktörü** tarafından yapılır. Hageman faktörü plazmada inhibe edilmiş durumda bulunur. Kanın inert tozlarla (kaolin gibi), negatif elektrikle yüklü yüzeylerle, (hemodiyalizde kullanılan poliakrilonitrit AN69 membranı gibi), camla, kolajen liflerle, glomerül bazal membranı ile, kristallerle (ürat kristali gibi) veya gram-negatif infeksiyonlarda olduğu gibi lipopolisakarid (endoksin) ile temasa gelmesi bu faktörün aktivasyonuna neden olur. Hageman faktörünün aktivasyonu, sadece kalikrein-kinin sistemini değil, fakat aynı zamanda **kan pıhtılaşması, komplemen reaksiyonları** ve **fibrinoliz** gibi diğer **amplifikasyonlu kaskad sistemlerinin** de ilk basamaklarını aktive eder (bak. 45. Konu). Kalikrein'e dönüşme plazmada α_2-makroglobülin III ve C-1 inaktivatörü gibi **inhibitörlerle** baskı altında tutulur.

Kininojenlerden **doku** kalikreinleri ile oluşturulan kinin esas olarak **kalidin**dir; **plazmada** ise plazma kalikreini tarafından esas olarak **bradikinin** oluşturulur. Kininler plazmada ve dokularda çeşitli proteolitik enzimler tarafından yıkılarak inaktive edilirler. Bu enzimlerden en önemlileri kininlerin C uçlarını etkileyen **kininaz I ve kininaz II**'dir. Kininaz I'e karboksipeptidaz N adı da verilir; kanda bulunur. C ucunda lizin-arjinin içeren diğer peptidleri de yıkar. **İn vitro deneylerde,** plazmada kininlerin % 90'lık bir kısmının yıkımından kininaz I ve geri kalan kısmının yıkımından ise kininaz II sorumludur. Kininaz II, diğer adıyla **anjiotensin dönüştürücü enzim**dir. Daha önce belirtildiği gibi damarların endotel hücrelerinde bulunur ve en fazla akciğer damar yatağında yerleşmiştir. Akciğerden birkaç saniye süren bir geçiş sırasında plazmadaki kininlerin % 80-95'i yıkılır; bu durum kininlerin hormon görevi yapmadıkları şeklindeki görüşle bağdaşır. Akciğer kan akımının büyüklüğü nedeniyle **in vivo koşullarda** kininlerin yıkımında kininaz II'nin önemi daha fazladır. Kininaz II, bradikinini kalidine göre daha hızlı bir şekilde yıkar. Dolaşan kanda bradikinin'in yarılanma ömrü 0.27 dak, kalidin'inki ise 0.32 dak'dır. Bu iki peptidin in vitro etkinlikleri yaklaşık olarak eşit derecede olduğu halde, **yıkına biraz daha dayanıklı olan kalidin,** bradikininden in vivo olarak 2 kez daha güçlüdür. Kininler N-uçlarına dokunan enzimler tarafından da yıkılırlar; fakat bu tür yıkım daha yavaş ve önemsiz deredece olur. Bu enzimler arasında **aminopeptidazlar ve protidazlar** bulunur; bu grup enzimlerden tripsin, akut pankreatit hali hariç, plazmada aktif durumda değildir. Sözkonusu enzimler kalidin'in N-ucundaki lizin'i koparark onu bradikinine dönüştürürler; bu, iki kinin'in kininazlar tarafından yıkılmasına göre yavaş olur. O nedenle kalidininin vücutta önemli ölçüde bradikinin'e dönüşmesi mümkün olmaz.

Kaptopril ve diğer kininaz II inhibitörleri,kininlerin yıkılmasını engelleyerek onların etkilerini potansiyalize ederler. Kininaz I ve II **metaloproteinler**dir ve 1,10-fenantrolin, EDTA ve diğer metal şelatörü maddeler de kininlerin fizyolojik ve farmakolojik etkilerini artırırlar.

Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Bradikinin ve kalidin'in yapılarının yakın benzerliği nedeniyle, farmakolojik etkileri kalitatif yönden aşağı yukarı aynıdır. Diğer kininlerin etkisi de plazma kininlerininkine benzer. Kantitatif yönden, dolaşan kanda yıkımı biraz daha yavaş olan kalidin, bradikininden 2 kez daha güçlüdür. Kininler düz kas ve diğer hücreler üzerindeki etkilerini, esas olarak, **kendilerine özgü reseptörleri aktive ederek,** onlar aracılığı ile ve kısmen fosfoinozitid hidrolizini artırmak suretiyle oluştururlar.

Kininler, etkilerini, kısmen **prostaglandin sistemini aktive etmek** suretiyle indirekt olarak yaparlar. Dokularda varolan kalikreinler ve onların oluşturdukları kininler veya dışarıdan bir organın arteri içine infüzyonla verilen kininler prostaglandin sentezini artırırlar. Bu etki esas olarak dokularda **fosfolipaz A_2'nin** aktive edilmesine bağlıdır. Böylece kininler araşidonik asid oluşumunu artırarak prostaglandinlerin, prostasiklin'in, tromboksan A_2'nin ve lökotrienlerin sentez ve salıverilmelerini artırabilirler; ancak bu etki genellikle çok yüksek (µg/ml düzeyindeki) konsantrasyonlarda meydana geldiğinden biyolojik önemi şüphelidir.

Kardiyovasküler sistem : Kininlerin kardiyovasküler etkileri, histamininkilere benzer. En güçlü vazodilatör maddelerdir; bütün damar yataklarında kan akımını artırırlar. pülmoner damar yatağındaki etkileri doza göre değişir. Eşit etkinlik gösteren molar konsantrasyonlarına bakarak, plazma kininlerinin histamine göre yaklaşık on kez daha güçlü vazodilatör etki gösterdikleri söylenebilir.

Vazodilatör etkileri esas olarak **arteriyolleri gevşetmeleri**ne bağlıdır. Venüller ve venler üzerinde hafif büzcü etki yaparlar ve kapiler - içi basıncı yükseltirler. Arteriyoller üzerindeki vazodilatör etkileri esas olarak endotelden **nitrik oksid (EDRF) salıvermelerine,** kısmen de endotelde vazodilatör PGE_2 sentez ve salıverilmesini artırmalarına ve yerine göre mast hücrelerinden histamin salıvermelerine bağlıdır. Venler üzerindeki büzücü etkinin büyük ölçüde,kininlerin $PGF_{2\alpha}$ salıverilmesini artırmalarına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bradikinin **endoteli tahrip edilmiş damarlarda** direkt etkisi ile büzülme yapabilir.Bradikinin'in guanilat siklazı aktive etmek suretiyle prostaglandin 9-ketoredüktaz enzimini stimüle ettiği bulunmuştur. Bu enzim, PGE'leri PGF'lere dönüştüren enzimdir ve venlerde arterlerden daha fazla bulunur.

Vazodilatör etkileri nedeniyle **kan basıncında belirgin, fakat kısa süren düşme** yaparlar. Kalp üzerinde belirgin bir direkt etki oluşturmazlar. Ortostatik hipotansiyon yapabilirler.

Damar permeabilitesini, postkapiler venüller düzeyinde artırılar. Cilt-içine injeksiyonları, histamin injeksiyonu gibi, **Lewis'in üçlü cevabına** (papül-halo reaksiyonuna) neden olur. Daha önce anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaç verilmişse, cilt içine injekte edilen bradikinine bağlı papül daha yüksek olur; bu ilaçları önceden alanlarda belirtilen şekilde verilen ufak dozdaki bradikinin bile yüzde kızarma (flushing) yapabilir.Kininler yüksek dozda verildiklerinde, kan sıvısının kapiler dışına kaçması nedeniyle, **hipovolemi ve hemokonsantrasyon** yaparlar. Hipovolemi, hipotansif etkilerini artırır. **Kan-beyin engelini bozarlar** ve beyin kapilerlerinin geçirgenliğini artırırlar.

Damar-dışı düz kaslar : Damar düz kaslarını gevşettikleri halde,diğer düz kaslı yapıların çoğunda kasılmaya neden olurlar. **İzole sıçan uterusu** kininlerin büzücü etkisine en duyarlı olan düz kaslı organdır. Duodenum hariç, barsak düz kaslarını kasarlar; duodenumu gevşetirler. Kedi ileumu kininler tarafından selektif bir şekilde kasılır, fakat sıçan uterusu kadar duyarlı değildir. Bronş düz kasları üzerindeki büzücü etkileri genellikle zayıftır. Fakat kobaylarda ve astmalı insanlarda belirgin **bronkokonstriksiyon** yaparlar.

Diğer etkileri : Aferent sinir uçlarını ufak konsantrasyonlarda bile uyarırlar **Güçlü aljezik etki** yaparlar. Ciltte üstü açılmış veziküllerin tabanına solüsyon içinde nisbeten yüksek miktarda (µg düzeyinde) bradikinin veya kalidin sürülmesi veya bu maddelerin ya da kalikreinin cilt arteri içine injekte edilmesi, oldukça şiddetli ve yanma niteliğinde **ağrıya neden olur.** Diğer organların arterleri içine veya periton boşluğu gibi vücut boşlukları içine injekte edilmeleri halinde de ağrıya neden olurlar. Aljezik etkilerinde ağrı ile ilişki C tipi duyusal sinir uçlarını aktive etmeleri ve P maddesi, CGRP gibi nörokininleri oradan salıvermeleri rol oynar.

Aljezik etkileri, aspirin ve diğer antiinflamatuvar analjezikler tarafından antagonize edilir. Kininlerin aljezik etki yapmalarında, bu maddelerin prostaglandin sentezini ve salıverilmesini artırmalarının da katkısı vardır; salıverilen prostaglandinler, kininlerin intrinsik aljezik etkisini potansiyalize ederler. Bu durum, prostaglandin sentez inhibitörü analjezik ilaçların, kininlerin yaptığı aljeziyi inhibe etmelerini açıklayabilir.

Otonom gangliyonlar ve adrenal medullası üzerinde zayıf stimüle edici etki yaparlar. Sempatik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini inhibe ederler, bu etki prostaglandinler aracılığı ile olur ve görece yüksek konsantrasyonlarda uygulanmalarını gerektirir. Ancak kalpte bradikinin'in duyusal C liflerini stimüle ederek onlardan salıverdiği P maddesi ve CGRP aracılığı ile sempatik sinir uçlarından noradrenalin'in salıverilmesini artırdığı gösterilmiştir. Bu etkiye B_2 reseptörler aracılık eder. İskemi sonucu doku pH'sinin düşmesi bu etkiyi artırır. Buna dayanarak ve noradrenalinin aritmi-yapıcı etkisini dikkate alarak, bradikininin iskemik myokardda aritmi oluşmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.

SSS'de ventriküller içine injekte edilmeleri sempatik hiperaktivite ve buna bağlı kan basıncı yükselmesine neden olur; ayrıca başlangıçta behevyoral eksitasyon ve sonra sedasyon yaparlar. Kan basıncı yükselmesi ve eksitasyon,kısmen prostaglandinlerin salıverilmesine bağlıdır ve indometasinle azaltılır.

Kininlerin, lökositler (özellikle polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar) üzerine kemotaktik etkileri yoktur; fakat dokularda bu hücrelerini **migrasyonunu inhibe ederek** onların dokuda fiksasyonuna neden olurlar.

Kinin reseptörleri: Farmakolojik incelemeler bradikinin ve kalidin'e özgü en az iki reseptör türünün olduğunu göstermiştir ve bunlara B_1 ve B_2 reseptörler adı verilmiştir. Bunlar G proteini ile kenetli heptahelikal reseptörlerdir. B_2 reseptörler içeriksel (konstitütif) dir. Oysaki B_1 reseptörler normal dokuda bulunmazlar; iltihap gibi patolojk durumlarda indüklenirler, B_1'lerin aksine desensitize olmazlar. **B_1 reseptörler** belirli düz kaslı yapıların kasılmasından (sıçan ve tavşan aorta şeridi ve tavşan mesane kası gibi) ve kollajen sentezinin artırılması ile hücre proliferasyonunun stimüle edilmesinden ve doku onarımından sorumludur. **B_2 reseptörlerin** bir bölümü aferent sinir uçlarında bulunur ve bunlar bradikinin'in ağrı yapıcı ve refleks etkilerine aracılık ederler; ayrıca damar endotelinde bulunanlar bradikininin, endotelden nitrik oksid, prostaglandin, EDHF ve diğer endotel koruyucu vazodilatör faktörleri salıverici etkisinde rol oynarlar. Bradikinin'in vazodilatör etkisi ve "kapiler" permeabiliteyi artırıcı etkisi de bu reseptörler aracılığı ile oluşur. Bazı düz kaslı yapılar (sıçan jügüler veni ve uterusu ile kobay ileumu gibi) bunlar aracılığı ile stimüle edilirler. Bu etkiler fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat (fosfoinozitid) hidrolizinin stimüle edilmesi sonucu oluşan inozitol trifosfat ve diasilgliserol aracılığı ile meydana gelir. Diğer bir transdükleme mekanizması, fosfolipaz A_2'nin stimüle edilmesidir. Bradikinin B_1 ve B_2 reseptörlerinin alt-tiplerinin olması (heterojen olması) ve hayvan türüne özgül homologlarının ("species homologues") olması ve ayrıca B_3 tipi reseptörlerin de olması muhtemeldir.

B_1 reseptörler üzerinde kalidin ile bradikinin'in arjininsiz türevi olan BK 1-8 yani [des-Arg^3] bradikinin ve [des-Arg^{10}] kalidin, kalidinden ve özellikle bradikininden daha güçlü agonist etki yaparlar. **B_2 reseptör üzerinde kalidin,** bradikinine eşit veya daha güçlü etki yapar; arjininsiz türevler daha zayıf etkilidir. Adıgeçen reseptörlerin selektif antagonisti olan bradikinin veya kalidin analogu peptidler sentez edilmiştir. Bunlardan [Leu^9] [des-Arg^{10}] kalidin ve [des-Arg^{10}] HOE140 maddeleri B_1 reseptörlerin ve HOE140 ve FR173657 maddeleri, B_2 reseptörlerin selektif antagonistidir.

Fizyolojik ve Patolojik Olaylardaki Rolleri

Kininlerin yakın zamana kadar iyi bir reseptör blokörlerinin olmaması, kinin oluşumunu selektif inhibe eden bir kalikrein inhibitörünün bulunmaması ve yeterli derecede uzun etki süreli

agonist türevlerinin yokluğu onların fizyolojik ve patolojik olaylara katkılarının aydınlatılması konusundaki çalışmaları engellemiştir.

Tükrük bezleri, ter bezleri ve diğer dış salgı bezlerinde kolinerjik sinir stimülasyonu salgıyı artırır ve vazodilatasyon (fonksiyonel vazodilatasyon) yapar. Vazodilatasyonun lokal kalikrein-kinin sisteminin aktive edilmesine bağlı olduğunu gösteren deneysel kanıtlar elde edilmişse de daha sonra yapılan incelemeler bunu doğrulamamıştır. Hiç olmazsa ter bezlerinde, fonksiyonel vazodilatasyondan kininlerden ziyade, kolinerjik uçlardan asetilkolinle birlikte VİP salıverilmesinin sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Kalikrein'in tükrük bezlerinde asinusların değil, duktusların epitel hücrelerinin lumene bakan yüzlerinde yerleşmiş olduğu saptanmıştır. Kalikrein'in duktuslarda olan hızlı **Na^+ reabsorpsiyonunda rol oynaması** muhtemeldir. Pankreas salgısı içinde barsak boşluğuna gelen kalikreinin , orada amino asidlerin, şekerlerin ve elektrolitlerin absorpsiyonuna (transportuna) yardım ettiği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür.

Pankreasta, daha önceki yayınların aksine asiner hücrelerde ve duktuslarda kalikrein bulunmadığı saptanmıştır; fakat bu maddenin Langerhans adacıklarının b-hücrelerinde bulunduğu ve orada proinsülin'in insülin'e dönüşümünden sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Böbreklerde tubulus hücrelerinde (özellikle distal tubulus ve toplayıcı kanallarda) yerleşmiş bulunan kalikrein sistemi ve onun oluşturduğu kininler tubuluslarda su ve elektrolit reabsorpsiyonunun düzenlenmesinde rol oynarlar. Bu sistem böbrekte hem direkt olarak ve hem de prostaglandin sistemini aktive etmek suretiyle etkinlik gösterir. Renal kalikrein düzeyi ve idrardaki kalikrein düzeyi, **aldosteron tarafından** düzenlenir. **Aldosteron düzeyini yükselten hastalık halleri** (aldosteronizm durumları gibi) **ve fizyolojik manevralar** (düşük sodyum diyeti gibi), böbrekte renin salgılanmasını azaltırlar, fakat böbrek ve idrar **kalikrein düzeyini yükseltirler.** Aldosteron antagonisti **spironolakton,** böbrek kalikrein düzeyini düşürür. **Amilorid ve benzeri diüretiklerin** kalikreini inhibe etmelerinin bu ilaçların natriüretik etkisine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Furosemid ve ADE (kininaz II) inhibitörlerinin natriüretik etkisi B_2 reseptör antagonistleri tarafından azaltılır. Renal kalikrein prorenin'in renin'e dönüştürülmesinde rol oynayabilir; öte yandan renin-anjiotensin sistemi aldosteron üzerinden, kalikrein etkinliğini artırır. Kalikrein-kinin sistemi **böbrek kan akımının otoregülasyonu**nda ve **natriüreziste** oynar.

Renovasküler veya esansiyel hipertansiyon olgularında ve deneysel hipertansiyon yapılmış sıçanlarda idrarla atılan kalikrein'in azaldığı görülmüş ve bu durumun kan basıncı yükselmesinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. B_2 reseptör geni silinmiş (knockout) farelerde Na^+ yüklemesi yapıldığında hipertansiyon (tuza duyarlı hipertansiyon) gelişmesi bunu kanıtlar.

Bradikinin **iltihabı artırıcı** (proinflamatuvar) bir otakoiddir. Ağrı oluşturması, damar permeabilitesini artırması ve prostaglandin sentezini artırması nedeniyle **iltihap belirtilerinin oluşumu**na katkıda bulunur. Tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve interlökin-1β (İL-1β) gibi iltihap mediyatörlerinin hücrelerde B_1 ve B_2 reseptörlerinin sentezini transkripsiyon-sonrası bir mekanizmayla artırdıkları ve bu etkinin deksametazonla inhibe edildiği bulunmuştur.

Alerjik olaylar sırasında mast hücrelerinden diğer otakoidlerle birlikte kalikrein de salıverilir. Aynı şekilde **karsinoid tümörlerden** diğer otakoidlerle birlikte kalikrein de salgılanır. Bu iki durumda salıverilen kalikrein ve onun oluşturduğu plazma kininleri alerjinin ve karsinoid krizinin belirtilerine katkıda bulunur (bak. 86 ve 87. Konular). **İntrinsik koagülasyon kaskadının aktivasyonu,** prekalikrein'in kalikreine dönüştürülmesi nedeniyle bradikinin oluşumunu artırır. Bu olay çeşitli iltihap olayları sırasında da meydana gelir.

Nadir görülen bir hastalık olan **herediter anjiyoödemde,** ödem oluşmasında histamin ile birlikte plazma kininlerinin sentez ve salıverilmesindeki artma rol oynayabilir. bu hastalıkta **kalikrein'in doğal inhibitörü olan** komplemanın birinci komponentinin inhibitörü (C1 inhibitörü) adlı faktörün plazmadaki düzeyi düşüktür ve **kompleman kaskadı kolayca aktive edilebilir. ADE inhibitörleri** gibi kinin parçalanmasını inhibe eden ilaçlar bu olgularda anjioödem ve ürtiker oluşmasını kolaylaştırırlar. Bu ilaçlar **kalikreinin hemodiyaliz membranı ile aktive edilmesi** sonucu az miktarda ortaya çıkan kininleri potansiyalize ederek **anafilaktoid reaksiyonu** tetikleyebilirler. **Erkek jenital kanalında** spermatojenez ve spermatozoidlerin motilitesi kininler tarafından artırılır. ADE inhibitörü ilaçların normal kimselerde bazen yaptığı anjiyoödemde de endojen kininlerin katkısı olabilir.

V. Kinin Antagonistleri

Aprotinin (Trasylol): Sığır dokusundan elde edilen ve çeşitli proteazları, bu arada **kalikreinleri, inhibe eden bir proteindir.** Miktarı ünite ile belirtilir. Bir ünitesi (kalidinojenaz inaktivatör ünitesi) yaklaşık 500 mg tripsini inaktive eder ve saf maddenin 140 ng'nın etkinliğini temsil eder. İnjeksiyonluk müstahzar halinde çıkarılmış olup akut pankreatit ve karsinoid sendrom gibi **aşırı kalikrein salgılanmasının eşlik ettiği hastalıkların tedavisi**nde ve **hiperfibrinolize bağlı kanamayı durdurmak** için kullanılır. Akut pankreatitte 500.000 Ü dozunda yavaş (100.000 Ü/dak hızında) i.v. injeksiyon yapılır ve sonra 4 saatte bir i.v. infüzyonla 200.000 Ü dozunda idame tedavisine geçilir. Diğer indikasyonlarda daha küçük dozda kullanılır. Hiperfibrinoliz durumlarındaki kullanılışına 47. Konuda değinilmiştir. **Deneysel endotoksin şoku**nu hafiflettiği ve sıçan pençesinde **karragenin injeksiyonuna bağlı ödemi** azalttığı bulunmuştur. Bulantı, kusma, diyare, kan basıncında değişkenlik ve kas ağrısı gibi yan tesirlere neden olur. Nadiren akut sistemik anafilaksi ve dissemine intravasküler koagülasyona neden olabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Antagonistleri:

– Bak. 38. Konunun sonu.

a. Aprotinin müstahzarları

– Bak. 46. Konunun sonu..

89. Konu

EİKOZANOİDLER (ARAŞİDONİK ASİD METABOLİTLERİ) VE DİĞER OTAKOİDLER

R. Kazım Türker, Mehmet Melli ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • I. Siklooksijenaz Ürünleri: Prostaglandinler, Prostaglandin İ'ler ve Tromboksanlar • Biyosentez • Salıverilme ve Metabolizma (İnaktivasyon) • Farmakolojik ve Fizyolojik Etkileri • Fizyolojik ve Patolojik Olaylardaki Rolleri • İlaç Olarak Kullanılan Prostaglandinler • II. Lökotrienler ve Diğer Lipoksijenaz Ürünleri • III. Eikozanoid Sentezini ve Reseptörlerini Bloke Eden İlaçlar • A. Sentez İnhibitörleri • B. Reseptör Blokörleri • IV. Araşidonik Asid Epoksijenaz Ürünleri • V. Araşidonik Asidden Oluşan Diğer Ürünler • VI. Nitrik Oksid • VII. Diğer Otakoidler • Endotel kaynaklı hipepolarizan faktörler (endothelium-derived hyperpolarizing factors) • Trombosit aktive-edici faktör (PAF, platelet - activating factor) •

Eikozanoidler yirmi karbon atomlu yağ asidlerinden türeyen ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir. Eikozanoid adı Yunanca yirmi anlamına gelen "eicosa"dan gelir. Yirmi karbonlu yağ asidi iskeleti üzerinde varolan yapı değişikliklerine göre, direkt biyolojik etkinliği olan primer eikozanoidler değişik alt-gruplarda toplanırlar. Bu alt-gruplardaki maddeler dokularda araşidonik asid ve diğer prekürsör yağ asidleri üzerine belirli enzimlerin etkimesi sonucu oluşurlar. Bu enzimler **siklooksijenaz, lipoksijenazlar ve sitokrom P 450 monooksijenaz enzimleri**dir.

Eikozanoidler, prekürsör yağ asidlerinden oluşmalarında rol oynayan enzim türüne göre **siklooksijenaz ürünleri, lipoksijenaz ürünleri ve 450 monoksijenaz ürünleri** şeklinde **üç ana gruba ayrılırlar**. Bu grupların fizyolojik ve patolojik olaylara katkıları ve çeşitli sistem ve organlara etkileri bakımından aralarında belirgin farklar vardır. Sonuncu grup halen az incelenmiştir; katkı ve etki çeşitlerinin fazla olmadığı görülmektedir.

I. Siklooksijenaz Ürünleri

Prostaglandinler, Prostaglandin İ'ler ve Tromboksanlar

Prostanoidler diye de adlandırılan siklooksijenaz ürünü eikozanoidler, prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. **Siklooksijenaz enzimleri** (COX-1 ve COX-2) araşidonik asidin, adı geçen prostanoidlerin prekürsörleri olan prostaglandin G ve H'ye dönüşümünü katalize eder. Bu enzimlerin diğer adı **prostaglandin G/H sentaz**dır.

Prostaglandinler (PG'ler), karbon zincirinin ortasında bir **siklopentan halkası** bulunan eikozanoidlerdir. Halka üzerinde ve ona bağlı iki yan zincir üzerinde keto (okso) ve/veya hidroksil grubu içerirler; ayrıca alifatik zincir üzerinde bir, iki veya üç çift-bağ bulunur. Hepsinde bulunan ortak bir çift-bağ C-13 ve C-14 arasındaki trans çift-bağıdır.

Siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre (Şekil 89.1), E,F,D,A,B ve C diye gruplara ayrılırlar. Prostaglandin E'ler, F'ler ve D'ler doğrudan doğruya siklik endoperoksid ara ürünlerinden oluşurlar ve bunlara **primer (veya stabil) prostaglandinler** adı verilir. Primer prostaglandinlerin çeşitli hücre tiplerinde yaygın şekilde dağılmış ve biyolojik yönden önemli olanları, E ve F grubu prostaglandinlerdir. PGD'ler insanda sadece trombositlerde ve mast hücrelerinde bulunmuşlardır; rodentlerde SSS'de de bulunurlar . Prostaglandin A'lar, B'ler ve C'ler E grubu prostaglandinlerden türerler ve biyolojik önemleri yoktur; dokulardan ekstraksiyon sırasında artifekt olarak oluşan sekonder ürünlerdir. Her bir grup içindeki üyeler, alifatik yan zincirler içindeki doymamış bağ sayısını gösteren ve grubu belirleyen harfin alt kısmına konulan 1,2 veya 3 sayıları ile simgelenirler. Halka üzerinde iki hidroksil grubu içeren PGF'lerin α ve β stereoizomerleri vardır. Vücutta sadece α izomerler oluşur, β izomerler oluşmaz. PGE'lerde halka üzerinde bir keto ve bir de hidroksil grubu bulunur.

Prostaglandin İ'ler (PGİ'ler), yapıca prostaglandinlere çok benzerler ve bazı kaynaklarda prostaglandin olarak kabul edilirler. Prostaglandinlerden kimyaca farkı, siklopentan halkasına ilave olarak, C-6 ve C-9 arasında yerleşen oksijen köprüsü nedeniyle ikinci bir halka daha içermeleri yani monosiklik değil **bisiklik** olmalarıdır. Diğer prostaglandinlerin aksine bütün hücrelerde değil, esas olarak damar çeperindeki hücrelerde (endotelde ve az miktarda olmak üzere damar düz kas hücrelerinde) yapılmaları ile de prostaglandinlerden ayrılırlar. Vücuttaki ana prostaglandin İ, **prostasiklin** adı verilen PGI_2 (prostaglandin I_2)'dir; bunun büyük kısmı damar endotel hücrelerinde yapılır.*

* Damar endotel hücreleri diğer bir çok endojen etkin maddeyi sentez eder ve salıverirler; bunlar arasında nitrik oksid, endotelin-1, trombosit aktive edici faktör (PAF, platelet activating factor) ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi ufak moleküllü maddeler ve fibronektin, heparan sülfat, interlökin-1, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve büyümeyi artırıcı ("growth-promoting") çeşitli faktörler gibi büyük moleküllü maddeler bulunur.

Yukarıda belirtilen E ve F grubu prostaglandinlerden farklı olarak, PGI_2 kanın akciğerlerden geçişi sırasında fazla yıkılmaz; hatta, önemli ölçüde akciğer damar yatağından kana salıverilir. Prostasiklinler, damar içinde trombus oluşmasını engelleyen en önemi etkenlerdir. Stabil olmayan çok kısa etkili birleşiklerdir.

Tromboksanların yapıca prostaglandinlerden farkı, beşli siklopentan halkası yerine, biri oksijen diğerleri karbon olan **altı üyeli bir halka** içermeleridir. Esas olarak trombositler tarafından sentez edilmeleri ile de prostaglandinlerden ayrılırlar. Lökositlerde de sentez edilebilirler. Normalde tromboksan oluşmayan dokularda, patolojik durumlarda tromboksan üretilebilir; örneğin ureterler bağlandığında böbrekte ve antijen-antikor reaksiyonu sonucu akciğer dokusunda tromboksan üretilir. Vücutta oluşan tromboksan A_2 direkt etkisiyle trombositleri aktive ederek onların agregasyonuna ve adezyonuna neden olur; bu bakımdan prostasiklin (PGI_2)'ye zıt etki yapar. Bronş ve damar düz kaslarını büzer ve ayrıca bronşlarda kolinerjik aşırılığı güçlendirir. En güçlü doğal vazokonstriktör ve bronkokonstriktör maddelerden biridir; genel olarak hücre membranını zedeler ve onu, içindekileri sızdırır duruma getirir; lizozom membranını da bozar. Tromboksanlar belirli hücrelerde oluşmaları ve stabil olmamaları bakımından prostasiklinlere benzerler. Tromboksanlar ve prostasiklinler, trombositleri zıt yönde etkileyen ve onların agregasyon ve adezyonunu düzenleyen bir sistem oluştururlar.

Ara Ürünler: Dokularda PG'ler, prostasiklinler ve tromboksanlardan başka onların prekürsörleri olan ve prekürsör yağ asidlerinden oluşan **siklik endoperoksidler** bulunur. Bunlar PGG_2 ve PGH_2 dir. İkinci birinciden oluşur. Siklik endoperoksidler, yapıldıkları yere göre prostaglandinlere, prostaksiklinlere veya tromboksanlara dönüşmek suretiyle etkinlik gösterirler. Bu maddeler de prostasiklinler veya tromboksanlar gibi stabil-olmayan, yarılanma ömürleri çok kısa olan maddelerdir. Bunların prostanoik asid türevi olan stabil analogları sentez edilmiştir (U-44069 ve U-46619 gibi), deneysel incelemelerde bunlar kullanılırlar. Siklik endoperoksidler ve analogları dokularda ve trombositlerde, tromboksanlarla aynı reseptörü etkilerler (TP reseptörleri).

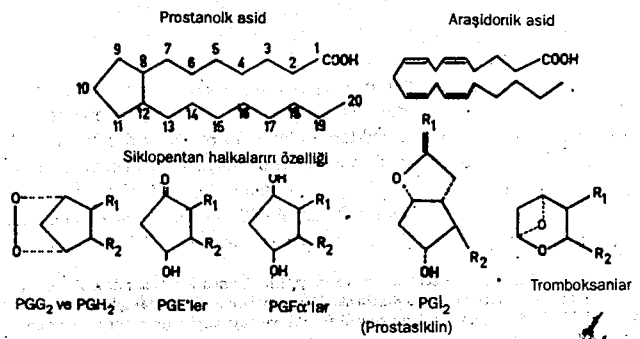
Prostanoidlerin doymamış bağ sayısına göre farklı türleri: Prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar tek doymamış bağlı (**monoenoik**), iki doymamış bağlı (**dienoik**) veya üç doymamış bağlı (trienoik) olurlar. O halde prostasiklinler denilince teorik olarak PGI_1, PGI_2 ve PGI_3 anlaşılır. Tromboksanlar da tromboksan A_1, A_2 ve A_3 (TxA_1, A_2 ve A_3) şeklinde olurlar. Prostaglandin E'ler, F'ler ve D'ler de yukarıdakilere benzer şekilde monoenoik, dienoik veya trienoik şekilde olurlar. Monoenoik, dienoik ve trienoik prostanoidlere sırasıyla **1 serisi, 2 serisi ve 3 serisi** adı da verilir. Prostasiklinlerin sadece 2 ve 3 serileri vardır; 1 serisi bulunmaz.

Vurgulanması gereken bir nokta, hücrelerde siklooksijenaz ürünlerinin prekürsörü olarak en fazla bulunan esansiyel yağ asidinin, **araşidonik asid** ve onun prekürsörü olan linoleik asid olmasıdır. **Araşidonik asidden dienoik prostanoidler oluşur** (örneğin PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGD_2, PGI_2 ve TxA_2). Araşidonik asid içeren lipidler ve fosfolipidler tüm hücrelerin membranında bulundukları halde, insanda yağ dokusunda toplanmış yağda araşidonik asid bulunmaz.

Biyosentez

Belirli yağ asidlerinden prostanoid sentezini yapan enzim sistemi vücutta hücre çeşitlerinin tümünde bulunur; bu nedenle vücutta PGE'ler ve PGF'ler gibi primer prostaglandinlerin sentez edilmediği doku yok gibidir. Oysa, daha önce de belirtildiği gibi, prostasiklinler ve tromboksanlar kısıtlı sayıda hücre türünde sentez edilirler ve o hücrelerden salıverilirler.

Prostaglandinlerin, prostasiklinlerin ve tromboksanların **biyosentezi üç basamaklıdır**: A) Membran fosfolipidlerinden serbest yağ asidlerinin oluşması. B) Serbest yağ asidlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksidlenmesi. C) Siklik endoperoksidlerden yukarıda sayılan 3 prostanoid türünün oluşması. Bu basamaklar aşağıda açıklanmıştır.



Şekil 89.1. Prostanoik asit ve araşidonik asidin yapısı ve bazı siklooksijenaz ürünlerindeki siklopentan ve diğer halkaların yapısal özelliği.

A. Serbest yağ asidlerinin oluşması: Eikozanoidlerin sentezinde kullanılan yağ asidlerinin kaynağı, hücre membranında bulunan fosfolipidlerdir. **Fosfolipidlerden serbest yağ asidlerinin oluşumu başlıca iki yolak üzerinden** olur.

(i) Fosfolipaz A_2 yolağı: Eikozanoid salıverilmesini artıran stimuluslar, kendilerine özgü reseptörleri ve onlarla ilişkili G proteinlerini aktive ederek veya hücre içine Ca^{++} girişini artırarak, genellikle hücre membranında bulunan fosfolipaz A_2 enzimini aktive ederler. Sonuçta fosfolipidlerin (özellikle fosfatidiletanolamin'i ve fosfatidilkolin'in) sn-2 ester bağının hidrolizi ile **deasilasyonu sonucu** yağ asidleri serbest duruma geçerler ve geride **deasil fosfolipid** kalır. Fosfolipaz A_2 , **kalsiyuma bağımlı bir enzimdir.**

Fosfolipaz A_2 yolağı eikozanoid sentezinde tüm hücre çeşitlerinde aktive edilen yolaktır; fakat hücre çeşitlerinin eikozanoid biyosentezine elverişli fosfolipid havuzunun kapasitesi değişiklik gösterir. Fosfolipidlerden araşidonik asid ve diğer yağ asidlerinin oluşumu, eikozanoid biyosentezinde **hız kısıtlayan basamağı oluşturur.** Araşidonik asid ve benzeri yağ asidlerinin vücut sıvılarındaki konsantrasyonu, bazal durumda sıfırdır. Bu maddeler oluşur oluşmaz, sentezin ileri basamaklarına girerek kaybolurlar. Fosfolipaz A_2 etkinliği hücrelerin membranından başka, arı ve yılan venomunda da bulunmuştur.

Fosfolipaz A_2'nin **en az iki izoformu** vardır. Bunlardan, **salgılanan ("secretory") izoformu ($sPLA_2$)** ekstraselüler ortamda sitoplazma membranı fosfolipidlerinden araşidonik asidi koparabilir. İntraselüler eikozanoid üretimini sağlayan **sitosolik PLA_2 ($cPLA_2$)** izoformu ise hücrelerin Ca^{2+} ile aktivasyonu sırasında perinükleer membrana transfer edilir (translokasyon); bu membrandaki fosfolipidlerden araşidonik asidi koparır. $cPLA_2$ 100-110 kDa molekül ağırlığında bir proteindir. Fosforile edilmesi katalitik etkinliğini artırır.

ii) Fosfolipaz C yolağı: Bu prostaglandin sentez yolağı hücre membranında oldukça yaygın bir sinyal transdüksiyon sistemi çeşidini oluşturan **fosfoinositid (fosfatidilinositol) hidrolizi sistemi** (bak. s. 2343-44) ile kenetlenmiştir. Fosfolipaz C, fosfolipidin fosfodiester bağını kırar; böylece meydana gelen 1,2-diasil gliserol (DAG, digliserid)'den **digliserid lipaz** enzimi tarafından araşidonik asid veya benzeri prekürsör yağ asidi koparılır; sonunda digliserid, 1-asil gliserol üzerinden lizofosfatidik aside çevrilir. Başka bir olayla digliserid, digliserid kinaz aracılığı ile fosfatidik aside çevrilir. Fosfatidik asid fosfolipaz A_2 tarafından etkilenerek yeniden araşidonik asid oluşturabilir.

Hücre membranında serin proteazlar; fosfolipaz A_2 ve fosfolipaz C enzimlerini aktive ederler. Glukokortikoid hormonlar ve ilaçlar serin proteazları inhibe eden bir inhibitör proteinin (**lipokortin 1,** diğer adıyla **makrokortin**) sentezini artırarak, fosfolipaz A_2 ve fosfolipaz C yolaklarını inhibe ederler. **Ca^{2+}, histamin, bradikinin ve türevleri ve anjiotensin II ve III,** fosfolipazları stimüle ederler. Mepakrin ve bromfenilasetilbromür, fosfolipaz A_2'yi inhibe eder.

Prekürsör yağ asidleri: İnsan, diğer memeliler ve diğer hayvan türlerinde fosfolipidlerden hidroliz sonucu salıverilen ve **eikozanoidlerin prekürsörü olan üç polidoymamış yağ asidi (eikozapolienoik asidler)** vardır:

i) **Araşidonik asid** (20:4n-6)* (kimyasal adıyla 5, 8, 11, 14-eikozatetraenoik asid): Dört doymamış bağ içeren bu madde besinler (özellikle et) içinde dışarıdan alınır veya bitkisel yağlar içinde alınan 18 karbonlu ve iki doymamış bağlı bir yağ asidi olan **linoleik asidden (18:2n-6)*** vücutta desatüre edilme ve zincir uzatılması (elongation) sonucu sentez edilir. Bu sentez sırasında **linoleik asid,** delta-6-desaturasyon sonucu gama-linolenik aside ve o da zincirine iki karbon alıp uzayarak **dihomo-gama-linolenik aside** dönüştürülür. Bu son maddeden, delta-5-desatüraz tarafından araşidonik asid oluşturulur.

(ii) **5, 8, 11, 14, 17-eikozapentaenoik asid (20:5n-3)* (EPA):** Beş doymamış bağ içeren bu madde bitkisel yağlar içinde alınan polidoymamış 18 karbonlu ve üç doymamış bağlı yağ asidi olan **linolenik asid'in (18:3n-3)** (diğer adıyla alfa-linolenik asid) vücutta molekülünün iki yerinden desatüre (delta-6 ve delta-5 desatürasyon) edilmesi ve zincirinin uzatılması suretiyle sentez edilir. Bu şekilde oluşan EPA'nın bir kısmı zincirin uzatılması ve delta-4 desatürasyon sonucu 22 karbonlu ve 6 doymamış bağlı bir yağ asidi olan **dokozaheksaenoik asid'e (22:6n-6)*** dönüştürülür. EPA ve dokozaheksaenoik asid bazı deniz balıklarında nisbeten fazla miktarda bulunur ve onların yenilmesi sonucu vücuda girebilirler.

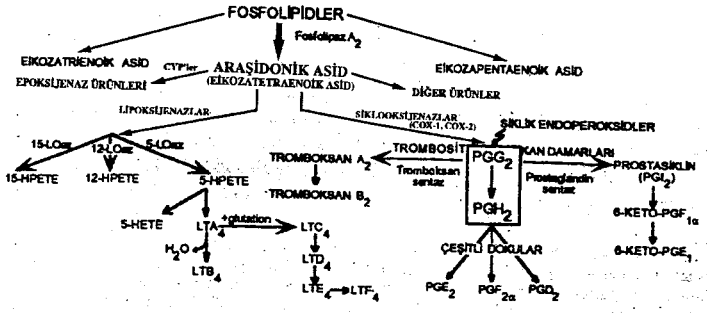
(iii) **8, 11, 14-eikozatrienoik asid (20:3n-6)*:** Bitkisel besinlerde bulunan linoleik asidden vücutta delta-6-de-

* Bu tür kısaltmalarda ilk sayı yağ asidinin toplam karbon sayısını, iki noktadan sonraki sayı toplam çift (doymamış) bağ sayısını gösterir. n'den sonraki sayıya **omega sayısı** da denilir ve yağ asidinin metil ucundan başlayarak yapılan numaralama sistemine göre ilk çift bağın bulunduğu karbonun numarasını gösterir. n yerine ω (omega) harfi de yazılabilir (örneğin 20: 4n-6 yerine 20:4 ω -6 yazılabilir). Omega-3 yağ asidlerinde (n-3) ilk çift bağ 3. ve 4. karbonlar arasında ve omega-6 yağ asidlerinde (n-6) ilk çift bağ 6. ve 7. karbonlar arasında bulunur.

satürasyon olayı ile oluşturulur; bu olayı delta-6-desatüraz (D6D) enzimi katalize eder. Bazı bitkisel yağlarda (zeytin yağı gibi) bulunan **oleik asid (18:1n-9)** zincir uzatılması ve desatürasyon olaylarına maruz kalır, fakat yukarıda belirtilen eikozanoid prekürsörlerine dönüştürülmez.

Prekürsör yağ asidlerinden çeşitli eikozanoidlerin oluşması: Yukarıda belirtilen yağ asidleri, eikozanoidlerin biyosentezi (onlara dönüşümleri) sırasında satürasyon sonucu ikişer çift bağ kaybederler. Bu nedenle yukarıda sayılan **üç prekürsör eikozapolienoik asid türün**den sırasıyla **dienoik, trienoik ve monoenoik** nitelikteki prostaglandinler, prostasiklinler veya tromboksanlar meydana gelir. Hücre membranında araşidonik asidin diğer iki yağ asidine göre çok daha fazla bulunması nedeniyle **vücutta en fazla oluşan prostaglandinler, prostasiklinler veya tromboksanlar dienoik (2 serisi) olanlar**dır. Bir ve üç serileri, normal durumda az oluşurlar. Eskimolar gibi soğuk sularda yaşayan balıklarla beslenen insanlarda balık et yağındaki EPA oranının yüksekliği nedeniyle prostanoidlerin trienoik türevleri vücutta önemli ölçüde oluşabilirler.

B. Siklooksijenazlar (COX'lar) ve serbest yağ asidlerinin siklik endoperoksidlere oksidlenmesi: Bu basamakta araşidonik asid ve diğer yağ asidleri sikooksijenaz (prostaglandin G/H sentaz) enziminin etkisine maruz kalırlar. Böylece, araşidonik asid siklik endoperoksidler olan PGG_2 ve sonra PGH_2'ye dönüştürülür. Sikooksijenaz proteini **hem siklooksijenaz ve hem de peroksidaz etkinliği** gösterir; birinci etkinlik araşidonik asidden PGG_2 oluşmasını, ikinci etkinlik ise PGH_2 oluşmasını katalize eder. 1990'ların başına kadar siklooksijenazın tek tip bir enzim olduğu sanılırdı. Sonra farklı genler tarafından sentez ettirilen iki tipinin, başka bir deyişle **iki izoformu**nun olduğu moleküler biyoloji teknikleri ile kanıtlanmış ve **COX-1 ve COX-2 tipleri** tanımlanmıştır. Sentezi kontrol eden genlerin uzunluğu çok farklı olmasına karşın, iki COX türü de 70 kilodalton molekül ağırlığındadır. Aralarında %59 amino asid ardışım homolojisi vardır. Substrat bağlanma yerlerinin ve katalitik bölgelerinin amino asid konformasyonu birbirine çok benzer. Ancak bu bölgelerdeki bir amino asidin farklı olması, COX-2'de substrat bağlanma yerinin daha geniş ve daha esnek olmasına yol açar. Her iki enzim de hücrelerde membranlara yerleşmiştir. Membranda çeşitli faktörlerin etkisiyle fosfolipidlerden koparılan araşidonik asidi metabolize ederler. COX-1 ile COX-2 arasındaki en önemli fark COX-1'in esas olarak **konstitütif (yapısal)** olması yani üretildiği hücrelerde sürekli sentez edilmesi nedeniyle daima var olmasıdır. COX-2 ise bir çeşit reaktif protein sayılabilir. Şöyle ki üretildiği hücrelerde, ortalıkta sentezini stimüle eden bir uyarı yoksa, sentezi duraklar. Bu nedenle COX-2 **indüklenebilir** bir enzimdir. Başta endotoksin (bakteriyel lipopolisakarid), interlökin-1α ve interlökin-6, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) olmak üzere inflamasyon yapan etkenler, çeşitli büyüme faktörleri (PDGF ve EGF gibi), PAF, endotelin, koryonik gonadotropin, serotonin ve ayrıca mekanik bir uyarı olan sürtünme stresi tarafından indüklenir. COX-2 genin düzenleyici bölgesinde bu faktörlere özgül bağlanma yerleri veya özel deyimiyle "cevap elementleri" bulunur. Bütün bu faktörler genin, transkripsiyonu üzerinde artırıcı (körükleyici) etki yaparlar. Prostaglandin ve diğer eikozanoidlerin salıverilmesini artıran faktörler önce transkripsiyonu artırmak suretiyle COX'ların ekspresyonunu artırarak eikozanoid sentezini artırırlar. İltihap dokusunda, iltihap hücrelerindeki COX-2 ekspresyonunun artması nedeniyle bol miktarda prostanoidler oluşur ve sistemik infeksiyon halinde ise bunların plazma düzeyi daha fazla yükselir. Kolorektal kanser ve diğer bazı kanser türlerinde de COX-2'nin indüklendiği ve oluşturduğu prostaglandinlerle hücre apoptozunu engelleyerek kanser hücresi proliferasyonunu teşvik ettiği görülmüştür. Aynı şekilde Alzheimer hastalığında beyindeki plaklarda da COX-2 indüklenmiştir. Pekçok faktör COX-2'yi indüklediği halde, bu enzimin transkripsiyonunu inhibe eden nerdeyse tek faktör vardır; bu da doğal hormon olan kortizol ve glukokortikoid ilaçlardır. Glukokortikoidler COX-1'in transkripsiyonuna dokunmazlar.



Şekil 89.2. Prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar ve lipoksijenaz ürünlerinin biyosentez basamakları. Sadece araşidonik asidden oluşan iki serisi-siklooksijenaz ürünleri ve dört serisi lipoksijenaz ürünleri gösterilmiştir. Eikozatrienoik ve eikozapentaenoik asidden oluşan monoenoik ve trienoik siklooksijenaz ürünleri gösterilmemiştir (açıklamalar için metne bakınız.)

COX-1 mide-barsak kanalının epitel hücrelerinde, damar endotelinde, trombositlerde, böbrek glomerül ve tubulus hücrelerinde ve vezikula seminaliste görece fazla miktarda bulunur. Bu yerlerde koruyucu veya fizyolojik işlev görür; trombositlerdeki COX-1 tromboksan A_2 ve siklik endoperoksidlerin oluşumuna katkıda bulunarak hemostaza yardım eder.

Yakın zamana kadar COX-2'nin patolojik olaylara katkısı olan ve COX-1'in fizyolojik olaylara katkısı olan ya da çok yalın bir görüşle COX-2'nin zararlı veya ilaçla inhibe edilmesi gereken ve COX-1'in ise yararlı, ilaçla genellikle inhibe edilmemesi gereken siklooksijenaz izoformu olduğu ileri sürülürdü. Bu görüş tam olarak doğru değildir. COX-2'nin birçok organın veya yapının fizyolojik fonksiyonuna katkıda bulunduğu, o organlarda konstitütif olarak meydana geldiği ve duruma göre indüklendiği anlaşılmıştır. Şöyle ki: **(i)** Santral sinir sisteminde ve böbrekte başta tubulus ve toplayıcı kanal hücreleri olmak üzere bazı hücrelerde COX-2 bazal (indüklenmemiş) durumda mevcuttur. **Böbrekte** macula densa'da da bulunur ve tuz kısıtlanması durumunda indüklenir (bak. 88. Konu). Tübüler filtrattaki sodyum düzeyine göre renin salgılanmasının düzenlenmesine katkıda bulunduğu ve vazopresine zıt etki gösterdiği sanılmaktadır. **Omurilikte** arka boynuzdaki nöronlarda COX-2 bulunur; periferde inflamasyon veya ağrılı uyarılar omurilikteki COX-2'yi indükler. COX-2, substantia gelatinosa'da oluşturduğu prostaglandinlerle ağrılı impulsların sinaptik aşırımını fasilite eder. **(ii) Gastrointestinal kanal mukozasında** epitel dışında kalan diğer hücreler COX-2 eksprese ederler (örneğin makrofajlar, nötrofiller, myofibroblastlar ve endotel hücreleri gibi). Bu hücrelerdeki COX-2'nin, mukozada egemen COX türü olan COX-1 gibi, "fizyolojik"prostaglandin üretimine ve sitoprotektif etkiye katkısı vardır. COX-2 etkinliğinin, mide mukozasında Helicobacter pylori gastritinde ve özellikle ileum ile kolon mukozasında ülseratif kolit ve inflamatuvar kolon hastalıkları sırasında arttığı bulunmuştur. Mide ülseri nedbeleşirken, nedbeleşme sağlanmasında katkısı büyük olan ülser kenarındaki prolifere olan hücrelerde COX-2 ekspresyonu artar. COX-2'nin inhibisyonu deney hayvanlarında ülserin kapanmasını geciktirir. Deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan kimyasal kolit modelinde, soğuga bağlı mide ülserinde ve iskemi-reperfüzyona bağlı mide hasarında COX-2 inhibisyonunun lezyonları daha kötüleştirdiği bulunmuştur. **(iii) Overde** gonadotropinlerin siklik etkileri ile ovülasyon yapmalarına over dokusunda COX-2 indüksiyonu eşlik eder. Benzer bir şekilde gebelerde gebeliğin sonuna doğru **uterus kasında** COX-2 indüklenir ve bunun doğum eyleminin başlamasında önemi vardır. **(iv)** COX-2 **damar çeperinde** antiaterojenik ve antitrombotik etkili bir prostaglandin türü olan prostasiklin'in oluşumunu destekler. **(v) Vas deferens'te** esas olarak konstitütif COX-2 bulunur, bunun ejakülasyon olayına katkısı bulunabilir. Az sayıda da olsa bazı etkenlerin konstitütif COX-1'i de indükledikleri bulunmuştur.

COX-1 ve COX-2 moleküllerinde, aspirin ve benzeri COX inhibitörü non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların bağlandığı **inhibitör bağlanma yerleri**nin genişliği ve konfigürasyonu farklıdır. COX-2'de bağlanma kanalı bir cep içerir ve daha geniştir. İnhibitörler COX-1'i hemen ve aspirin hariç diğerleri reversibl olarak inhibe ederler. COX-2'ye inhibitör bağlanması yaklaşık 15 dakika içinde oluşur ve bu sürenin sonunda bağlanma irreversibl hale gelir. Aspirin dahil halen kullanılan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların çoğu, COX-1'e COX-2'den fazla afinite gösterir, başka bir deyişle COX-1 için $İC_{50}$ değerleri COX-2 için olan değerden daha düşüktür. Selektif COX-2 inhibitörlerine diğer inhibitör ilaçlarla birlikte 66. Konuda değinilmiştir.

Gerek PGG_2 ve gerekse PGH_2 stabil-olmayan maddelerdir. Bu maddelerin oluşumu sırasında **serbest (reaktif) oksijen radikalleri oluşur. Serbest oksijen radikalleri** hücrelere hasar verici maddelerdir (bak. 53. Konu); bunların iltihap oluşmasına katkıları vardır. **PGG_2** ve **serbest oksijen radikalleri** prostasiklin sentaz enzimini inhibe ederler ve prostasiklin oluşumunu azaltırlar.

C. Siklik endoperoksidlerden 3 prostanoid türünün oluşumu: Biyosentezin siklik endoperoksidlerden sonraki basamakları prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar için farklıdır. Şöyle ki:

1) Hücrelerde oldukça yaygın olarak bulunan **endoperoksid E-izomeraz** enzimi PGH_2'den PGE_2 oluşturur. **PGH_2, endoperoksid redüktaz** enzimi tarafından $PGF_{2\alpha}$'a ya indirgenir.

İnsanda sadece mast hücrelerinde ve trombositlerde bulunduğu gösterilen **endoperoksid D-izomeraz** enzimi bu hücrelerde PGH_2'den PGD_2 oluşturur; PGD_2, PGJ_2 diye adlandırılan aktif bir metabolite dönüştürülür. PGJ_2'nin diğer bir prekürsörü 15-deoksi-Δ^{12-14}-PGJ_2'dir. Antiinflamatuvar etkili olan bu üç ürüne **siklopentenon prostaglandinler** denilir.

Karaciğerde ve diğer bazı dokularda varlığı gösterilen **9-hidroksiprostaglandin dehidrojenaz enzimi,** PGF'leri PGE'lere dönüştürebilir. PGE'ler **9-ketoredüktaz** enziminin aracılığı ile PGF'lere indirgenebilirler. Bu dönüşümlerin biyolojik önemi vardır; çünkü PGE'ler ve PGF'ler bazı sistemleri zıt yönde etkilerler. Dolaşımda PGD_2'nin $PGF_2\alpha$'ya dönüştüğü de saptanmıştır.

2) Esas olarak damar ve kapiler endotelinde yerleşmiş bulunan **prostasiklin sentaz** enzimi PGH_2'yi sta-

bil-olmayan prostasiklin'e (PGI_2'ye) çevirir. PGI_2 enzimatik-olmayan hidrolizle hızlı bir şekilde **6-keto-$PGF_{1\alpha}$**'ya dönüştürülür. Bu, PGI_2'ye göre daha stabil olan ve onun etkilerini zayıf olarak gösteren veya bazı etkilerini hiç göstermeyen bir metabolittir. Böbrek, karaciğer ve bazı dokularda bulunan 9-hidroksiprostaglandin dehidrojenaz enzimi 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ yı diğer bir stabil prostasiklin metaboliti olan **6-keto-PGE_1**'e çevirir. Bu sonuncu metabolitin kardiyovasküler ve antitrombositik etkileri insanda PGI_2 ninkilere göre oldukça zayıftır. Aspirin ve benzeri ilaçlarla trombositlerde siklik endoperoksidlerden tromboksan sentezi inhibe edilirse, bu hücrelerde biriken endoperoksidler damar endotel hücrelerine transfer edilirler ve sonuçta endotelde prostasiklin sentezi artırılır. Çeşitli maddeler endotel hücrelerinde prostasiklin üretimini artırırlar; bunlara örnek olarak kalsiyum antagonistleri, kaptopril, dipiridamol, furosemid ve tiazidler gibi diüretikler, nitrogliserin ve diğer nitratlar, hidralazin, propranolol, streptokinaz ve trombin sayılabilir.

3) Trombositlerde bulunan **tromboksan** sentaz enzimi PGH_2'yi tromboksan A_2'ye (TxA_2'ye) dönüştürür. Tromboksan A_2'nin, yarılanma ömrü sulu ortamda 32 san kadardır; enzimatik-olmayan bir kopma reaksiyonu ile 11-hidroksi asid türevi olan **HHT'ye** ve **malondialdehide (MDA'ya)** dönüşür.

Yukarıda siklik endoperoksidlerden 2 serisi prostaglandinlerin, prostasiklin'in ve tromboksanın oluşumuna değinilmiştir. Daha önce sözü edilen eikozatrienoik asidden bu eikozanoidlerin 1 serisi türevleri ve eikozapentaenoik asidden 3 serisi türevleri aynen yukarıda belirtildiği şekilde oluşurlar.

Ayrıca, araşidonik asidden esrarın aktif maddesi THC'ye benzer etki yapan **endokanabinoidler** (anandamid ve benzerleri gibi) sentez edilir (bak. 65. Konu).

Salıverilme ve Metabolizma (İnaktivasyon)

Prostaglandinler sentez edildikleri dokularda depolanmaksızın salıverilirler. Herhangi bir etken tarafından sentezin artırılması, salıverilmenin artmasına neden olur. Sentezin inhibisyonu ise salıverilmeyi azaltır. Aspirin, indometasin ve diğer antiinflamatuvar analjezik ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle dokulardan prostaglandin salıverilmesini azaltırlar.

Prostaglandin E ve F'ler sentez edildikleri dokuda bulunan enzimler tarafından veya dolaşan kan içinde akciğerden ya da böbrek korteksinden geçerken, bu organlarda yerleşmiş olan enzimler tarafından süratle inaktive edilirler. Bu prostaglandinlerin inaktivasyonunda en önemli organ akciğerdir; akciğerden ilk geçişleri sırasında %95'e kadar varan bir oranda inaktive edilirler. Bu nedenle dokudan dolaşıma salıverildiklerinde belirgin bir sistemik etki yapmazlar. Onların hormon rolü oynamaları sözkonusu olmaz; sadece oluştukları yerde lokal etki meydana getirebilirler.

PGE ve PGF'ler aşağıdaki biyokimyasal olaylar sonucunda **inaktif tetranor** (16 karbonlu) metabolitlere dönüşürler: (i) **15-hidroksi-PG-dehidrojenaz (PGDH)** tarafından C-15'te oksidlenme. (ii) **Delta-13-PG redüktaz (PGR)** tarafından C-13'teki çift bağın indirgenmesi: Önceki olaya maruz kalan metabolitler bu olay sonucu **15-keto-13, 14-dihidroprostaglandinler**'e dönüştürülürler. (iii) **β-oksidasyon.** (iv) **Omega oksidasyon:** Son iki olay sonucu yan zincirden 4 karbon kopar ve **16 karbonlu (tetranor)** dikarboksilli asid metabolitler oluşur.

PGD_2 daha önce belirtildiği gibi, dehidratasyona uğrayarak aktif bir metabolit olan **PGJ_2'ye dönüşür.**

15-Keto-13,14-dihidroprostaglandinlerin plazmada eliminasyon yarılanma ömürleri, prostaglandinlerinkinden uzundur. Adıgeçen metabolitlerin plazma düzeyindeki değişmeler izlenerek vücutta prostaglandin oluşumundaki değişmeler izlenebilir. Ancak **metilli prostaglandinler,** PGDH ve PGR'ye dirençli olduklarından barsak çeperi ve karaciğerden geçerken yıkılmazlar ve ağız yolundan kullanılabilirler.

Prostasiklin (PGI_2) akciğerdeki prostaglandin uptake sistemi tarafından alınmaz ve bu organda parçalanmaz; fakat karaciğer ve böbrek gibi yapılardaki hücreler tarafından alınıp aktif veya inaktif metabolitlere dönüştürülür. PGI_2 plazmada enzimatik-olmayan bir olayla hızlı bir şekilde, ana metaboliti olan 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$'ya yıkılır; PGI_2'nin dolaşımdaki yarılanma ömrü bir dolaşım zamanından daha kısadır. 6-keto-$PGF_{1\alpha}$'nın biyolojik etkinliği zayıftır veya yoktur.

Tromboksan A_2'nin metabolik inaktivasyonunun oldukça karmaşık olduğu sanılmaktadır. TxA_2, enzimatik-olmayan hidrolizle **TxB_2 adlı inaktif metabolite** dönüşür ve bu olayın yarılanma ömrü oldukça kısadır. Yakın zamana kadar bu maddenin vücutta TxA_2 oluşumunun iyi bir göstergesi olduğuna inanılırdı. Ancak adıgeçen metabolit kan numunesi damardan alındıktan sonra da (ex vivo) oluşmaya devam ettiği için, bu artifektuel ilave değer, ölçümlerin gerçekten daha fazla olmasına yol açar. Bu nedenle TxB_2 ölçümü tromboksan A2 üretiminin iyi bir göstergesi değildir. TxB_2, karaciğerde **11-dehidro tromboksan B_2'ye** dönüşür ve bu metabolit onun plazmada en fazla bulunan metabolitidir. Adıgeçen metabolitin alınan kan nümunesi içinde oluşması sözkonusu olmadığından plazmadaki düzeyinin ölçümü, TxA_2 üretiminin ve plazma düzeyinin en iyi göstergesidir. TxB_2 kısmen, **2,3-dinor- tromboksan B_2'ye** dönüştürülür ve bu metabolit böbrekten itrah edilir; **idrardaki düzeyinin ölçümü** vücutta TxA_2 biyosentez hızının diğer bir göstergesidir.

FARMAKOLOJİK VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Prostaglandinlerin tümü gözönünde tutulduğunda, çok sayıda ve oldukça değişik etkilere sahip oldukları

görülür. Bazılarının etki spektrumu nispeten dardır; örneğin prostasiklin esas olarak sadece trombositleri, damar düz kaslarını ve böbrekte renin salgılanmasını etkiler. Esas olarak mast hücrelerinden salıverilen prostaglandin D_2 vazodilatasyon ve bronkokonstriksiyon yapar. Öte yandan, prostaglandin E'ler ve $PGF_{2\alpha}$ nisbeten geniş bir etki spektrumuna sahiptirler. Belirli bir yapıda bir prostaglandin türü, diğerine göre zıt tesir yapabilir. Genel kural olarak, diğer bazı otakoidler gibi prostaglandinlerin çoğu, damar düz kaslarını gevşetirler, diğer yapıların düz kaslarını (barsak ve uterus gibi) ise kasarlar.

Kardiyovasküler sistem: PGE'ler ve prostasiklin **güçlü vazodilatör** etkinlik gösterirler; etki güçleri plazma kininlerininkine yakın derecededir. Prostasiklinler bütün damar yataklarında vazodilatasyon yaparlar ve kan basıncını düşürürler. PGE_1 burun mukozasında vazokonstriksiyon yapar; fakat bu maddenin memelilerde damarlarda oluştuğu kanıtlanmamıştır. PGE_2 akciğerden geçerken önemli derecede inaktive edildiğinden, i.v. yoldan verildiğinde hipotansif etki gücü prostasiklininkine göre 4-8 kez daha düşüktür. İntraarteriyel olarak verildiklerinde, bu iki maddenin vazodilatör etki gücü birbirine yakındır. Prostasiklin (PGI_2) vazodilatör etkisi bakımından 6-keto- PGE_1 metabolitinden daha güçlüdür; ancak 6-keto PGE_1'in yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle prostasiklin'in yaptığı in vivo vazodilatasyondan kısmen sorumludur.

PGE_2 ve prostasiklinlerin vazodilatör etkileri, esas olarak **arteriyolleri ve prekapiler sfinkterleri** genişletmelerine bağlıdır. Kapilerler ve venülleri de genişletirler. Endotel hücre kültürleri üzerinde yapılan deneyler, mikrovasküler endotelin, araşidonik asidi PGI_2'den ziyade PGE_2'ye dönüştürdüğünü göstermiştir. PGE_2 ve PGI_2 arter şeritlerini gevşettikleri halde, insan ve sıçanda ven şeritleri üzerinde etkisizdirler. Prostasiklin bazı arter şeritlerinde (köpek femoral arteri gibi) bifazik etki yapar ve yüksek konsantrasyonda kasılmaya neden olur. Prostasiklin ve PGE_2 adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe ederek indirekt vazodilatör etkide meydana getirebilirler.

Köpeklerde akciğer damar yatağında prostasiklin güçlü vazodilatasyon yapan tek prostanoid olarak bulunmuştur. İnsanda da aynı özelliğe sahiptir ve pulmoner kan basıncını düşürür. Bu madde kan basıncını etkilemeyen ufak dozlarda i.v. infüze edildiğinde, böbreklerde kan akımını artırır ve su, Na^+, K^+ ve Cl^- itrahını fazlalaştırır. Böbreklerde **renin salıverilmesi**nde rol oynayan fizyolojik faktörün renal prostaglandinlerden ziyade, prostasiklin olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Normal durumda renal prostasiklin etkinliği belirgin değildir ve indometasin verilmesi böbrek kan akımını etkilemez; fakat kanama, travma ve şok gibi **stres hallerinde** renal prostasiklin etkinliği artar. Bu durumlarda indometasin verilmesi renal kan akımını belirgin şekilde azaltır. Köpeklerde 8 gün süre ile renal arter içine infüze edilen PGE_2 nin hipertansiyon oluşturduğu gösterilmiştir; bu olay renin anjiotensin sisteminin aktivasyonuna bağlıdır. PGD_2 sistemik dolaşımda (yüksek dozlar hariç) vazodilatasyon yaptığı halde, pulmoner damar yatağında daima vazokonstriksiyon yapar ve pulmoner arter basıncını yükseltir.

$PGF_{2\alpha}$ insanda arteriyel kan basıncını genellikle değiştirmez. Bazen hafif yükseltir; bunun nedeni, venülleri ve venleri büzmesi, böylece venöz dönüşü artırıp kalp debisini artırmasıdır. Arteriyoller üzerindeki etkisi değişkendir; onları genellikle hafif büzer. Bazen arteriyolleri genişletip hipotansiyona neden olabilir. Gebe kadınlara aborsiyon (abortus ?) yapmak için uygulandığı zaman, yan tesir olarak hipertansiyon ve daha seyrek olarak hipotansiyon yapabildiği gözlemlenmiştir.

Tromboksan A_2, bütün damar yataklarında güçlü vazokonstriksiyon yapar. Variant (unstable) angina nöbeti sırasında ve akut myokard infarktusunda koroner sinustan alınan kan örneklerinde TxA_2'nin metaboliti olan TxB_2 düzeyinin ve plazmada 11-dehidro- TxB2 ve idrarda 2,3, -dinor-TxB_2 düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Ancak TxA_2'nin spazm ve iskeminin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu gösterilememiştir. Adı geçen her iki klinik durumun ortak özelliği koronerler içinde trombus oluşumu ve trombosit aktivasyonudur. Bu durumlarda kompansatuvar bir reaksiyon olarak PGI_2 oluşumunun da arttığı görülmüştür. Öte yandan stabil (klasik) angina krizi sırasında TxA_2 ve PGI_2 oluşumunda artma olmaz.

İnsan veya deney hayvanlarına yeterli dozda indometasin verilerek siklooksijenazın inhibe edilmesi, total periferik damar rezistansını yükseltir. Bu durum normal olarak dokularda oluşan vazodilatör prostaglandinlerin oralarda damar rezistansını düşürerek dolaşımın homeostazına katkıda bulunduklarını gösterir. Bu etkiye bağlı olarak indometasin, renin salgılanmasını azaltmasına rağmen insanda kan basıncını hafif yükseltir. Hipertansiyonlu hastalarda da indometasin kan basıncını yükseltir; bu durum özellikle düşük-reninli hipertansiyonlularda görülür. Yüksek reninli hipertansiyonlularda ise indometasin kan basıncını genellikle düşürür.

Siklooksijenaz inhibitörü ilaçların (antiinflamatuvar analjeziklerin) çoğu, hipertansiyonlu hastalar tarafından alınan diüretikler, beta-blokörler ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi antihipertansif ilaçların kan basıncını düşürücü etkilerini kısmen antagonize ederler. Bu durum indometasin, piroksikam, ibuprofen ve naproksen ile gösterilmiştir. Sulindak ve aspirin ile böyle bir etkileşmenin olmadığı görülmüştür. Antiinflamatuvar analjeziklerin antihipertansif ilaç etkisini anta-

gonize etmelerinin mekanizması halen kesin olarak bilinmemektedir. Vazodilatör prostaglandinlerin tonik etkinliğinin ortadan kaldırılmasının, sodyum retansiyonunun ve adrenerjik aşırımın güçlendirilmesinin bu olayda rol oynadığı sanılmaktadır.

İn vivo deneylerde **kalp üzerinde** prostaglandinlerin direkt etkileri yoktur. Vazodilatör prostaglandinler ve prostasiklin, insanda refleks olarak taşikardi ve kalp debisinde artma yaparlar. İzole kalpte PGI_2 ,PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ pozitif kronotrop etki yaparlar. Ayrıca izole kalpte PGI_2 ve $PGF_{2\alpha}$ düşük konsantrasyonlarda antiaritmik etkinlik gösterir. TxA_2 ve lökotrienler ise aritmojenik maddelerdir. Akut anafilaktik şok sırasında kalpte TxA_2 , LTC_4, LTD_4 ve LTE_4 salıverildiği bulunmuştur; bu patolojik durumda aritmi, kardiyak arrest ve myokard infarktusu oluşmasında, adı geçen aritmojenik ve vazokonstriktör eikozanoidler rol oynayabilirler.

PGE_1 ve PGE_2 **kapiler permeabilitesi**ni artırır. İnsanda cilt içine injekte edilmeleri halinde histamin gibi Lewis'in üçlü cevabını oluştururlar. Bradikinin'in aynı yöndeki etkisini potansiyalize ederler. Kapiler permebilite artması, esas olarak postkapiler venüllerin permeabilitesinin artmasına bağlıdır.

Üreme sistemi: Üreme sisteminin çeşitli kısımlarında **bol miktarda prostaglandin oluşur.** İnsanda sperma sıvısı içinde toplam prostaglandin konsantrasyonu, ml'de birkaç yüz µg'dir ve bu değer diğer vücut sıvılarındaki konsantrasyonun yaklaşık 1 milyon katıdır. **Koitus esnasında** sperma içinde vajinaya dökülen prostaglandinler kadının sistemik dolaşımına absorbe edilir. Absorbe edilen prostagandinlerin spermatozoidlerin uterusa ve tuba uterinaya geçmesini ve ovumu döllemesini kolaylaştırdıkları bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Ayrıca **bazı kısır erkeklerde** spermada prostaglandin konsantrasyonunun azaldığı saptanmıştır.

İnsanda intravenöz olarak verilen PGE'ler ve PGF'ler gebelik olsun veya olmasın, uterusta **oksitosik etki** yaparlar; tonusu artırırlar ve ritmik kasılmalara neden olurlar. Ritmik kasılmalar, tonus üzerindeki etkiye göre daha uzun devam eder. Gebelik esnasında verilmeleri **aborsiyona** (abortusa ?) ve gebelik sonunda verilmeleri **doğum eyleminin başlamasına** neden olur (bak 85.Konu).

Doğum eylemi sırasında gebenin kanında ve amniyotik sıvısında prostaglandin düzeyi yükselir. Bunun doğum ağrılarının başlatılmasına ve sürdürülmesine katkısının olduğunu sanılmaktadır. Ancak kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Gebeliğin son iki trimestresi sırasında bir süre aspirin verilmesi doğum eyleminin başlamasını geciktirir ve eyleminin süresini uzatır.

Bazı memeli türlerinde **ovülasyondan önce** plazmada luteinleyici hormon düzeyindeki ani belirgin yükselmenin, bu olaydan önce oluşan $PGF_{2\alpha}$ düzeyindeki artmaya bağlı olduğu ve bu prostaglandinin hipofizden luteinleyici hormon salgılanmasını artırdığı ileri sürülmüştür. Bu etki, muhtemelen gonadotropin salıverici hormonun (GnRH'nin) ön hipofizin gonadotrof hücrelerindeki etkisini fasilite etmek suretiyle meydana getirilir. İndometasin ve aspirin gibi prostaglandin sentez inhibitörleri ovülasyonu inhibe edebilirler.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$'nın üreme sistemi ile ilgili diğer bir endokrin etkisi, döllenme ve nidasyon olmayan durumlarda **corpus luteum'un gerilemesine (luteolizise) neden olmas**ıdır. Bu etki histerektomiden sonra da görülür. İnsanda uterus, Fallop boruları ve overlerde oldukça fazla $PGF_{2\alpha}$ sentez edilir. Dışardan i.v injeksiyon suretiyle yeterli bir süre verilen $PGF_{2\alpha}$ da luteolizis oluşturur ve plazmada projesteron düzeyini azaltır. Bu etkinin, gonadotropik hormonlara karşı corpus luteum hücrelerinin duyarlığının azaltılmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Luteolitik etkili PGF analoğu prostaglandinlerin veteriner hekimliğinde önemi vardır (bak. s. 2837).

Gastrointestinal kanal: PGE_1, PGE_2 ve prostasiklin insana i.v. olarak injekte edildiklerinde mide asid salgısını güçlü bir şekilde **inhibe ederler.** Gerek bazal salgılanmayı ve gerekse çeşitli faktörler tarafından (yemek, vagal stimülasyon, gastrin, histamin, kafein ve insulin gibi) stimüle edilmiş salgılanmayı azaltırlar. Salgı hacmi, asid ve pepsin miktarı gibi üç parametre bakımından da azalma olur. **Mide asid salgısının azaltılmasında,** adı geçen PGE'lerin ve PGI_2'nın aşağıdaki **iki etkisi** rol oynar: (i) paryetal hücrelerde siklik AMP oluşumunu inhibe etmeleri (histamin sAMP oluşumunu artırarak asid salgısını artırır) ve (ii) G hücrelerinden gastrin salıverilmesini suprese etmeleri. İntravenöz yoldan uygulandığında mide asid salgısını azaltma yönünden PGI_2, PGE_2 den birkaç kat daha güçlü etkinlik gösterir; ancak deneysel olarak intraarteriyel verilirse güçlülük sırası tersine döner. **PGE_1 ve PGE_2'nin analogları** (rioprostil, mizoprostol ve enprostil gibi), asid salgısını PGE_1 ve PGE_2'den daha güçlü bir şekilde inhibe ederler. Prostaglandinler mide ve barsakta **mukus salgısı**nı ve **pankreasın dış salgısı**nı artırırlar.

PGE'lerin ve PGI_2 nin ilk olarak midede gözlenen ve sonra diğer dokularda da saptanan diğer bir etkisi **sitoprotektif (hücre-koruyucu)** etkidir. Bu etki hücrenin zedeleyici ve öldürücü etkenlere karşı direncinin artırılmasıdır ve midede asid ve pepsin salıverilmesini inhibe edici (antisekretuvar) etkiden bağımsızdır. Prostaglandinlerin **antiülserojenik tesir**inde her iki etki de rol oynar. Sitoprotektif etki, mide salgısını etkileyemeyecek kadar ufak olan konsantrasyonlarda da gözükür; örneğin mizoprostolun 25 µg dozunda ağızdan verilmesi insanda midede sitoprotektif etki yapar; fakat asid salgısını etkilemez, bunun için mizoprostolun 100-200 µg dolayında verilmesi gerekir. **Sitoprotektif etki aşağıdaki temel etkilere dayanır:** i) mukus salgısının artması, ii) mukozal HCO^-_3 salgısının artması, iii) mukoza bariyerinin negatif elektrik potansiyelinin artırılması sonucu H^+nin geri difüzyonunun (backdiffusion) azaltılması, iv) mukozadan geçen kan akımının arttırılması, v) mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesinin artırılması ve vi) epitel hücrelerinin lizozom membranlarının stabilitesinin pekiştirilmesi. Prostaglandinler, prostasiklin ve bunların analoglarının sitoprotektif etkinliği oldukça yaygın ve kapsamlı bir olaydır; **mide dışında da ortaya çıkar.** Örneğin bu etkinlik sayesinde adıgeçen maddeler dokuları (myokard, pankreas, karaciğer, beyin ve lökositler dahil) iskeminin zedeleyici etkisine karşı da koruyabilirler. Prostasiklin'in stabil analogu iloprost ile bu konuda yoğun çalışmalar yapılmıştır. İskeminin zedeleyici etkisine karşı koruma, direkt sitoprotektif etkiden ziyade, iskemi ve onu izleyen reperfüzyon sırasında dokudan **serbest oksijen radikallerinin, TxA_2 ve lökotrienlerin salıverilmesi**nin prostasiklin ve benzerleri tarafından azaltılmasına bağlıdır.

PGE_2'nin metilli bir analogu olan **mizoprostol** antiülserojenik güçlü etki yapması nedeniyle, analjeziklere karşı mide mukozasını korumak için, Türkiye dahil bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Aspirin ve benzeri ilaçların ülser yapmaları ve gizli veya açık mide kanaması yapmaları, midede koruyucu prostaglandinlerin oluşumunu azaltmalarına bağlı olabilir. Bu ilaçlar ağızdan mizoprostol ile birlikte verilirlerse ülser ve kanama yapıcı etkinlikleri azalır. Metilli PGE_1 analogu olan **rioprostil** peptik ülser tedavisinde kullanılmak üzere Avrupa ülkelerinde pazarlanmıştır. Prostaglandinler ve PGI_2 sitoprotektif etkilerini diğer yerlerde ülser oluşmasına karşı da yaparlar. Şöyle ki, kanserli hastalarda irradiyasyon veya antineoplastik ilaca bağlı ağız ülserleri üzerine, PGE_2 solüsyonu sürülmesi kısa zamanda düzelmeye neden olur. Adı geçen prostaglandin analogları; antiinflamatuvar ilaç alan ve mide-barsak zedelenmesine yaşa bağlı olarak eğilim gösteren **yaşlı hastalar için tavsiye edilirler.**

PGE_1 ve $PGF_{2\alpha}$ (fakat PGI_2 değil), ince barsak mukozasında **su ve sodyum absorpsiyonunu** inhibe ederler, koleradakine nitelik yönünden benzeyen bir şekilde **sulu diyare yaparlar.** Bu prostaglandinlerin ve kolera toksini'nin adenilil siklazı aktive ettikleri ve barsak epitel hücrelerinde sAMP düzeyini yükselttikleri gösterilmiştir. Bu gözlem, kolera toksininin barsakta prostaglandinler aracılığı ile etki yaptığı hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur; fakat daha sonra bunun doğru olmadığı anlaşılmıştır. **Kolera toksini,** stimülatör düzenleyici proteini (G_s'yi) stimüle etmek suretiyle enzimi aktive eder. İnsanda PGE'ler ve PGF'ler **barsakların tonus ve motilitesini** artırırlar. Bu etkileri direkt niteliktedir ve atropin ile önemli derecede azaltılmaz. Sonuçta barsak transit süresini kısaltırlar ve **karın krampı** yapabilirler. PGI_2 ve TxA_2'nin barsaklardaki kasıcı etkisi zayıftır. **Lökotrienlerin** ise güçlü kasıcı etkisi vardır.

Bronşlar: Akciğerlerde damar yatağında oluşan esas prostanoid prostasiklin, bronşlarda oluşan ise prostaglandinlerdir. **PGE_1 ve PGE_2** bronş düz kaslarını gevşetirler ve **bronkodilatasyon** yaparlar. **$PGF_{2\alpha}$** ise **bronkokonstriksiyon** yapar; bu etkisi insanda aborsiyon yapmak için i.v. olarak verildiğinde de belirgin şekilde ortaya çıkabilir. PGE'ler ve $PGF_{2\alpha}$ insan akciğerlerinde bulunduklarından, **bronşiyal astma** nöbetlerinin oluşmasında **$PGE/PGF_{2\alpha}$ oranı**nın rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bazı astmalılarda aspirin ve indometasin gibi siklooksijenaz inhibitörleri, bronkospazma neden olurlar, bu durumun adı geçen ilaçlar tarafından bronkodilatör etkili PGE'lerin sentezinin azaltılmasına bağlı olduğu ileri sürülmüşse de bu geçerli değildir. Olayın açıklaması şu şekilde yapılır: i) Siklooksijenaz inhibitörü olan sözkonusu ilaçlar lipoksijenazları inhibe etmezler; böylece siklooksijenaz sistemi tarafından siklik endoperoksidlere çevrilemeyen araşidonik asid, **lipoksijenaz yolağına kaydırılır** ve lipoksijenaz ürünlerinin, bu arada lökotrienlerin, oluşumu artar. Bunlar güçlü bronkokonstriktör maddelerdir. (Bu hipotez çok Kabul edilen bir hipotez değil. NSAİİ'lerden sonra sisteinil LT'lerin düzeyi artıyor, fakat bunun mekanizması açık değil. "Redirection" hipotezi pek Kabul gören bir hipotez değil). Ayrıca lökotrienler, prostaglandinlerin aksine mast hücrelerini stimüle ederler. ii) PGE'ler **mast hücrelerinden** histamin ve diğer bronkokonstriktör **otakoidlerin salıverilmesi**ni inhibe ederler. Siklooksijenaz'ın inhibisyonundan sonra bu inhibisyon ortadan kalkar ve daha fazla histamin, lökotrien ve diğer otakoidler salgılanır. Aspirin ve benzeri ilaçlar, birinci mekanizma ile bronş mukozasında **lipoksijenaz ürünlerinin oluşumunu hızlandırarak** mukus salgısını artırırlar.

Kanın şekilli elemanları ve trombozun kontrolu: PGE_1 ve PGD_2 **trombositlerin agregasyonu**nu güçlü bir şekilde inhibe ederler. Damarların lümene bakan yüzündeki endotel hücrelerindeki siklik endoperoksidlerden oluşan **prostasiklin** de aynı etkiyi gösterir ve trombositlerin gerek damar endoteline yapışmalarını **(adezyonu)** ve gerekse birbirlerine yapışmalarını **(agregasyonu) önler.** Bu duruma göre, damar endotel hücreleri trombus oluşumunu engelleyen prostasiklin nedeniyle lokal bir savunma mekanizması ile donatılmışlardır. Bu mekanizma endotelden salıverilen **nitrik oksid ile pekiştirilir.** $PGF_{2\alpha}$ fizyolojik konsantrasyonlarda agregasyonu etkilemez, yüksek konsantrasyonda TxA_2'yi antagonize eder.

Prostasiklin trombosit agregasyonunu önleyen maddelerin en güçlüsüdür; PGE_1 ve PGE_2 bu yönden 2-40 kez daha az güçlüdür. Prostasiklinin, vazodilatör olarak az etkin bir metaboliti olan 6-keto-PGE_1 insanda bu bakımdan prostasiklinden ancak 10 kez daha zayıf etkilidir. Prostasiklin'in **agregasyon (trombosit-trombosit etkileşmesi) üzerindeki inhibitör etkinliği,** adezyon (trombosit-damar çeperi veya kolajen etkileşmesi) üzerindekinden daha güçlüdür. Prostasiklin ikinci olayı etkilemeyen konsantrasyonlarda birinciyi inhibe edebilir. Prostasiklin trombositlerin agregabilitesini azalttıktan başka yeni oluşmuş trombosit agregatlarını dağıtır, bu nedenle i.v. injeksiyonundan sonra kandaki trombosit agregatları kaybolur. Kanama testinde kanama süresini uzatır. İçinden kan geçen plastik boruların çeperinde oluşan beyaz trombusları dağıtabilir. Prostasiklin, PGE_1 ve PGD_2'nin trombositlerin agregabilitesini azaltmaları, bu hücrelerin sitoplazma membranı üzerinde kendilerine özgü reseptörleri aktive ederek onların **adenilil siklaz-cAMP sistemlerini stimüle etmeleri**ne bağlıdır. Fosfodiesteraz inhibitörü dipiridamol ve teofilin bu maddelerin antitrombotik etkinliğini artırırlar.

Prostasiklin'in **antitrombotik etkinliğine** katkıda bulunan diğer bir etkisi **fibrinolitik** etkisidir. Bu etkiyi in vivo olarak oluşturur, in vitro oluşturmaz. Vücutta prostasiklinden oluşan 6-keto-PGE_1 metabolitine bağlı bir etkidir. Prostasiklin veya iloprost'un i.v. injeksiyonu,doku plazminojen aktivatörünün plazma düzeyini yükseltir; ancak bunların fibrinolitik etkinliği orta derecededir ve streptokinazınki kadar yüksek değildir.

Laboratuvar hayvanlarında koroner arteri bağlayarak yapılan geçici myokard iskemisinden sonra koroner akımın yeniden başlatılması (reperfüzyon) tehlikeli aritmilere neden olur. Bu olayın klinik önemi vardır (bak. 45. Konu). **Reperfüsyon aritmileri**nin oluşmasında iskemik bırakılmış dokuda superoksid anyonu ve diğer serbest oksijen radikallerinin, aşırı miktarda oluşması kısmen rol oynar. Bu maddeleri iskemi sırasında iskemik bölgede toplanan polimorfonükleer lökositler üretirler. PGI_2, iloprost ve PGE_1 bu lökositlerde sAMP düzeyini yükselterek serbest oksijen radikali üretimini azaltırlar ve **iskemi ve reperfüzyona bağlı zedelenmeyi ve aritmileri önleyebilirler.**

Siklik endoperoksidler, PGE_2 ve tromboksan A_2 ise trombosit agregasyonunun güçlü bir şekilde stimüle ederler. Trombositlerin çeşitli etkenler tarafından aktive edilmesi ve parçalanması tromboksan A_2 salıverilmesine neden olur. Böylece trombus oluşumu kolaylaşır. TxA_2'nin trombotik etkisi, trombositlerde **kalsiyum iyonunu mobilize ederek** adenilil siklazı dolaylı bir şekilde inhibe etmesine bağlıdır. TxA_2, trombositlerin bazal siklik AMP düzeyini azaltmaz; fakat prostasiklin ve benzeri maddeler tarafından stimüle edilen hücrelerde artmış **siklik AMP düzeyini düşürür.** Trombositlerin agregasyonu sırasında TxA_2 salıverilmesine eşlik eden iki olay, ADP salıverilmesi ve PAF salıverilmesidir. PGE_2, esas olarak TxA_2'nin ve siklik endoperoksidlerin agregant etkisini potansiyalize ederek etki yapar (proagregant etki).

Bu bulgulara dayanarak, **trombosit fonksiyonu**nun siklik AMP aracılığı ile etki yapan iki zıt faktör (prostasiklin ve tromboksan A_2) tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür. Tromboz oluşumunun kontrol altında tutulmasında **prostasiklin/tromboksan A_2 oranı** önemli rol oynar. Aspirin ufak dozda , trombositlerin siklooksijenaz enzimini oldukça selektif bir şekilde inhibe ederek, bu hücrelerde tromboksan A2 oluşumunu azaltır ve tromboz oluşumuna engel olur. Bunun için üç günde bir 200 mg aspirin verilmesinin bile yeterli olduğu bildirilmiştir. Aspirin ve benzer ilaçlar myokard infarktusu geçirmiş hastalarda, bu tesirleri nedeniyle tromboza bağlı komplikasyonları ve yeniden infarktus oluşunu kısmen önleyebilirler (bak. 45. Konu).

Damar çeperinde prostasiklin sentaz içeren **endotel hücrelerinin zedelenmesinin** ateroskleroz plaklarının oluşmasına yol açtığı sanılmaktadır. Bu plaklarda oluşan lipid hidroperoksidler, prostasiklin sentazı inhibe ederler. Su duruma göre prostasiklin sentezinin bozulması, tromboz yamında uzun vadede **ateroskleroz gelişmesi**ni de kolaylaştırabilir.

PGE_1, **eritrositlerin deforme edilebilme yeteneğ**ini (deformabiliteyi) artırır; PGE_2 ise azaltır. Deformabilitenin azalması eritrositlerin ömrünü azaltabilir. PGE_2 oksijenden fakir kan nümunelerinde eritrositlerin orak şekli almalarını ("sickling") kolaylaştırır. PGE'ler, **T lenfositler**inin proliferasyonunu ve sitokinleri salıvermesini ve **B lenfositler**inin, antikor sentez edebilen plazma hücrelerine dönüşmelerini inhibe ederler. Bu etkilere bağlı olarak **immünosupresif etkinlik** gösterebilirler.

Böbrekler ve idrar oluşumu: Böbreklerde **glomerüllerde ve diğer damarlarda** PGI_2, PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ oluşur; **interstisyel doku, tubuluslar ve toplayıcı kanallarda ise** esas olarak PGE_2 oluşur. Böbrekte hemodinamik düzenlemelerde rol oynayan siklooksijenazın **COX-1,** su ve elektrolit itrahının düzenlenmesinde rol oynayan siklooksijenazın ise esas olarak **COX-2** olduğu saptanmıştır. PGE_2 en fazla distal tubulus ve toplayıcı kanalların epitelinde oluşur ve buralarda su ve elektrolit reabsorpsiyonunu bazolateral membrandaki Na^+, K^+-ATPazı inhibe ederek bozar. Prostasiklin'in bu transport olaylarına etkisi pek yoktur. Böbrekte PGI_2 damardan (glomerülden) zengin olan kortekste medulladakinden daha fazla bulunur. **PGE'ler ise medullada daha fazla bulunurlar. Bazal durumda** renal prostanoid sistemi esas olarak kalikrein-kinin sistemi tarafından düzenlenir; hemoraji ve benzeri **stres durumlarında** ise düzenleme renin-anjiotensin sistemi tarafından yapılır.

Prostaglandinlerin ve prostasiklin'in **böbrekle ilgili başlıca fonksiyonel parametreler üzerindeki etkileri** aşağıda belirtilmiştir.

(i) Renal kan akımı: Daha önce kardivasküler etkiler bölümünde belirtildiği gibi damarların ve bu arada glomerüllerin çeperinde oluşan prostasiklin, böbrek kan akımını artırıcı bir etken olarak çalışır. PGE_2, PGI_2 ve PGD_2 böbrekte güçlü vazodilatör etki yaparlar ve kan akımının, kortikal nefronlardan jukstaglomerüler nefronlara redistribüsyonuna neden olurlar. Ancak fizyolojik koşullarda böbreğin endojen vazodilatör prostanoid sisteminin tonik bir etkinliği olmadığı sanılmaktadır; çünkü prostaglandin ve prostasiklin biyosentezini inhibe eden aspirin-benzeri ilaçlar böbrek kan akımını değiştirmezler ve böbrekle ilgili zararlı etkileri yoktur. Halbuki kanama, şok, travma, assitli (asitli ?) siroz, böbrek iskemisi ve böbrek fonsiyonunun diğer tür bozuklukları bulunan veya düşük sodyum diyeti ya da diüretik tedavisi altındaki hastalarda, dolaşan kanda anjiotensin veya katekolaminler gibi güçlü vazokonstriktör maddelerin düzeyi yükselir; bu durumda renal kan akımını normal düzeyde tutmak ve vazokonstriksiyonu kompanse etmek için renal prostasiklin üretimi artar. Bu gibi kimselerde **aspirin, indometasin ve benzeri analjezik ilaçların verilmesi** renal prostasiklin üretimini azaltır, böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür; dekompansasyon sonucu **böbrek yetmezliğine yol açabilir.**

(ii) Su reabsorpsiyonu PGE_2 toplayıcı kanal hücreleri üzerinde yerleşmiş bulunan, vazopresine -bağımlı adenilil siklazı inhibe eder. **Vazopresin etkisinin antagonize edilmesi**ne bağlı olarak diüretik etki yapar. Vazopresin böbrekte prostaglandin sentezini ve idrarla itrahını artırır; böylece kendi etkinliğini frenler. **İndometasin** verilerek prostaglandin oluşumunun azaltılması vazopresin etkinliğini artırır, idrar osmolalitesini yükseltir. Bunda indometasin'in, medüller kan akımını azaltarak medulladaki ekstraselüler sıvının "yıkanmasını" (wash-out) azaltması ve böylece medullanın hiperosmolalitesini artırması da rol oynar. Prostaglandinlerin vazopresin ile birlikte **toplayıcı kanalların permeabilitesinin modülasyonu**nda rol oynaması muhtemeldir.

(iii) Renin -anjiotensin sistemi ile etkileşme: Prostasiklin'in böbreklerde **renin salgılanmasını stimüle eden** esas prostanoid olduğu sanılmaktardır. PGE_2'nin böbrek dilimlerinde renin salgılanmasını artırdığı, $PGF_{2\alpha}$'nin ise inhibe ettiği gösterilmiştir. **İndometasin** gibi siklooksijenaz inhibitörü olan ilaçlar renin salgılanmasını inhibe ederler. İnsanda prostasiklin infüzyonu PRE'yi yükseltir. Anjiotensin II ve III'ün adrenal korteksinde aldosteron sentez ve salgılanması üzerindeki stimülan etkilerinin kısmen **prostaglandinler aracılığı** ile olduğu anlaşılmıştır. Siklooksijenaz inhibitörü ilaçlar, anjiotensinler tarafından aldosteron salgılanmasını kısmen inhibe ederler. PGI_2 **böbrekten eritropoietin salgılanmasını** da artırır.

(iv) Na^+ ve Cl^- itrahı: PGE_2, PGI_2, PGD_2 ve daha düşük derecede olmak üzere $PGF_{2\alpha}$ böbrek tubuluslarında Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonunu inhibe ederek **tuz itrahını artırırlar.** PGE_2 özellikle distal tubulus ve toplayıcı kanallarda oluşur. Sentezinin adıgeçen yerlerde lokalize olan **kalikrein-kinin sistemi** tarafından aktive edildiğine ve düzenlendiğine inanılmaktadır. PGE_2 tarafından medulla kan akımının değiştirilmesi **(redistribüsyon)** da tuz reabsorpsiyonunun azaltılmasına katkıda bulunur. Lokal oluşan prostaglandinlerin böbreklerden tuz itrahına katkısı konusundaki yayınlanmış bulgular oldukça çelişkilidir.

Güçlü vazokonstriktör olan **tromboksan A_2 ve endoperoksid analogları** böbrek dolaşımı içine uygulandıklarında renal damar yatağını büzerler, renal kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını, elektrolit ve su itrah hızını azaltırlar. Tromboksan A_2'nin su ve elektolit itrahını azaltması; kan akımını azaltması yanında tubuluslar üzerindeki direkt etkisine de bağlıdır.

Periferik sinir sistemi : PGE'ler, PGD_2 ve daha ufak ölçüde olmak üzere PGI_2 sempatik adrenerjik sinir uçlarından **noradrenalin salıverilmesini,** kullanılan doza göre, genellikle **inhibe ederler.** Adrenerjik sinir stimülasyonu, noradrenalin ile birlikte prostaglandin E'lerin salgılanmasına neden olduğundan, onların adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salgılanmasının **feedback kontrolunda rol oynamaları** muhtemeldir. PGE'lerin, sinir ucundan adrenerjik vezikül içeriğinin parsiyel ekzositozla çıkışı sırasında membranın delinmesi sonucu salıverildiği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. $PGF_{2\alpha}$ ise adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini fasilite eder.

Prostaglandinler, nöroefektör kavşaklarda, kolinerjik sinir uçlarından, **asetilkolin salıverilmesi**ni ise genellikle artırırlar. Otonom gangliyonlar ve adrenal medullası üzerindeki direkt etkileri in vivo incelemelerde belirgin bulunmamıştır.

İnsanda cilt içine **PGE'lerin injeksiyonu ağrıya neden olur.** Bu ağrı bradikininin yaptığı kadar şiddetli değildir; geç başlar ve daha uzun devam eder. Prostaglandinler insanda intraarteriyel bradikinin uygulanmasının oluşturduğu ağrıyı potansiyalize ederler. Aynı şekilde deney hayvanlarında bradikininle oluşturulan "ağrılı" reaksiyonları ve otonomik refleksleri artırırlar. Göze, burun, boğaz ve alt solunum yolları mukozasına prostaglandin solüsyonunun lokal uygulanması **tahrişe neden olur. LTB_4 de,** diğer etkenlerin yaptığı ağrıyı potansiyalize eder.

Myokard iskemisinin lokal kalikrein aktivasyonuna neden olduğu ve böylece oluşan bradikinin tarafından myokardda sentezi artırılan prostaglandinlerin bradikinin ile birlikte anginal ağrının oluşmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.

SSS : Prostaglandinler, diğer dokular gibi, SSS'de de bulunurlar. Beyinde en fazla bulunan tür, PGE_2'dir ve özellikle **hipokampus, eminentia media ve pineal bezde** yoğunlaşmıştır. PGI_2 serebrospinal sıvıda bulunur ve kaynağı damar endotelidir. İnsanda PGE_2'nin metil ester analoglarının i.m. injeksiyonu üşüme, titreme ve sedasyona neden olur; antikonvülsan etki yapar. $PGF_{2\alpha}$ injeksiyonu ise ateş ve başağrısı oluşturur; epilepsili hastalarda grand mal nöbetini tetikleyebilir. Prostasiklin infüzyonu kısa süreli ruhsal depresyona neden olabilir.

Henüz kan-beyin engeli oluşmamış birkaç günlük civcivlere verildiğinde PGE_1 sedatif ve antikonvulsan etkiye, $PGF_{2\alpha}$ opistotonus ve bacaklarda ekstansiyon gibi motor eksitasyon belirtilerine neden olur. Kedilerde beyin ventrikülleri içine prostaglandin E_1 injeksiyonu, uzun süre spontan hareketlerin durmasına ve katatoniye benzer bir durum oluşmasına neden olur; $PGF_{2\alpha}$ ise etkisizdir. Esrarın aktif maddesi tetrahidrokanabinol (THC)'in kataleptik etkisinin oluşmasında beyin prostaglandinlerinin katkısı olduğu ileri sürülmüştür. Striatumdaki prostaglandinlerin dopaminerjik etkinlik üzerinde selektif bir inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir.

Mikroiyontoforezle lokal uygulanan PGE'lerin **beyincikteki Purkinje hücrelerin**de noradrenalinin yaptığı inhibisyonu antagonize ettikleri gösterilmiştir. $PGF_{2\alpha}$ böyle bir etki yapmaz. Sıçanda PGE_2'nin hipotalamusun belirli yerlerine veya üçüncü ventriküle injeksiyonunun **sempatik hiperaktivite** oluşturduğu ve kan basıncını yükselttiği gözlenmiştir.

İndometasin'in beyin prostaglandin düzeyini % 80 oranında düşürmesine rağmen striatumda monoaminlerin turnover'ini etkilemediği görülmüştür. Öte yandan PGE_2'nin beyin GABA düzeyini % 30-50 oranında yükselttiği bulunmuş ve antikonvülsan etkisinin buna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

İnfeksiyon hastalıklarında oluşan **ateşte,** bakterilerin salgıladığı pirojenin belirli sitokinlerin sentez ve salgılanmasını artırdıkları, onlarında hipotalamustaki termoregülatör merkezi PGE_2 oluşumunu artırarak etkilediklerine inanılmaktadır. Aspirin ve benzeri ilaçların prostaglandin sentezini azaltarak ateşi düşürdüğü ileri sürülmüştür(bak. 66. Konu). SSS'de bulunan bir diğer prostaglandin olan PGD_2'nin uykunun mediatörü olduğu konusunda kanıtlar bulunmaktadır.

Endokrin sistem : Üreme ile ilgili endokrin etkilerine yukarıda değinilmiştir, PGE_1 yağ dokusunda **antilipolitik etki** gösterir; adrenalin ve diğer lipolitik hormonların etkilerini antagonize eder.

TSH, tiroid bezinde tiroid hormonlarının sentezi yanında prostaglandin sentezini de artırır. PGE_1 injeksiyonu, tiroid bezinde **TSH'ninkine benzeyen stimülan etki**ye neden olur ve hormon sentezi ile ilgili bazı olayları hızlandırır. Tiroidin medüller karsinomunda PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ salıverilmesi aşırı derecede artar ve bazı belirtilere neden olur. Prostaglandinler, kemikteki kalsiyum mobilizasyonu üzerinde paratiroid hormonunkine benzeyen artırıcı bir etki yaparlar. Bu etkileri doku kültürlerinde de oluşur.

Prostaglandinler **ön hipofiz**den TSH, ACTH, büyüme hormonu, LH ve FSH salgılanmasını artırabilirler; ancak bu etkilerin adıgeçen hormonların salgılanmasında fizyolojik öneminin olup olmadığı belli değildir. **Adrenal korteksi**nde PGE_2, tıpkı ACTH gibi, steroidojenezi hızlandırır; kortizol ve aldosteron salgılanmasını artırır. Hipotalamusta lokal prostaglandinlerin **CRH salgılanması**nda modülatör rolü oynayabilecekleri ileri sürülmüştür. **Somatostatin**'in mide asid salgılanmasını inhibe etmesinde, hiç olmazsa kısmen prostaglandinler aracılık eder; indometasin bu etkiyi kısmen bloke eder. **Overler**de LH-benzeri bir etki ile projesteron salgılanmasını akut olarak artırırlar. $PGF_{2\alpha}$'nın **luteolitik etkisi**ne s. 1508'de değinilmiştir.

Göz : İriste önemli derecede PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ sentez edilir ve aköz hümör içine salıverilir. PGE'lerin ve $PGF_{2\alpha}$'nın ön kameraya injeksiyonu **miyozis** oluşturur. PGE'ler tavşanda, **göziçi basıncı**nı yükseltirler; fakat diğer memelilerde etkisizdirler.

İlginç olarak **açık açılı glokomu** olan hastalarda aköz hümörde PGE_1 düzeyi belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Buna dayanarak, anılan hastalığın etiyolojisinde prostaglandin E_1'in rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Göz içindeki dokuların bazı iltihaplarında da hümörde prostaglandin düzeyi yükselir.

Kemiklere etkisi : Kemik kültürlerinde prostaglandin E'ler paratiroid hormonuna yakın bir derecede etkinlik gösterirler ve **kemik rezorpsiyonunu stimüle ederler;** bu etkiye dokuda sAMP **düzeyinin artması** eşlik eder. Çeşitli solid tümörlerin neden olduğu **hiperkalsemi**ye PGE'lerin aracılık ettiği ileri sürülmüştür. **İndometasin'in ve aspirin**'in bazı olgularda (hepsinde değil) tümöre bağlı hiperkalsemiyi düşürebildiği bulunmuştur.

Antimetastatik etki : Deney hayvanlarında oluşturulan bazı maliny tümör çeşitlerinde prostasiklin'in metastaz oluşmasını engellediği saptanmıştır; bu olayın prostasiklin'in damar içinde trombosit agregasyonunu ve böylece kapiler tıkanmasını önlemesi ile ilgili olduğu belirtilmiştir.

Eikozanoid reseptörleri ve eikozanoidlerin etki mekanizması : Prostaglandinlerin etkileri, hedef hücrelerinin membranlarında bulunan özel prostaglandin reseptörlerinin aktivasyonu sonucu oluşur. 1982'de Kennedy ve diğ., eikozanoid reseptörlerini, çeşitli agonistlerin güçlülük sırasına bakarak **DP, EP, FP, İP** ve **TP reseptörleri** olarak sınıflandırmışlardır; bunların doğal kaynaklı en güçlü agonistleri sırasıyla prostaglandin D_2, prostaglandin E_2, prostaglandin $F_{2\alpha}$, prostasiklin ve tromboksan A_2'dir. TP (tromboksan) reseptörleri, siklik endoperoksidler (PGG_2 ve PGH_2) tarafından da aktive edilir ve bunlara tromboksan/endoperoksid reseptörü adı da verilir. Hepsi de hücre yüzeyinde yerleşmiş **yedi transmembranal segmentli, G-proteini ile kenetli reseptörler**dir; bunları kodlayan cDNA'lar yapılmış ve bunlar klonlanarak reseptörler eksprese edilmiştir. DP ve İP reseptörleri düz kaslarda genellikle gevşetici ve diğer yerlerde (trombositler gibi) inhibitör etki yaparlar; TP, FP ve daha az derecede olmak üzere EP reseptörleri kasıcı veya stimülan etki yaparlar. EP (prostaglandin E) reseptörlerinin EP_1, EP_2, EP_3 ve EP_4 **alt-tipleri** belirlenmiştir ve ilk üçünün selektif agonistleri sırasıyla 17-fenil-omega-trinor-PGE_2, butaprost ve enprostil'dir. Sulproston EP_1 ve EP_3 agonistidir. **EP_1'ler** hücre içi Ca^{2+} düzeyini yükseltirler ve PGE_2'nin düz kas kasıcı etkisine aracılık ederler. **EP_2'ler** ise adenilil siklazı stimüle ederler ve PGE_2'nin düz kas gevşetici etkisine aracılık ederler. EP_3 reseptörler farklı G proteinlerine kenetlenirler ve intraselüler Ca^{2+} düzeyini artırırlar veya adenilil siklazı inhibe ederler; düz kas kasılması, nöromediyatör salıverilmesinin inhibisyonu ve adipositlerde lipolizin inhibisyonu gibi çeşitli etkilere aracılık ederler. **EP_4**'ler adenilil siklazı stimüle ederler, vazodilatasyon ve T lenfosit inhibisyonu yapar. DP, FP ve İP reseptörlerinin selektif agonistleri sırasıyla, BW245C, fluprostenol (ve latanoprost) ve sikaprosttur. **DP reseptörler**in selektif agonisti BW245C'dir. FP, EP_3 ve İP reseptörleri dışında diğerlerinin selektif antagonisti vardır. **TP reseptörler**in selektif agonisti olan stabil tromboksan analogları s. 1517'de gösterilmiştir. Nisbeten fazla sayıda **selektif tromboksan reseptör antagonisti** yapılmıştır (bak. s. 1454).

Damar düz kasları ile ilgili olanlar dışında kalan prostaglandin etkilerinin (endokrin bezler, dış salgı bezleri ve kan hücreleri üzerinde olanlar gibi) hücrelerde **adenilil siklazın aktivasyonuna veya inhibisyonuna** bağlı olduğunu gösteren çok sayıda bulgular vardır.

Lökotrien reseptörlerine ileride s. 1456'da değinilmiştir.

FİZYOLOJİK VE PATOLOJİK OLAYLARDAKİ ROLLERİ

Vucutta bir kısmının her yerde bulunması, hepsinin çoğu yerde güçlü etkinlikler göstermeleri ve salıverilmelerinin pek çok etkene bağlı olarak değiştirilmesi, prostaglandinlerin bazı fizyolojik ve patolojik olayların mediyatörü ya da modülatörü olduklarının ileri sürülmesine neden olmuştur. Tromboksan'ın pıhtı ve tromboz oluşumundaki katkısına daha önce değinilmiştir.

Çeşitli bulgular ve özellikle aspirin, indometasin ve benzerleri gibi **antiinflamatuvar analjezik ilaçların** kısıtlı sayıdaki etkileri dışında, fizyolojik fonksiyonların bozulmasına bağlı belirgin farmakodinamik etki oluşturmamaları, prostaglandinlerin vücutta normal durumda mediyatör olarak fazla bir katkılarının olmadığını telkin eder. Daha önce belirtildiği gibi, birçok olayda mediyatör rolü değil, fakat **modülatör rolü oynamaları** muhtemeldir.

İnflamasyon: Prostaglandinlerin, prostasiklinin ve lökotrienlerin dokuda çeşitli etkenlerden ileri gelen lokal iltihap hallerinde iltihaplı bölgede konsantrasyonlarının yükseldiği bulunmuştur. Bu maddelerin iltihap oluşumuna önemli katkıda bulunmaları muhtemeldir. PGE'ler için bu olasılığı doğrulayan **başlıca bulgular** şunlardır: (i) PGE'ler lokal uygulandıklarında **damar permeabilitesini artırırlar**, kızarıklık, ödem ve ağrı gibi belirtilere neden olurlar, (ii) Akut iltihaplı dokuda **sentezleri artar,** (iii) Lökositlerin doku içine infiltrasyonuna neden olurlar; başka bir deyişle, **lökotaktik etki** yaparlar, (iv) İltihaplı dokuda salıverilen histamin, serotonin ve bradikinin gibi **otakoidlerin etkilerini potansiyalize ederler.**

Prostaglandinlerin inflamasyon olayına katkıları 66. Konuda ayrıntılı olarak belirtilmiştir. **PGE_2,** proinflamatuvar ve hiperaljezik etki yönünden en güçlü prostanoiddir. Lökotrienlerden **LTB_4** bilinen **en güçlü kemotaktik madde**dir. Lökotrienlerin psöriyazis ve inflamatuvar kolon hastalıklarında iltihap oluşmasında rol oynadığına inanılmaktadır. Dört serisi lökotrienler, astmalı hastalarda bronkospazm ve bronş çeperinde iltihap oluşmasında rol oynarlar (bak. 52. Konu). **Eikozapentaenoik asid (EPA)**'dan oluşan **5 serisi lökotrienlerin** proinflamatuvar ve bronkokonstriktör etkileri, araşidonik asidden oluşan 4 serisi lökotrienlerinkine göre çok zayıftır; EPA'dan oluşan TxA_3 de zayıf etkilidir. Ayrıca EPA ve dokozapentaenoik asid, araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından proinflamatuvar prostanoidlere dönüşümünü kompetisyon suretiyle inhibe edebilir. Bu nedenlerle **EPA içeren diyetle beslenme**nin alerjik reaksiyon, psöriyazis, romatoid artrit ve inflamatuvar kolon hastalığının (ülseratif kolit gibi) belirtilerini azaltabileceği ileri sürülmüştür.

Dolaşımın lokal homeostazı ve hipertansiyon: Mikrosirkülasyonun düzenlenmesinde, lokal olarak salıverilen PGE_2'nin önemli katkısı vardır. Prostasiklin ve onun daha az etkin metaboliti olan 6-keto-PGE_1 de, lokal ve sistemik etkileri ile bu olaya katkıda bulunur. Adıgeçen vazodilatör prostanoidlerin organların vasküler rezistansının düzenlenmesine katkıları bazal durumda, içi boş viserler (mide, ince ve kalın barsaklar gibi) hariç, belirgin

değildir. **Hipoperfüzyon ve hipoksi hallerinde** belirgenleşebilir Siklooksijenaz inhibitörü ilaçlar bazal durumda gastrointestinal sistemin kan akımında azalma yaparlar. Köpeklerde digoksin'in splanknik kan akımında yapması beklenen azalma bu ilacın vazodilatör prostaglandin salıvermesi sonucu engellenir. Siklooksijenaz inhibisyonundan sonra verilen digoksin, splanknik kanı akımını azaltır. Böbrek arteri içine uygulanan noradrenalin ve anjiotensin gibi vazokonstriktör maddelerin, bu organda prostaglandin sentezini 10 kez veya daha büyük bir oranda artırabildikleri gösterilmiştir. Sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalinle birlikte salıverilen PGE_2 bu nörotransmiterin hem salıverilmesini hem de vazokonstriktör etkisini tamponlar.

Esansiyel hipertansiyon, patojenezine eikozanoidlerin belirgin bir katkısı yoktur. Ancak dokularda prostaglandin ve PGI_2 sentezini azaltan aspirin ve benzeri antiinflamatuvar ilaçlar hipertansiyonlularda kan basıncını yükseltebilirler.

Diüretikler, beta-blokörler, hidralazin ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaçların antihipertansif etkilerinin oluşmasında prostaglandin ve prostasiklin salıverilmesini artırmalarının kısmen sorumlu olabileceği gösterilmiştir.

Trombos ve ateroskleroz: Damarlar içinde **trombus oluşmasının önlenmesinde** prostasiklin/tromboksan dengesinin önemine yukarıda değinilmiştir. Prostasiklinlerin antitrombotik etkisinin, damar çeperinin normal durumda tutulmasına katkısı vardır. Aterosklerotik damar segmentleri üzerinde yapılan in vitro incelemeler, onların prostasiklin oluşturma kapasitesinin azaldığını göstermiştir. Prostasiklin/tromboksan dengesinin bozulmasının, ateroskleroz gelişmesinde önemli olduğuna inanılmaktadır. Bu durum bu hastalarda uygulanan antitrombotik tedavinin teorik temelini oluşturur. **İskemi sırasında** myokardın kendisinden ve iskemik bölgede toplanan kan şekilli elementlerinden (polimorfonükleer lökositler gibi) TxA_2 salıverilir ve iskemik hücre zedelenmesini artırır. Köpeklerde deneysel myokard infaktusu yapıldığında önceden TxA_2 reseptör blokörü SQ 29548 verilmesi infarktusun boyutlarını ufaltır.

Prostasiklin'in **antiaterosklerotik etkinliğinde**, bu maddenin trombositlerin etkinliğini azaltması sonucu onların intima proliferasyonuna yol açan mitojenleri (PDGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi) salıvermelerini inhibe etmesi ve damar düz kaslarında kolesterol esterlerini metabolize eden enzimlerin etkinliğini artırarak bu hücrelerde ve makrofajlarda kolesterol birikmesini engellemesi rol oynar. Damar çeperinin prostasiklin üretme kapasitesi yaşlanma ve ateroskleroz sonucu veya diabetes mellitus veya hiperkolesterolemi olgularında azalır; azalma damar endotelinde nitrik oksid üretiminde de olur. Bu durumda damarlarda trombus oluşumu ve ateroskleroz gelişmesi hızlanır.

Prostasiklin/tromboksan dengesinin antitrombotik yöne kaydırılmasının ilaçla ve diyetle sağlanmasına çalışılmaktadır. İlaçla erişilmesi öngörülen amaç ya **tromboksan oluşumunun azaltılması veya prostasiklin oluşumunun artırılmasıdır.** İlk yaklaşım, halen aspirin+dipiridamol tedavisi şeklinde uygulanmaktadır (bak. 45.Konu). **Aspirin** (günde 300 mg veya daha ufak dozlarda gibi) kullanıldığında damar endotelindeki prostasiklin sentaza dokunmaksızın trombositlerdeki tromboksan sentazı inhibe eder; yüksek dozlarda her iki enzimi de inhibe eder. Dipiridamol trombositlerdeki fosfodiesterazı inhibe ederek sAMP düzeyinin artırılmasına katkıda bulunur; bu ilacın ayrıca damar çeperinde prostasiklin oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Ancak bu son etkinin terapötik etkinliğe olan katkısı belirlenmemiştir. Prostasiklin oluşumunun artırılması ve ağızdan alınabilen dayanıklı bir prostasiklin analoğunun verilmesine yönelik ilaçla tedavi yaklaşımı halen inceleme ve deneme döneminddedir. Diyetle tedavinin temelini oluşturan gözlem, **Grönland'da yaşayan eskimolarda** ateroskleroz ve tromboza bağlı akut myokard infarktusunun ve ayrıca diabetes mellitus, bronşiyal astma, psöriyazis ve multipl sklerozun insidensinin düşük olması ve bu kimselerde trombosit fonksiyonunun zayıflığıdır. Bu durum eskimoların balıkla beslenmeleri nedeniyle fazla miktarda eikozapentaenoik asid (EPA) ve dokazaheksaenoik asid (DHA) gibi omega-3 polidoymamış yağ asidlerini almalarına bağlanmıştır (günde ortalama 5-11 g EPA ve DHA). O bölgede balıkların et yağının EPA ve DHA'dan zengin olduğu bulunmuştur. EPA'nın antitrombotik etkisi şu şekilde açıklanır: EPA vücutta prostanoid sentez zincirine girdiğinde ondan 3 serisi prostanoidler ve bu arada PGI_3 ve TxA_3 oluşur. PGI_3 vücutta mutad olarak oluşan araşidonik asid kaynaklı PGI2 kadar antitrombotik etkinlik gösterdiği halde **TxA_3, TxA_2'ye göre trombosit fonksiyonunun zayıf bir stimülanı**dır. Böylece EPA'dan zengin diyetle beslenme **prostasiklin/tromboksan dengesi**nin antitrombotik yönde değiştirilmesini sağlar. Ayrıca EPA trombositlerde, TxA_2 üretimini inhibe eder; fakat damarlarda prostasiklin üretimini bozmaz. EPA, damar endotelinde nitrik oksid yapımını da artırır. Hollanda'da 852 orta yaşlı denekte yapılan 20 yıl süreli bir incelemede haftada bir veya iki kez balık yemenin, koroner kalp hastalığından kısmen koruduğu ve günde en az 30 g balık yiyenlerde bu hastalığa bağlı mortalitenin %50'den fazla azaldığı bulunmuştur. Olgu-kontrol yöntemiyle yapılan bazı incelemelerde trombosit membranının EPA içeriği veya yağ dokusunun linoleik asid içeriği ile angina pektoris riski arasında ters orantı bulunduğu gösterilmiştir. Bu incelemelerden birinde (Wood ve diğ., 1987) linoleik asiddeki her % 1'lik ve EPA'daki her % 1'lik bir düşmenin angina pektoris oluşması riskini ortalama 1.2 kez artırdığı kestirilmiştir. EPA'dan zengin balık yağı konsantratının terapötik etkinliğine 4. Baskı, 2. Cilt, 49. Konu s.1311'de değinilmiştir. Myokard infarktusundan iyileşmekte olan 2000'den fazla hastada yapılan bir incelemede (Burr ve diğ., 1989) haftada 300 g (yaklaşık 2.5 g EPA eşdeğeri) balık yemenin mortaliteyi yaklaşık % 30 azalttığı bulunmuştur; ancak non-fatal reinfarksiyon oranında değişme olmamıştır. Balıktan zengin diyetin koruyucu etkisinin olmadığını gösteren daha az sayıdaki incelemeler de vardır. Koroner anjiyoplastiden sonra restenozu önleme bakımından balık yağı süplemantasyonunun önemi tartışmalıdır.

Linoleik ve linolenik asid gibi poli-doymamış esansiyel yağ asidlerinden zengin diyetle beslenme de trombosit agregasyonunu azaltır. Bu yağ asidleri bezir yağı içinde nisbeten fazla bulunur. Karadeniz kıyılarının kırsal alanlarında yetiştirilen keten tohumundan elde edilen bezir yağı, bazı yerlerde yemekte kullanılır.

Böbreğin su ve sodyum itrah fonksiyonunun düzenlenmesi: Böbrek dokusundan **fizyolojik durumda** kalikrein-kinin sisteminin ve **stres hallerinde** renin-anjiotensin sisteminin kontrolu altında **PGE_2 ve prostasiklin salıverilmesi**, böbreğin su ve sodyum klorür itrahında, böbrek kan akımının düzenlenmesinde ve medulla ile korteks arasında uygun şekilde redistribüsyonunda rol oynar. Bu konuya böbrekler üzerindeki etkilerle ilgili olarak daha önce değinilmiştir. Glomerüler filtrasyon hızının nefronun reabsorpsiyon kapasitesine göre ayarlanmasında (tübüloglomerüler feedback olayında), prostasiklinler ve anjiotensin aracılık ederler.

COX-1 inhibisyonu böbrek kan akımını, özellikle stres durumlarında azaltır. COX-2'nin inhibisyonu ise su, sodyum ve potasyum tutulmasına neden olur.

Bazı patolojik uyarılar **böbrekte selektif olarak TxA_2 üretimini artırır;** bu durum üreter tıkanması, renal ven oklüzyonu ve bazı ilaçlara (doksorubisin gibi) veya immün kompleks çökmesine bağlı **böbrek zedelenmesi** sırasında görülür. Sayılan patalojik bozuklukları olan hastalarda, TxA_2 sentez inhibitörleri, böbrekte aşırı derecede oluşan TxA_2'nin vazokonstriktör etkisi altında azalmış olan kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını artırırlar ve proteinüriyi azaltahilirler.

Bartter sendromu (hiperreninemik hiperaldosteronizm): Seyrek görülen bu herediter sendromda, **böbreklerde prostaglandin ve prostasiklin sentezi artmıştır.** Sendromun hiperreninemi ve buna bağlı hiperaldosteronemi, hipokalemik-hipokloremik alkaloz gibi belirtilerinin oluşmasından ve presör etkenlere karşı damarların duyarlığının azalmasından böbreklerde aşırı miktarda prostasiklin ve prostaglandin üretilmesi sorumludur. Bu sendromda belirgin hiperprostaglandinüri vardır; idrarda özellikle PGE_2, 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ (PGI_2'nin ana metaboliti) ve bazen $PGF_{2\alpha}$ düzeyi yükselmiştir. Ayrıca idrarda kalikrein düzeyi ve plazmada bradikinin düzeyi artmıştır.

Hiporeninemik hipoaldosteronizm: İnsanda seyrek görülen bir hastalık olan ve mineralokortikoid hormon yetmezliği belirtileri ile kendini gösteren **hiporeninemik hipoaldosteronizmin** böbreklerde prostasiklin sentezindeki devamlı azalmaya bağlı olduğu sanılmaktadır.

Diabetes mellitus: Diyabetli insan ve sıçanlarda TxA_2 ve PGI_2 oluşumunun bozulduğu ve trombositlerde TxA_2 üretiminin artmasına karşı endotel hücrelerinde PGI_2 üretiminin azaldığı bulunmuştur. Ayrıca trombositlerden salıverilen ve PGI_2 üretimini inhibe eden beta-tromboglobulin'in salıverilmesinin arttığı saptanmıştır. Bu değişikliklerin diyabetin mikrovasküler lezyonlarının oluşmasında, ateroskleroz gelişmesinin hızlanmasında ve hiperkoagülabilitede rol oynadığı ileri sürülmüştür. İlginç olarak insulin verilmesi prostanoid üretimindeki sözü edilen bozukluğu düzeltir.

Dismenore: Menstruel siklusun **luteal** döneminde projesteronun etkisi altında endometriyumda **$PGF_{2\alpha}$ üretiminin arttığı** bulunmuş ve bu maddenin vazokonstriktör ve oksitosik etkileriyle endometriyumun atılmasına yol açarak menstrüel kanamayı sağladığı ileri sürülmüştür. Primer dismenore olgularında menstrüel sıvıda $PGF_{2\alpha}$ düzeyinin fazla yükselmiş olmasına dayanarak bu hastalığın uterus krampı, ağrı, başağrısı ve diyare gibi belirtilerinde, bu prostaglandin türünün üretimindeki artmanın rol oynayabileceği bildirilmiştir. $PGF_{2\alpha}$'nın i.v. injeksiyonu bu hastalığın belirtilerinin çoğunu oluşturabilir. İndometasin, ibuprofen ve mefenamik asid gibi **güçlü siklooksijenaz inhibitörleri** dismenore semptomlarını düzeltirler; bunlara göre daha zayıf bir inhibitör olan aspirinin bu hastalıkta terapötik etkinliği düşük bulunmuştur.

Kansere bağlı hiperkalsemi: Prostaglandinler kemik rezorpsiyonunu ve böylece kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu artırırlar. Renal hücre karsinomu, akciğer ve pankreas kanseri ve uterus serviksinin skuvamöz hücreli veya indiferensiye karsinomları gibi solid tümörlerin yaptığı hirperkalsemide tümör dokusunda aşırı prostaglandin E_2 üretiminin rol oynadığı ileri sürülmüştür. PGE_2'nin ana metabolitinin (11-hidroksi-9,15-diketo-2,3,4,5-tetranorprostan-1,20-dioik asid) idrarla itrahının bu olgularda artması ve indometasin veya aspirinle hiperkalseminin normale döndürülebilmesi bu savı destekler. Ancak hiperkalsemi kemik metastazından ileri geliyorsa bu ilaçlar etkisizdir.

Tümör dokusundan aşırı prostaglandin salgılanmasına bağlı diğer durumlar: Karsinoid tümör, tiroidin me-

düller karsinomu ve pankreasın non-beta adacık tümörü (Verner-Morrison sendromu) gibi durumlarda tümör dokusundan diğer otakoidlerle (kininler, VİP ve serotonin gibi) birlikte prostaglandin salgılanması artar ve diyare ve flushing gibi belirtilere yol açar. Bu belirtilerden prostaglandinler kısmen sorumlu olabilirler.

Sistemik mastositoz ve benzeri durumlar: Sistemik mastositoz, mast hücrelerinin (mastositlerin) vücutta yaygın olarak proliferasyonunun eşlik ettiği bir hastalıktır. Kendini mast hücreleri içindeki otakoidlerin epizodik olarak salıverilmesi sonucu ortaya çıkan hipotansiyon, ciltte kızarma (flushing), taşikardi, karın krampı ve diyare ile belli eder. Bazı kimselerde mast hücresi proliferasyonu olmaksızın normal sayıdaki mast hücrelerinden epizodik salıverilme olur. Hastalığın yukarıda sayılan belirtilerinin oluşmasında histamin yanında ve görünüşe göre ondan da fazla, mast hücrelerinden salıverilen prostaglandin D_2'nin rol oynadığı bulunmuştur. Tedavisi için antihistaminiklerle kombine olarak yüksek dozda aspirin ve diğer antiinflamatuvar analjezik ilaçlar verilir. Ancak sözkonusu hastaların % 5 kadarı aspirin ve benzeri ilaçlara aşırı duyarlıdırlar ve onlarda bu ilaçlar salıverilme krizini provoke ederler. Bu nedenle aspirin ve benzeri ilaçların ilk verilişi ufak dozla başlamak suretiyle ve hekim gözetiminde yapılmalıdır.

Potasyum itrahının artırılması: Plazma potasyum düzeyinin düzenlenmesi esas olarak, bu iyonun hücre içine geçişini düzenleyen insülin ve katekolaminler ve onun böbreklerden atılmasını artıran aldosteron tarafından yapılır. Aldosteron salgılanması ise dolaşan kandaki potasyum düzeyi ve anjiotensin II ile düzenlenir. Normal durumda prostaglandinlerin potasyum dengesinin düzenlenmesine belirgin bir katkıları yoktur; fakat potasyum itrahında rol oynayan organların fonksiyonu azaldığında prostaglandinlerin sözkonusu olaya katkısı belirginleşir. Bu nedenle böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği gibi durumlarda ilaçlarla siklooksijenazın inhibisyonu hiperkalemi yapabilir.

Diğer durumlar: Doğumdan önce 15 saat içinde **ductus arteriosus** kapanır; nadiren bir anomali olarak ductus arteriosus açık kalır. **Açık kalma**, prematürelerde uzun süre devam eder ve dolaşımı tehlikeye sokar. Bunun nedeni bu damar segmentinde prostaglandin E2 etkinliğinin doğumdan sonra da sürdürülmesidir. Bu durumda prostanoid sentezini azaltan indometasin, aspirin ve benzeri prostaglandin sentezi inhibitörü ilaçlarla tedavi damarın kapanmasını sağlar. Bazı ülkelerde bu amaçla i.m. kullanılmaya özgü indometasin müstahzarları çıkarılmıştır (bak. 66. Konu).

Mide mukosazında lokal PGE oluşumunun, kimyasal (asidin yaptığı gibi) ve mekanik travmaya karşı **dokunun korunmasında** rol oynadığı sanılmaktadır. Aspirin ve benzeri ilaçlar lokal prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek onların "sitoprotektif" etkinliğini ortadan kaldırırlar. Bu durum sözkonusu ilaçların özellikle yaşlı hastalarda mukozada ülser ve kanama yapmalarını açıklayabilir.

Astmalıların yaklaşık % 10'unda aspirin ve diğer siklooksijenaz inhibitörü analjezikler, akut bronkokonstriksiyona neden olurlar. Bu tür astmalıların 2/3'sinden fazlasında burun polipi ve vazomotor rinit bulunur. Bronkokonstriksiyon sırasında veya ondan önce rinore, konjonktiva kızarması, flushing ve karın krampları olur. Bu reaksiyonun mekanizması belli değildir. Sikooksijenaz inhibisyonu sonucu bronş çeperinde ve diğer yerlerde biriken siklik endoperoksidlerin lipoksijenaz yolağına sürülmesinin ve böylece lökotrienlerin oluşumunun artmasının rol oynadığı bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. (Daha önce de vurgulandığı üzere, bu açıklama çok geçerli gözükmüyor).

Siklik endoperoksidlerin oluşumunda rol oynayan mikrozomal **prostaglandin endoperoksid sentaz** enzimi, tıpkı karaciğerdeki mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazlar gibi ilaç ve diğer ksenobiyotikleri oksidliyebilir. Örneğin bu enzimden zengin bir doku olan böbrek medullasının, araşidonik asidle birlikte asetaminofeni de oksidleyerek (ko-oksidasyon), onu toksik reaktif metabolitine dönüştürdüğü ve böylece onun dokuya kovalent bağlanmasını artırdığı saptanmıştır; bu yapıda karma fonksiyonlu oksidazlar bulunmaz. Prostaglandin endoperoksid sentetazın, karsinojenlerin oksidatif reaktif metabolitlerine dönüştürülmesini hızlandırdığı da bulunmuştur. Ayrıca bu enzim sistemi, dokuda **proinflamatuvar oksijen radikallerinin** oluşmasını da artırır.

İLAÇ OLARAK KULLANILAN PROSTAGLANDİNLER

Prostaglandinlerden bazıları ve onların inaktivasyona daha dayanıklı analogları bazı ülkelerde ilaç olarak pazarlanmıştır; diğer bazı analoglar ise halen çeşitli indikasyonlarda klinik deneme dönemindedirler.

Halen ilaç olarak kullanılan maddeler ve kullanılma yerleri aşağıda belirtilmiştir.

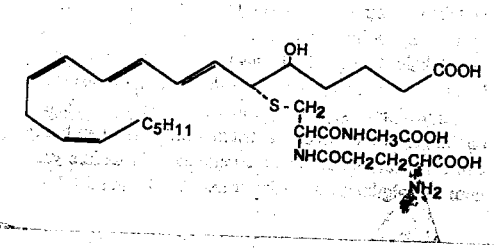
1. Dinoproston (PGE_2), dinoprost ($PGF_{2\alpha}$), karboprost (15-metil $PGF_{2\alpha}$), gemeprost (PGE_1 analogu): Bunların terapötik aborsiyon, uterus serviksinin olgunlaştırılması, doğum indüksiyonu ve obstetrikle ilgili diğer amaçlarla kullanılışına 85. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

2. Alprostadil: PGE_1'in ilaç olarak adı alprostadil'dir. **Konjenital kalp hastalığı** ile doğan ve hastalığı ductus arteriosus kapandığı takdirde daha kötüleşecek nitelikte olan bebeklerde (Fallot tetralojisi olanlar gibi) cerrahi düzeltme yapılana kadar geçecek süre içinde kullanılır. **Ductus arteriosus'un kapanmasını önler.** 500 µg ilaç içeren 1 ml'lik ampul şeklinde çıkarılmıştır; müstahzar adı Prostin VR Pediatric'tir. İntravenöz infüzyonla 0.05-0.1 µ/kg/dak hızında uygulanır. Gastrointestinal yan tesirlerden başka % 10 oranında apne yaptığı, ciltte kızarıklık, ateş yükselmesi ve konvülsiyon oluşturduğu bildirilmiştir. Alprostadil, Raynaud sendromu ve tromboanglitis obliterans gibi **periferik vasküler hastalıkların tedavisi** için de yararlı bulunmuştur. Alfaprostadil, **intrakavernozal olarak penise injekte edilerek** erkeklerde erektil disfonksiyonun tedavisinde kullanılır (bak. 39. Konu).

3. Epoprostenol sodyum: Prostasiklin (PGI_2)'nin ilaç olarak adı epoprostenoldur. Bazı ülkelerde klinik kullanım için onaylanmıştır. Vazodilatör ve antiagregant etkisi nedeniyle pulmoner hipertansiyon, hipertansif kriz ve periferik damar hastalıklarında incelenmektedir. **Hemodiyaliz ve kalp cerrahisi** sırasında kullanılan **ekstrakorporeal dolaşım** (pompa ve boru) **sistemlerinde** pıhtı oluşmasını ve trombosit kaybını önlemek için heparin yerine veya heparin ile birlikte kullanılmaktadır (bak. 45. Konu, III. Kısım). Başlıca **yan tesirleri** mide krampı, ciltte kızarma (flushing), hipotansiyon, başağrısı ve hiperglisemidir. Epoprostenol sodyum, **ductus arteriosus'un kapanmasını önlemek** için alprostadil yerine kullanılabilir.

Prostasiklin ve onun stabil analogu olan **iloprost**un i.v. infüzyonu ve ağızdan etkili stabil analog olan **sikaprost** (cicaprost) **periferik vasküler hastalıkların tedavisinde** uzun zamandan beri denenmektedirler ve yararlı bulunmuşlardır. Ancak myokard infarktusundaki iskemiyi düzeltemezler.

4. Mizoprostol, rioprostil, enprostil ve arboprostil: E serisi prostaglandinlerin metilli analoglarıdır; ana bileşiklerden farklı olarak barsak çeperi ve karaciğerden geçerken inaktivasyona dayanıklıdırlar. Ağız yolundan verildiklerinde etkili olurlar. Midede asid ve pepsin salgılanmasını azaltmaları ve sitoprotektif etkileri nedeniyle peptik ülserli hastalarda denenmişler, fakat yerleşmiş ülser ilaçlarına (histamin H_2-reseptör blokörleri gibi) bir üstünlükleri bulunmamıştır. Mizoprostol ve rioprostil; halen, antiinflamatuvar analjezik kullanan yüksek riskli yaşlı hastalarda gastrik erozyon, ülser ve mide-barsak kanaması oluşmasını önlemek için kullanılmak üzere pazarlanmış ve klinik kullanıma girmiştir; pahalı ilaçlardır. Mizoprostolun kullanılışına 95. Konuda değinilmiştir.



5. Latanoprost: Bir prostaglandin analoğudur; göze lokal uygulandığında akköz tümör drenajını artırarak göz-içi basıncını düşürür. Açık açılı glokomda ve diğer oküler hipertansiyon durumlarında diğer ilaçlara cevap vermeyen ya da onlara dayanamayan olgularda kullanılır. %0.05'lik solüsyonu göze günde bir kez (gece) bir damla damlatılır. Türkiye'de Xalatan (Pharmacia&Upjohn) adlı müstahzarı pazarlanmıştır; bir damlası yaklaşık 1.5 µg ilaç içerir. Kahve rengi pigmentasyon yaptığı için gözü açık renkli veya ebruli olanlarda göz (iris) rengini değiştirebilir. Bu durum tek gözüne uygulayanlarda özellikle sorun yaratabilir. Gözde irritasyon ve hiperemi yapabilir.

Not: Travoprost adlı ve glokomda kullanılan bir preparat, ana komisyondan geçti.

6. Luteolitik prostaglandinler: F serisi prostaglandin analogu olan aşağıdaki maddeler veteriner hekimliğinde luteolitik etkileri nedeniyle yararlı olurlar: kloprostenol sodyum, delprostenat, fenprostalen, fluprostenol, luprostiol ve prostalen. Söz konusu etkileri nedeniyle hayvan yetiştiricileri tarafından çiftlikteki dişi besi hayvanlarının kızgınlık (çiftleşme) ve doğum zamanlarının senkronizasyonu ve verimliliğin artırılması amacıyla kullanılırlar.

Yukarıda belirtilen ve terapötik yarar sağlama amacıyla kullanılan prostaglandinlerden başka, terapötik yararı olmayan, fakat **araştırma aracı olarak** kullanılan **stabil tromboksan ve endoperoksid analogları** da vardır. Bunlar karbosiklik tromboksan A_2 (CTA_2), 9,11-metanoepoksiprostaglandin H_2 (U-46,619), U-46,609 ve EP 171'dir.

Yan tesirleri

İlaç olarak kullanılan prostaglandinlerin yan tesirleri 85. Konuda ve bu konuda, ilgili bölümlerde belirtilmiştir.

II. Lökotrienler ve Diğer Lipoksijenaz Ürünleri

Araşidonik asidin ve benzeri poli-doymamış yağ asidlerinin lipoksijenaz enzimleri (5-, 12- ve 15- lipoksijenazlar) tarafından metabolize edilmesi sonucu meydana gelen ürünlerdir. Lipoksijenazlar tarafından bu ürünlerin meydana getirilmesi esas olarak trombositlerde ve lökositlerde incelenmiştir. Trombositlerde sadece 12-Lipoksijenaz bulunur. **Lökositlerde** 5-Lipoksijenaz (5-LOaz) araşidonik asidi 5-HPETE'ye çevirir. 5-Lipoksijenaz mast hücrelerinde de bulunur. **Trombosit lipoksijenazı** (12-lipoksijenaz), araşidonik asidi, 12-hidroperoksieikozatetraenoik asid'e (12-HPETE'ye) dönüştürür.

Arteriyel endotel hücreleri **15-lipoksijenaz** enzimi içerirler. Bu enzim etkisi ile endotel hücresinde linoleik asidden **13-hidroksioktadekadienoik asid** (13-HODE)

oluşur.Bu önemli metabolit, endotel yüzeyinde trombosit ve lökositlerin agregasyonunu engeller. 15-lipoksinejaz enziminin etkisi ile araşidonik asidden endotelde türeyen bir diğer ara metabolit **15–hidroksieikozatetraenoik asid** (15-HETE) dir. Bu metabolit bir taraftan lökositlerin endotel yüzeyinde tutulmasını kolaylaştırırken, diğer taraftan anjiojenezis sırasında yeni kapiller oluşumuna da katkıda bulunur.

5-LOaz, sitosolik bir enzimdir. Aktif duruma gelebilmesi için sitoplazmadan **perinükleer membrana translokasyon** yapılması gerekir. Aktivasyonda Ca^{2+} iyonu rol oynar ve bu iyonun etkisi altında, 5-LOaz, perinükleer membranda bulunan bir integral protein olan **5-lipoksijenaz aktive edici protein (FLAP, five LAP)** ile birleşerek etkinlik kazanır. Aynı yerde bulunan cPLA2'nin fosfolipidlerden kopardığı araşidonik asid önce FLAP'e bağlanarak 5-LOaz ile yıkılmaya elverişli duruma getirilir. Mutasyonla FLAP oluşumunun önlenmesi 5-LOaz'ın etkinliğini ortadan kaldırır.

Lipoksijenazların prekürsör yağ asidlerinden birinci aşamada oluşturdukları **hidroperoksi türevi ara ürünleri** (HPETE'ler)'den **hidroksi türevi ara ürünler** (HETE'ler) ve onlardan da lökotrienler meydana gelir.

Araşidonik asidden oluşan lökotrienler, **tetraenoik (4 çift-bağlı) hallcasus** yağ asidleridir. 5-LOaz ürünleri arasında **LTA_4** primer lökotriendir; diğer beş lökotrien ondan oluşurlar. LTB_4, LTA_4'ün bir epoksid hidroksilaz tarafından hidrolizi sonucu oluşur. **"LTA_4: glutation S-transferaz"** enzimi, LTA_4'e bir molekül **glutation ekleyerek,** onu **LTC_4**'e dönüştürür. LTC_4'ten gama -glutamil transpeptidaz (gama-glutamil transferaz) enzimi, bir molekül glutamik asid koparark onu LTD_4'e dönüştürür; LTD_4, dipeptidaz enzimleri tarafından LTE_4'e dönüştürülür. LTE_4'e glutamik asid rezidüsü eklenebilir ve bunun sonucu olarak **LTF_4** meydana gelir.

5-lipoksijenazın 15-HPETE'yi etkilemesi sonucu trihidroksilli ürünler (tri-HETEler) olan **lipoksinler** (lipoksin A_4 ve lipoksin B_4) oluşur. Lipoksin A_4'ün lökositlerde, sarkoidozisli hastaların bronkoalveoler lavaj sıvılarında ve ateroskleroz plaklarında oluştuğu saptanmıştır. Sitokinler ve büyüme faktörleri sentezini artırır. Vazodilatör etkinliği vardır. İnflamatuvar ve hemodinamik cevapların düzenlenmesinde rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Monohidroksilli lipoksijenaz ürünleri olan 5-HETE ve 12 HETE ile **dihidroksilli ürün** olan LTB_4 (kimyasal adıyla 5, 12di-HETE) güçlü **kemotatik etkinlik** gösteren güçlü proinflamatuvar maddelerdir.

Çeşitli lökosit türlerinde, (polimorfonükleer ve eozinofil lökositler gibi) ve bazı T hücresi alt-tiplerinde **LTB_4'e yüksek afinite gösteren BLT reseptörleri** bulunur. LTB_4 tarafından **bu reseptörlerin aktivasyonu** lökosit ve monosit fonksiyonlarının ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin stimülasyonuna ve kemotaksi, kemokinezis (migrasyon) ve agregasyona neden olur. Diğer lökotrienlerde bu özellik yoktur. Adı geçen LOaz ürünleri **PGI_2 sentazı güçlü bir şekilde inhibe ederler.** LTB_4 kobay akciğerinde **fosfolipaz A_2'yi stimüle eder.** Polimorfonükleer lökositlerin damar endoteline yapışması ve damar dışına migrasyonu onların iltihap bölgesinde birikmesini sağlar. LTB_4, ayrıca vazokonstriksiyon yapar, kapiler permebilitesini artırır ve hiperaljeziye neden olur. LTB_4 insanda supresor T lenfositi yapımını artırarak lenfosit fonksiyonunu modüle eder. LTB_4 insan nötrofil-lökositlerinde superoksid anyonu üretimini artırır; inflamatuvar reaksiyona bu nedenle de katkıda bulunabilir. "Cluster" başağrısı oluşmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Kükürtlü lökotrienler (sulfidolökotrienler veya diğer adıyla sisteinillökotreinler) olan LTC_4, LTD_4 ve LTE_4, SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis)'in üç öğesini oluştururlar. Bu madde derhal oluşan aşırı duyarlık (tip I alerji) reaksiyonları sırasında mast hücreleri ve bazofil lökositlerden salıverilen bir lökotrien karışımıdır ve bu adı, lökotrienlerin bulunmasından önce verilmiştir. Aril sülfataz tarafından inaktive edilir. LTE_4'ün çeşitli etkileri yönünden etki gücü diğer ikisine göre düşüktür.

LTC_4 ve LTD_4 etkileri ve etki güçleri bakımından birbirlerine benzerler ve LTB_4 den ayrılırlar. Hedef hücrelerde LTC_4, **sisLT$_2$ reseptörleri** ve LTD_4 ve LTE_4 **sisLT$_1$ reseptörleri** aracılığı ile etki yaparlar. Her iki reseptör de hem damar ve **hem de damar dışı düz kasları büzer. LTD_4** en güçlü **bronkokonstriktör ve kapiler permeabilitesini artırıcı** etkinlik gösteren bileşiktir. Postkapiler venüllerden plazma sıvısının dokuya sızmasına ve ödeme neden olur. LTC_4 daha az etkilidir. LTD_4 , ortak etkiler yönünden in vitro ve in vivo koşullarda histaminden 100-10.000 kez daha güçlüdür. İnsana aerosolle **LTC_4 uygulandığında,** bronkokonstriktör etkisi 15 dakikada maksimuma erişir ve uzun sürer. Kobaylarda ve maymunlarda i.v. uygulandığında kan basıncında başlangıçta kısa süreli bir yükselme ve sonra uzun süreli bir düşme yapar. Gerçekte adıgeçen hayvan türlerinde vazokonstriktör olmasına rağmen kan basıncını düşürmesinin nedeni, koroner arter damar yatağını fazla büzerek **negatif inotrop etki yapması,** damar permeabilitesini artırarak **hipovolemi oluşturması** ve bu etkilerin sonucu olarak **kalp debisini azaltmasıdır.** İnsanda vazodilatör etkinlik gösterirler. Damar permeabilitesinin artması sonucu hipovolemi oluşması suyun damar dışına kaçmasına bağlıdır. LTC_4 ve diğer lökotrienler pülmoner kan basıncını artırırlar. Solunum yolu mukozasında **mukus yapımını ve salgılanmasını** stimüle ederler. Kandaki lökosit sayısını düşürürler. Kobay akciğerinde fosfolipaz A_2'yi stimüle eder.

Lökotrienlerin hipotalamusta GnRH salıverilmesini artırdıkları bulunmuştur.

EPA'dan oluşan **5 serisi LT'ler**in proinflamatuar etkinliği daha düşüktür. EPA'dan zengin balık yağı, proinflamatuvar kolon hastalıkları tedavisinde denenmektedir.

Arteriyel endotel hücreleri **15-lipoksijenaz** enzimi içerirler. Bu enzim etkisi ile endotel hücresinde linoleik asidden **13-hidroksioktadekadienoik asid** (13-HODE) oluşur. Bu önemli metabolit, endotel yüzeyinde trombosit ve lökositlerin agregasyonunu engeller. 15-lipoksinejaz enziminin etkisi ile araşidonik asidden endotelde türeyen bir diğer ara metabolit **15–hidroksieikozatetraenoik asid** (15-HETE) dir. Bu metabolit bir taraftan lökositlerin endotel yüzeyinde tutulmasını kolaylaştırırken, diğer taraftan anjiojenezis sırasında yeni kapiller oluşumuna da katkıda bulunur.

Lökotrienler yukarıda belirtilen çeşitli etkilerini hücre membranında yerleşmiş **kendilerine özgü reseptörleri** aktive etmek suretiyle yaparlar. Lökotrien reseptörlerine ve bunların antagonistlerine aşağıda değinilmiştir.

Şimdiye kadar yapılan incelemeler, **aşağıdaki hastalıklarda** bu hastalıklarla ilgili organ ve yapılardaki patolojik bozuklukların oluşmasında **lökotrienlerin özellikle rol oynadığını ortaya koymuştur:** bronşiyal astma (akciğerler), psöriyazis (cilt), ülseratif ve diğer inflamatuvar kolon hastalıkları (kalın barsak), romatoid artrit ve gut artriti (eklemler). (Kanımca, organları yazmaya gerek yok). Psöriyazisli hastada cilttеki lezyon üzerine glukokortikoid merhemi sürülmesi lezyonda araşidonik asid ve LTB_4 düzeyini düşürür ve bu düşme klinik iyileşmeye paralellik gösterir. Ülseratif kolitte kolon mukozasındaki LTB_4 düzeyi ile hastalık etkinliği paralellik gösterir. İnsanda cilde lokal LTB_4 veya 12-HETE uygulanması, epidermal nötrofil mikroabse oluşmasına neden olur. **Lipoksinler (LX'ler),** doğal öldürücü hücreleri (NK cells) inhibe ederek, onların sitotoksik etkinliğini azaltırlar.

Lökotrien reseptörleri ve blokörleri: Lökotrienler için hedef hücrelerde **üç tür reseptör belirlenmiştir** ve endojen agonistlerinin adlarına göre adlandırılmışlardır. Bunlar **BLT, sisLT$_1$ ve sisLT$_2$ reseptörleri**dir (eski adlarına göre, sırasıyla LTB_4, LTD_4 ve LTC_4 reseptörleri). sisLT$_1$ reseptörüne, LTD_4'den başka LTE_4 tarafından da aktive edilen ortak reseptör olduğu için **LTD$_4$/LTE$_4$ reseptörü** adı da verilmiştir; ancak bazı dokularda bağımsız bir LTE_4 reseptör türünün varlığını gösteren kanıtlar vardır. Lökotrien reseptörlerinin yapısı ve hücredeki konuşlandırılması halen bilinmemektedir. G proteini ile kenetlendikleri sanılmaktadır.

BLT reseptörlerinin selektif kompetitif antagonistleri LY 223,982, LY 255,283, SC 41,930, RP 69,698 ve RG 14,893 maddeleridir. SisLT$_2$ reseptörlerinin selektif bir antagonisti halen yoktur; **SisLT$_1$ reseptörlerinin çok sayıda kompetitif antagonisti vardır;** bunlardan **zafirlukast** ve **montelukast bronşiyal astma tedavisinde** yardımcı ilaç olarak kullanılmaktadır (bak. 52. Konu).

III. Eikozanoid Sentezini ve Reseptörlerini Bloke Eden İlaçlar

A. SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

Halen bilinen sentez inhibitörleri prostaglandinlerin veya diğer eikozanoidlerin sentezini aşağıdaki şekilde inhibe ederler:

(i) Fosfolipaz inhibisyonu: Hücre membranındaki fosfolipidleri hidroliz ederek, onlardan eikozanoidlerin prekürsörü olan yağ asidlerini açığa çıkaran fosfolipaz A2, mepakrin, klorokin ve bromofenasilbromür tarafından inhibe edilir. Bradikinin ise bazı dokularda bu enzimi aktive ederek prostaglandinlerin ve diğer prostanoidlerin oluşumunu artırır. Bradikinin'in etkisi mepakrin tarafından ortadan kaldırılır. Glukokortikoidler, hücrede özel bir inhibitör proteinin sentezini artırmak suretiyle fosfolipaz A_2'yi inhibe ederler (bak. 78. Konu); bu ilaçların enzim inhibitörü etkinlikleri ile antiinflamatuvar etkinlikleri arasında parelellik bulunmuştur. Lipokortin 1 (makrokortin) adı verilen ve glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkinliğinin oluşmasında aracılık eden bu proteinin, yapısı aydınlatılmıştır ve analoglarının ilaç olarak geliştirilmesine çalışılmaktadır.

(ii) Siklooksijenaz inhibisyonu: Aspirin, indometasin ve diğer antiinflamatuvar analjezikler, bu enzimi inhibe ederek, siklik endoperoksidlerin ve onlardan oluşan prostaglandinlerin, TxA_2 ve prostasiklin'in sentez ve salıverilmesini inhibe ederler. İnhibisyonun anılan ilaçların mutad dozları ile bile oluştuğu saptanmıştır. Bu olay, antiinflamatuvar analjezik ilaçların terapötik tesirlerinin ve bazı yan tesirlerinin (peptik ülser oluşumu, analjezik nefropatisi, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve kanama gibi) meydana gelmesinde rol oynayabilir (bak. 66. Konu). Düşük dozda aspirinle yapılan antitrombositik tedaviye ve profilaksiye daha önce değinilmiştir (bak. 45. Konu).

Siklooksijenaz inhibisyonu, araşidonik asidin lipoksijenaz yolağı önüne itilmesini sağlayarak, lipoksijenaz ürünlerinin sentezinin artmasına bağlı yan tesirlere neden olabilir. (Bu görüş, pek kabul edilmiyor)

(iii) Siklooksijenaza karşı esansiyel yağ asidleri ile kompetisyona girmek suretiyle inhibisyon: Araşidonik asidin analoğu olan, **5, 8, 11, 14– eikozatetraynoik asid,** enzimi bu şekilde inhibe eder.

(iv) Endoperoksid izomeraz ve redüktaz enzimlerinin inhibisyonu: Bu enzimlerin birini veya diğerini selektif olarak bloke eden bir ilaç PGE'lerin veya PGF'lerin sentezini birbirinden ayrı olarak inhibe edebilir. Halen bu tür seçici ilaçların bulunması için çalışılmaktadır.

(v) Tromboksan sentaz inhibitörleri: Tromboksan sentaz farklı yapıda birçok madde veya bitkisel ekstre tarafından inhibe edilir. Bu maddelerden dazoksiben ve dazmegral antitrombositik ilaç olarak denenmiş ve yetersiz bulunmuştur. Dazoksiben, bir imidazol türevidir. İmidazol'un kendisi ve diğer bir imidazol türevi olan **klotrimazol** ve ayrıca **nikotinik asid, sarmısak ekstresi, soğan ekstresi, burimamid ve tromboksan reseptör blokörü pinan TxA_2** (PTA_2) de tromboksan sentazı inhibe ederler.

Tromboksan sentaz inhibitörlerinin etkililiğini, klinikte antitrombositik tedavi için yetersiz kılan **önemli bir nokta,** TxA_2'nin, trombosit agregasyonuyla ilgili üç ana mekanizmadan sadece biri olmasıdır. Bu nedenle TxA_2 oluşumu engellendiğinde, diğer iki mekanizmayla yani ADP ve PAF salgılanması suretiyle trombosit fonksiyonu sürdürebilir.

(vi) Prostasiklin sentaz inhibisyonu: Araşidonik asidden oluşan PGG_2 ve 15-hidroperoksiaraşidonik asid bu enzimin doğal inhibitörüdür. Nikotin'in izole organlarda prostasiklin oluşumunu azalttığı saptanmıştır; bu maddenin araşidonik asid metabolizmasını PGE yönüne çevirdiği bulunmuştur. Nikotin, öte yandan TxA_2 oluşumunu artırır. Böylece prostasiklin/TxA_2 dengesini iki yönden olumsuz etkiler. Prostasiklin sentaz inhibisyonu tedavide istenmeyen bir durumdur ve yan tesir kaynağı olabilir.

(vii) Lipoksijenazların ve lökotrienlerin oluşumunu katalize eden diğer enzimlerin inhibisyonu: Lipoksijenaz ürünlerinin **iltihap oluşmasındaki ve bronşiyal** astma patojenezindeki önemli rolleri nedeniyle sözkonusu enzimleri inhibe eden ilaçların antiinflamatuvar tedavide ve bronşiyal astma tedavisinde önemli yeri olabilir. Ancak lipoksijenazları inhibe eden ilaçların, araşidonik asidi ve diğer prekürsör yağ asidlerini böyle bir inhibisyondan sonra siklooksijenazın önüne sürmeleri ve sonuçta siklooksijenaz ürünlerinin biyosentezini artırmaları beklenir; (geçerli değil) bu genelde istenmiyen bir durumdur. İltihap oluşmasına katkıda bulunan lipoksijenaz ürünleri daha ziyade 5-lipoksijenaz enzimi tarafından yapılan lökotrienlerdir. Sulfasalazin, benoksaprofen zilöton, (zileuton) U-60.257, L-651.392 ve L-656. 224 maddeleri bu enzimi inhibe ederler. **Sulfasalazin ve benzerleri** inflamatuvar kalın barsak hastalıklarında ve psöriazis'te antiinflamatuvar etkinlik gösterir (bak. 37. Konu). Spesifik lipoksijenaz inhibitörü olarak geliştirilen bir ilaç olan **zileöton** (zileuton, böyle yazılmalı) halen insanlarda bronşiyal astmada yardımcı ilaç olarak kullanılmaktadır (bak. 52. Konu).

LTA_4-sentaz, lökotrienlerin oluşmasında kritik bir konuma sahip olan, fakat az incelenmiş bir enzimdir. Bir antihelmintik ilaç olan **dietilkarbamazin** bu enzimi inhibe eder; fakat spesifik bir inhibitör değildir. LTA_4'den LTC_4'ün ve dolayısıyla SRS-A'nın oluşumunu katalize eden **LTA_4: glutation S-transferaz enzimi,** karaciğerde birçok detoksifikasyon reaksiyonlarında rol oynayan klasik glutation S-transferazlardan farklı bir enzimdir. Yukarıda 5-lipoksijenazı inhibe ettiği belirtilen **sulfasalazin** bu enzimi de inhibe eder. **FLAP'i** (5-lipoksijenazı aktive eden proteini) inhibe etmek suretiyle bu enzimi inhibe eden maddeler de sentez edilmiştir (MK-571, MK-679 ve MK-0476 gibi).

İlaçlar dışında, **doğal siklooksijenaz ürünleri** de lipoksijenazlar üzerinde inhibitör etkinlik gösterirler. Bunun tersi de geçerlidir yani lipoksijenaz ürünleri de siklooksijenazı inhibe ederler; bu duruma göre **iki enzim sistemi arasında bir negatif feedback ilişkisi veya "cross-talk" (çapraz iletişim)** vardır.

(viii) Diğer enzimler: PGE ve PGF'lerin kendi aralarında dönüşümlerini yapan 9-ketoredüktaz ve 9-hidroksiprostaglandin dehidrojenaz enzimlerinin furosemid, etakrinik asid ve indometasin tarafından inhibe edildiği bulunmuştur. Bu bulguların sözkonusu ilaçların farmakolojisi yönünden önemi belirlenmemiştir.

B. RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Prostaglandin reseptör blokörleri: Prostaglandinlerin etkisini reseptörler düzeyinde bloke eden bazı maddeler bulunmuştur. İlk bulunan reseptör blokörleri polifloretin fosfat, N-0164 ve bir prostaglandin analoğu olan 7-okso-13,14-prostanoik asiddir. Aspirin ve diğer bazı antiinflamatuvar analjezikler, $PGF_{2\alpha}$ 'nın bronkokonstriktör etkisini in vitro preparatlarda reseptör düzeyinde bloke edebilirler. Adı geçen maddelerin prostaglandin reseptörleri üzerindeki inhibitör etkileri selektif ve kompetitif nitelikte değildir. 1980'lerin başında prostaglandin reseptör tiplerinin belirlenmesinden sonra **bazı reseptör tiplerini selektif ve kompetitif bir şekilde antagonize eden maddeler** sentez edilmiştir. Bunlardan BWA 868C maddesi, prostaglandin D (DP) reseptörlerini ve SC 19220 ve AH 6809 maddeleri prostaglandin E reseptörlerinin EP_1 alt-tipini bloke ederler. Prostasiklin (İP) ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ (FP) reseptörlerini kompetitif olarak bloke eden bir antagonist halen yoktur (sırasıyla sikaprost ve fluprostenol bu reseptörlerin selektif agonistidir).

Tromboksan/endoperoksid reseptör blokörleri: TxA_2 ve siklik endoperoksidler (PGG_2 ve PGH_2) hücrelerde aynı (ortak) TP reseptörlerini aktive ederler; bu nedenle biyolojik etkileri birbirine benzer. Terapötik amaçla tromboksan etkinliğinin azaltılması yönünden, tromboksan sentaz inhibitörlerinin etki kapasitesinin, yukarıda belirtildiği gibi, kısıtlı olması; tromboksan etkinliğinin artmasına bağlı patolojik durumların tedavisi için sözkonusu reseptör antagonistlerinin (blokörlerinin) geliştirilmesini teşvik etmiştir. Böylece başta sultroban ve daltroban olmak üzere birçok madde sentez edilip denenmiş-

se de yukarıda tromboksan sentez inhibitörleri bağlamında belirtildiği gibi, TxA_2 etkisinin ortadan kaldırılması, trombosit agregasyonunu ve damar çeperinde trombus oluşumunu önleme bakımından yeterli derece etkili olmamıştır. Hemorajik şok, lupus nefriti, myokard iskemisi ve gliserolla oluşturulan deneysel böbrek yetmezliği gibi TxA_2'nin sentezinin artmış olduğu durumlarda vazokonstriksiyona başka maddeler de katkıda bulunduğundan TxA_2 reseptörlerinin blokajı vazokonstriksiyonu ortadan kaldırma bakımından yeterince etkili olmaz. Bu nedenlerle sözkonusu ilaçların terapötik ilaç olma potansiyelleri düşüktür. (PG reseptör agonist ve antagonistlerinden daha önce de bahsedilildi. Orada reseptör tipleri ve etki mekanizmalarından bahsedip, burada agonist ve antagonistleri vermek, kanımca, doğru olur).

Lökotrien reseptör blokörleri: Bunlara s.1531'de değinilmiştir.

IV. Araşidonik Asid Epoksijenaz Ürünleri (EET'ler)

Araşidonik asid, CYP2J2, CYP2C8/9 ve CYP2C11 gibi sitokrom P450 enzimleriyle (bak. 5. Konu), **epoksieikozatrienoik asidlere (EET'lere)** dönüştürülür. EET'ler güçlü vazodilatör etki gösterirler. Ayrıca bir dizi temel biyolojik olaya (böbrek tubuluslarında iyon transportu, damar düz kasının fizyolojik tonusunun düzenlenmesi, damar-içi fibrinoliz, peptid hormon salgılanması, inflamasyonun baskılanması, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptotik ölümü gibi) önemli katkılarının olduğu gösterilmiştir. EET'ler **epoksid grubu** (bak. 5. Konu) içeren araşidonik asid türevleridir. Bu grup yan yana bulunan iki karbon arasında stabil olmayan oksijen köprüsünden ibarettir ve EET'ler bu grubun yerleştiği karbon atomlarının numarasına göre adlandırılır. 5,6-EET, 8,9-EET, 11,12-EET ve 14,15-EET'nin varlığı gösterilmişlerdir. Diğer birçok araşidonik asid ürünleri gibi stabil-olmayan, kısa ömürlü bileşiklerdir. Epoksid hidrolaz enzimleri tarafından kendilerine uyan diol bileşiklerine (**dihidroksieikozatrienoik asidlere,** kısa adıyla **DHET'lere**) dönüştürülürler. DHET'lerin bir kısmı etkin bileşiklerdir ve bu etki EET'lerinkine zıt yönde (örneğin damar büzücü etki gibi) olabilir. Disikloheksilüre (DCU) maddesi epoksid hidrolazların inhibitörüdür ve dokularda EET düzeyini ve etkinliğini artırır. CYP2J enzim geni silinmiş (knockout) farelerde hipertansiyon oluştuğu ve böbreklerde sodyum ve diğer iyonların reabsorpsiyonunun arttığı bulunmuştur. EET'ler böbrekte Henle kıvrımı çıkan kolunda elektrolit reabsorpsiyonunu bloke ederler ve damar düz kaslarında hiperpolarizasyon ve buna bağlı gevşeme yaparlar. Araşidonik asidin sitokrom P 450 enzimlerinin etkisi ile oluşan ve epoksid grubu içeren ürünleri son yıllarda önemli çalışma konuları arasına girmiştir. Yapılan çalışmalar bazı damar segmentlerinde endotelde epoksidlerin kolayca oluştuğunu göstermiştir. Nitekim bradikinin koroner damar segmentlerinde epoksidlerin oluşumuna neden olmaktadır. 11, 12-Epoksi-5,8,14-eikozatrienoik asid **(11,12-EET)** damar düz kasında kuvvetli hiperpolarizan etkisi ile gevşemeye neden olmaktadır. Bu metabolitin söz konusu hiperpolarizan etkisi, kalsiyuma-bağımlı K^+ kanallarını açarak olmaktadır. Bu tür potasyum kanallarının inhibitörü olan apamin ve tetrabutilamonyum gerek bradikinin ve gerekse 11,12-EET'nin vazodilatör etkilerini güçlü bir şekilde bloke etmektedir. Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün bir EET olduğu ileri sürülmüştür; ancak bu iddia tartışmalıdır.

V. Araşidonik Asidden Oluşan Diğer Ürünler

Araşidonik asidden, siklooksijenaz, lipoksijenaz ve sitokrom P450 içeren monoksijenaz enzimleriyle oluşan ürünlerden başka diğer bazı ürünler de oluşmaktadır. Bu ürünlerden son yıllarda önem kazanan bir grupu isoprostanlardır. İsoprostanlar, araşidonik asitin serbest radikaller tarafından oluşturulan peroksidasyon reaksiyonu sonucu nonenzimatik olarak oluşmaktadırlar. Ayrıca diğer ürünlerin oluşabilmesi için araşidonik asitin serbest hale geçmesi ilk koşulken, isoprostanlar membranda fosfolipid yapısındaki araşidonik asit serbestleşmeden oluşmakta ve daha sonra ortama salınmaktadır. Bu ürünler yapıca prostaglandinlere benzemektedirler. İsoprostanlar nonenzimatik olarak oluştukları için, siklooksijenaz veya lipoksijenaz inhibitörlerinin bu ürünlerin oluşumu üzerinde inhibitör bir etkisi bulunmamaktadır. Bu grup maddeler, organizmada serbest radikal hasarı sonucunda erken dönemde artmakta ve idrar veya plazmada düzeylerinin artması, serbest radikal hasarının iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedirler. Hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, çeşitli inflamatuvar hastalıklar gibi serbest radikal hasarı oluşan çeşitli klinik durumlarda isoprostanların düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

Çeşitli doymamış yağ asitlerinin ve bu arada araşidonik asidin etanolamin ile birleşmesiyle, **anandamid** olarak da adlandırılan **araşidonoyletanolamid, 2-araşidonoyl gliserol (2-AG)** ve **2-araşidonoyl gliseril eter (2-AGE)** oluşmaktadır. **Endokanabinoidler** adı verilen bu endojen ligandların kanabinoid (CB) reseptörlerine bağlandığı ve esrarın etken maddesi olan Δ^9-tetrahidrokannabinol benzeri etkiler oluşturduğu bildirilmiştir.

VI. Nitrik Oksid

İlk olarak 1980'de Furchgott ve Zawadzki tarafından asetilkolin etkisi altında tavşan aortası endotel hücrelerinden salıverildiği gösterilen çok labil bir vazodilatör otakoiddir. Daha sonra insan dahil, çeşitli memeli türlerinde çeşitli kimyasal ve fiziksel etkenlerin endotelden EDRF (endothelium-derived vascular relaxant factor) salıverdikleri bulunmuştur.

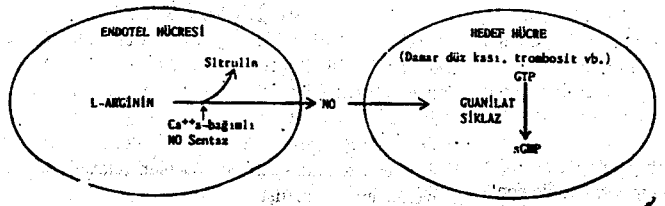
EDRF'nin kimyasal yapısının **nitrik oksid (NO)** veya ona çok benzeyen bir madde olduğunu gösteren birçok deneysel kanıt ortaya konulmuştur. Bu nedenle EDRF'ye EDRF-nitrik oksid veya endotel kaynaklı nitrik oksid (EDNO, endothelium-derived nitric oxide) adı da verilmiştir. NO, endotel hücrelerinde L-arjinin'in guanidino nitrojeni'nin Ca^{2+}'a bağımlı konstitütif bir enzim olan **endotelyal NO sentaz (eNOS)** enzimi aracılığı ile oksidlenmesi sonucu sentez edilir. Bu tür NOS enzimi glukokortikoid ilaçlar tarafından inhibe edilmez. Daha sonra NO'nun endotel dışında iltihap hücreleri ve nöronlar gibi diğer birçok hücre türü tarafından sentez edilip salıverildiği bulunmuş ve EDRF deyimi yetersiz kalmıştır.

Bir semi-esansiyel amino asid olan L-arjinin'in terminal guanidino azot atomundan NO oluşumu için gerekli olan oksijenin kaynağı bilinmemektedir. NO oluşumundan sorumlu enzim **"NO sentaz" (NOS)** sitosolik bir enzimdir. NOS bir flavoproteindir. NADPH ve O_2'ye bağımlı oksijenasyonu katalize eder. Bu enzimin **kofaktörleri** NADPH, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin, hem ve kalmodülindir. **NOS'un çeşitli izoformları vardır**; bunlar ilk bulundukları yere göre adlandırılmışlardır. Her biri ayrı genler tarafından eksprese ettirilir. Endotelde olan **eNOS** ve beyinde bulunan **nNOS** (nöronal veya nöral NOS) kalsiyum ve kalmodüline bağımlı yapısal (indüklenmeyen) izoformlardır. Makrofajlar ile diğer iltihap hücrelerinde oluşan ve sitokinler ve endotoksin tarafından sentezi artırılan (indüklenebilir) iNOS ile hepatositlerde endotoksinle indüklenen **iNOS** kalsiyum ve kalmodüline bağımlı değildir. Tüm NOS izoenzimleri aşağıda adıgeçen L-arjinin analogları ile inhibe olur. Endoteldeki konstitütif NOS ile oluşturulan NO, **pmol (pikomol) düzeyinde** ve çabuk salıverilir. Oysaki iNOS tarafından sentez edilen NO çok daha yüksek miktarda **(nmol düzeyinde)** ve yavaş salıverilir. iNOS, endotoksin (lipopolisakkarid) den başka TNF-α, İL-1β ve interferon γ tarafından aktive edilir; **glukokortikoidler,** TGF-β, İL-4 ve İL-10 tarafından inhibe olur.

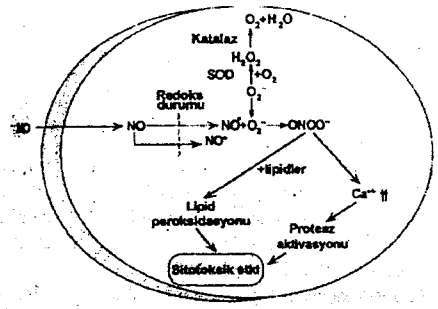
NO salıverilmesine neden olan kimyasal etkenler arasında aşağıdaki vazoaktif endojen maddeler ve ilaçlar bulunur: asetilkolin, histamin, serotonin, vazopresin, bradikinin, prostasiklin, vazoaktif intestinal peptid, P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, diğer nörokininler, insülin, klonidin ve katekolaminler (son ikisi α_2-adrenerjik reseptörler aracılığıyla). Trombosit agregasyonu sırasında aktive edilen trombositlerin salıverdiği ATP ve ADP maddeleri ile pıhtılaşma sırasında oluşan trombin de NO salgılanmasına neden olur. NO, endotelde **Ca^{2+}'a bağımlı** bir şekilde sentez edilip salıverildiğinden kalsiyum iyonoforu olan kalsimisin de NO salıverir.

Bu etkenlerden çoğu **endoteli intakt damarlarda gevşeme yaptıkları halde, endoteli tahrip edilen damarlarda damar düz kası üzerindeki direkt etkileri ile kasılma yaparlar.** Damar içinden geçen kan akımının hızlanması (sürtünme stresi) gibi fiziksel faktörler de NO salıverilmesini stimüle ederek damarda gevşeme yapar; bu etki, stresin eNOS geninin düzenleyici bölgesindeki kendine özgü bir körükleyici (promoter) alanı stimüle etmesine bağlıdır. NO hem vasküler düz kas hücrelerinin ve hem de mezangial hücrelerin proliferasyonunu engeller. Bunlara ek olarak aşağıda açıklanan, vazodilatör ve antitrombojenik etkileri nedeniyle sitoprotektif etkinlik gösterir.

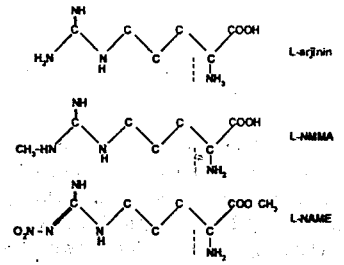
NO sadece damar endotel hücreleri ve iltihap hücrelerinde değil, fakat aynı zamanda serebellum ve önbeyindeki nöronlarda, böbrek tubulus epitel hücrelerinde, adrenal medulla hücrelerinde, mast hücrelerinde ve bazı otonom sinirlerin (non-adrenerjik non-kolinerjik sinirler gibi) uçlarında da sentez edilip salıverilir. İlaç olarak kullanılan **nitrogliserin, sodyum nitroprusiyat ve diğer nitratlar** (nitrovazodilatörler) vücutta hem kendi moleküllerinden ve hem de endotelden NO salıvermek suretiyle kendilerine özgü vazodilatör ve antiagregant etki oluştururlar. Makrofajların ve karaciğer Kupffer hücrelerinin sitotoksik miktarda NO salıvererek, onun aracılığı ile infeksiyon etkenlerini ve diğer hücreleri öldürdükleri saptanmıştır (Şekil 89.4). İnfeksiyonların nitrik oksidden türeyen nitratın idrarla itrahını birkaç yüz kez artırdığı bulunmuştur. Yukarıda belirtilen yerlerde L-arjininden NO oluşumu, N^G -monometil-L-arjinin (L-NMMA), N^G-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ve N^G, N^G-dimetil-L-arjinin(ADMA) tarafından selektif olarak inhibe edilir. Aminoguanidin ve bazı aminoalkilizotioüre türevleri iNOS'u ve N-iminoetil-L-ornitin (L-NİO) ve 7-nitroindazol nNOS'u oldukça selektif bir şekilde inhibe eder. İnhibisyon, ortamda L-arjinin konsantrasyonunu artırarak ortadan kaldırabilir; D-arjinin bu bakımdan etkisizdir.



Şekil 89.3 Endotel kaynaklı nitrik oksidin biyosentezi ve hedef hücrelerdeki temel etkisi.



Şekil 89.4: Yüksek (nanomol) miktarda salıverilip hedef hücreye giren NO'nun superoksid anyonu(O_2^-) ile etkileşerek peroksinitrit (ONOO-) üzerinden sitotoksik etki yapması.



Şekil 89.5: L-arjininin ve onun analogu olan NO sentaz inhibitörü L-NMMA ve L-NAME'in kimyasal yapıları

Dokuda ve oksijenlenmiş fizyolojik sıvılarda **NO çabuk yıkılır**. Dokuda eliminasyon yarılanma ömrü, yerine ve türe göre değişmek üzere 6 ile 50 saniye arasında bulunmuştur. **Superoksid dismutaz** enziminin ortama katılması ise NO'nun inaktivasyonunu hızlandıran serbest oksijen radikallerini (superoksid gibi) nötralize ederek NO yıkımını yavaşlatır ve NO etkisini potansiyalize eder. NO, süperoksid anyonu ile etkileşerek **peroksinitrit** oluşumuna neden olur. Bu dönüşüm özellikle makrofajlar, polimorfonükleer lökositler, mezanjial hücreler ve endotel hücrelerinde oluşur. Peroksinitrit direkt veya indirekt olarak lipid peroksidasyonunu aktive eder; dolayısıyla hem vücut hücrelerinde ve hem de infeksiyon etkeni hücrelerde sitotoksik etki oluşturur.

Venlerin arterlere göre genellikle düşük miktarda NO salıverdikleri bulunmuştur. Bu nedenle izole arter segmentlerinde gevşeme yapan endojen maddelerin çoğu venlerde aynı konsantrasyonda uygulandıklarında kasılma yaparlar. Arterlerin NO salıverme kapasitesi türler arasında ve aynı türde bölgeler arasında farklılık gösterir. Genellikle **viserlerin (organların) arterleri,** ekstremitelerinkine göre ve büyük arter dalları mikrovaskülatüre göre daha fazla NO salıverirler.

Fizyolojik etkileri ve patofizyolojik önemi: Endotel hücrelerinden salıverilen NO, lipofilik bir madde olduğundan intima altındaki damar düz kas tabakasına sokulur ve düz kası gevşetir. NO, damar düz kas hücreler üzerindeki gevşetici etkisini ve trombositler üzerinde aşağıda belirtilen etkilerini bu hücrelerde solübl guanilat siklaz enzimini aktive edip guanozin trifosfat (GTP)'den ikinci ulak olarak **siklik guanozin monofosfat (sGMP)** oluşmasını artırmak suretiyle yapar. Bu enzimi inhibe eden **metilen mavisi** ve hidrokinon, NO'nun etkilerini ortadan kaldırabilir. NO **trombositlerin** hem agregasyonunu ve hem de damar çeperine yapışmasını (adezyonu) inhibe eder. NO ve prostasiklin eşik-altı konsantrasyonlarda verildiklerinde birbirlerinin antiagregant etkinliklerini potansiyalize ederler. Damarın basınca ve akımın yaptığı sürtünmeye maruz kalması (sürtünme stresi, "shear stress") endotelden hem prostasiklin ve hem de NO salgılanmasını artırır. Bu iki madde sinerjistik bir etkileşme ile **trombus oluşumunu engeller.** NO, VCAM-1 adlı adezyon molekülünün sentezini azaltır ve lökositlerin endotele adezyonunu önler.

İnsanlarda NO'nun bazal durumda damar endotelinden **sürekli olarak salıverildiği** ve vazodilatör tonus oluşturup damar rezistansının fizyolojik düzenlenmesine katkıda bulunduğu sanılmaktadır. L-NMMA verilmesi ile NO sentezinin inhibe edilmesinin sıçan kobay ve tavşanlarda kan basıncını yükselttiği bulunmuştur; bu olay L-arginin verilerek tersine çevrilebilir. İnsan deneklerde ön kolda intraarteriyel L-NMMA injeksiyonu 45-60 dakika süren belirgin bir vazokonstriksiyon yapar ve bu, L-arjinin injekte edildiğinde ortadan kalkar. Ayrıca insanda (fakat deney hayvanlarında değil) i.v. L-arjinin infüzyonunun hipotansiyon yaptığı bulunmuştur. NO eksikliğinin deney hayvanlarında **hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet** gibi hastalıkların patojenezine katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar vardır. NO'nun fibroblastların ve kültür yapılmış düz kas hücrelerinin **mitozunu**

inhibe ettiği bulunmuştur. Bu **antiproliferatif etki,** NO tarafından ateroskleroz gelişmesinin önlenmesinde rol oynayabilir.

Beyinde belirli nöronlarda NO sentezinin yapıldığı ve bu maddenin nörotransmiter işlevi yapabileceği gösterilmiştir. NO sentaz (NADPH diaforaz) enziminin dağılımını histokimyasal yöntemlerle incelemek suretiyle **"nitrerjik" nöronların** beyindeki dağılımını belirlemek mümkün olmuştur (bak. 54. Konu). Hipokampusta glutamerjik sinir uçlarından salıverilen glutamatın postsinaptik nöronlardan salıverdiği NO'nun sinaps ötesine yayılarak presinaptik glutamerjik uçlardan glutamat salıverilmesini retrograd şekilde artırması, LTP (long term potentiation) olayına ve nöronal plastisiteye katkıda bulunabilir. Otonom sinir sistemi ile ilişkili **periferik bir "nitrerjik" sistemin varlığını** ortaya koyan kanıtlar da elde edilmiştir (bak. 70. Konu). Diyabetli erkeklerde ereksiyon olamamasında (**impotens gelişmesinde**), penis korpus kavernozumundaki damar şebekesinin endotelinde NO yapımının ve sinir uçlarından salıverilmesinin azalması rol oynayabilir. İlginç olarak nitrovazodilatör ilaçların peniste intrakarvenozal injeksiyonu ereksiyona yol açar. **Subaraknoid hemorajiye** eşlik eden meninks damarlarındaki şiddetli vazokonstriksiyonun, damarlardan salıverilen NO'nun hemoraji alanındaki hemoglobin tarafından süratle yıkılması nedeniyle vazodilatör etkinliğin kaybolmasına bağlı olabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Daha önce belirtildiği gibi, NO'nun iltihap dokusunda toplanan makrofajlar tarafından fazla miktarda sentez edilip salgılandığı bulunmuş ve onların **infeksiyon etkeni mikroorganizma veya parazitler üzerindeki öldürücü etkilerine** aracılık ettiği ileri sürülmüştür. **Beyinde iskemi sırasında** aşırı miktarda salgılanan glutamatın, hedef nöronlarda NMDA reseptörlerini aktive etmesi sonucu nöronlara Ca^{2+} girişini artırdığı ve böylece aşırı NO sentez ve salıverilmesine neden olup nöron ölümüne yol açtığı ileri sürülmüştür.

NO'nun trombin ve aktive edilmiş trombositlerden salıverilen maddeler tarafından endotelden salgılanmasına ve diğer kanıtlara dayanılarak, damar çeperinde **trombus oluşmasını engellediği,** trombus oluştuğunda damar çapını artırarak tıkanmayı önlediği ve endotele-bağımlı vazodilatasyonun genelde dolaşımın lokal homeostazına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. **Aterosklerotik damarların** çeperinde **NO yapımının azaldığı veya kaybolduğu** bulunmuştur. Koroner baypas ameliyatlarında yerleştirilen internal mammaria arteri greftlerinin, safen venden yapılanlara göre daha uzun bir süre tıkanmadan kalması, arter endotelinin NO sentez ve salıverme kapasitesinin daha yüksek olması ile açıklanmıştır.

Hipertrofik pilor stenozunda pilorda ve akalazia olgularında özofagusta NOS'un kaybolduğu saptanmıştır. Ayrıca NOS geni "knock out" farelerde bu bozuklukların oluştuğu görülmüştür.

VII. Diğer Otakoidler

Otakoidler bölümünün girişinde belirtildiği gibi, bundan önceki konularda otakoid nitelikleri ağır basan ve farmakoloji yönünden önemli olan endojen maddelere değinilmiştir. Aşağıda son yıllarda yapılan araştırmalar sonucu bulunan ve farmakolojik yönden önemli gözüken üçü damar endotelinden, biri solunum yolu epitelinden ve diğeri trombositler ve diğer hücrelerden kaynaklanan dört otakoide değinilmiştir.

Endotel-kaynaklı hiperpolarizan faktörler (endothelium-derived hyperpolarizing factors): Damar endotelinden salıverilen, fakat EDRF'den farklı olarak damar düz kas hücrelerinde **hiperpolarizasyonun eşlik ettiği bir gevşeme** yapan bir faktör 1980'lerde tanımlanmış ve **endotel-kaynaklı hiperpolarizan** faktör adı verilmiştir. Esas olarak membran Na^+, K^+-ATPazını aktive ederek ve ATP'ye duyarlı ya da Ca^{2+}'a bağımlı K^+ kanallarını açarak hiperpolarizasyon yapar. Özelliklerine Kitabın 5. Baskı 3. Cildinde s. 2920'de değinilmiştir. Daha sonra endotel kaynaklı **iki hiperpolarizan, düz kas gevsetici faktör daha bulunmuştur.** Bunlardan bir grubunu, endotelde araşidonik asidden bir sitokrom P450 enzimi tarafından oluşturulan eikozanoidler olan **epoksieikozatrienoik asidler** oluşturur; bunlar düz kaslarda K^+ kanallarını açarak hiperpolarizasyon yaparlar. Diğer bir faktör aynı mekanizmayla kobay trakea düz kasında gevşeme yapan endotelin-3 (ET-3)'tür.

Epitele-bağımlı gevşetici faktör (EpDRF, epithelium-dependent relaxant factor): Trakea epitelinden salıverilen bir faktör veya birden fazla fakörün havayolunun düz kasında gevşeme yaptığı ilk olarak 1985'te Flavahan ve diğer araştırıcılar tarafından köpek, sığır ve kobay trakeasında gösterilmiştir. Ertesi yıl İlhan ve Şahin (1986) geliştirdikleri in vitro koaksiyel biyoesey sistemi ile EpDRF'nin varlığı hakkında direkt kanıt elde etmişlerdir. Kolinerjik ve histaminerjik agonistlerin, epitelden EpDRF salıverilmesine neden olarak, kendilerinin havayolu düz kasları üzerindeki direkt büzücü etkilerini modüle ettikleri gösterilmiştir. EpDRF'nin yapısı ve bir veya birden fazla maddeden mi oluştuğu bilinmemektedir.

Trombosit aktive-edici faktör (PAF, platelet-activating factor)

Karbon atomlarının biri üzerinde alkillenmiş ve diğeri üzerinde asetillenmiş gliseril 3-fosfokolin türevi olan lipid kaynaklı bir otakoiddir. Alkil grubu uzun zincirlidir ve sabit uzunlukta değildir; zincirdeki karbon sayısı 11 ile 17 arasında değişir ve bu nedenle PAF, benzer yapıdaki maddelerin bir karışımıdır. Kimyasal adı 1,0-alkil-2-asetil-sn-gliseril-3 fosfokolindir.

Biosentezi: Trombositlerde, nötrofil ve eozinofil lökositlerde, monositlerde, damar endotel hücrelerinde, mast hücrelerinde ve böbrekte mezanjiyal ve interstisyel hücrelerde fosfolipidlerden iki basamaklı bir reaksiyon ile sentez edilir.

Farmakolojik etkileri: PAF çeşitli farmakolojik ve biyolojik etkinlikler gösteren bir otakoiddir; onun için PAF adı yanıltıcı sayılır. **Güçlü vazodilatör ve hipotansif etkisi** vardır. **Böbrekte belirgin vazokonstriksiyon** yaparak böbrek kan akımını ve itrah fonksiyonunu düşürür. Yüksek dozda intravasküler trombosit agregatları oluşturmasından ve vazokonstriktör otakoidlerin salıverilmesine neden olmasından dolayı bazı organların kan akımını azaltır. **Pulmoner dolaşımda vazokonstriksiyon** yapar. Kapiler ve venüllerin **permeabilitesini artırır;** cilt içine PAF injeksiyonu **Lewis'in üçlü cevabını** meydana getirir.

Trombositleri stimüle ederek agregasyona ve TxA_2 salıverilemesine neden olur; yıkımın artması nedeniyle **trombositopeni** yapar. Trombus oluşumuna katkıda bulunur. Lökositleri, özellikle polimorfonükleer lökositleri, aktive eder, onların degranülasyonuna, lökotrien, lizozomal enzim ve superoksid anyonu salıvermelerine neden olur; damar endoteline yapışıp damar dışına kaçmalarını (lökodiapedez'i) artırır. Lökosit ve monositlerin agregasyonuna neden olur. Kandaki sayılarını azaltır.

Gastrointestinal, bronş ve uterus düz kaslarını kasar. Midede ülser oluşturur halen bilinen en güçlü **ülserojenik** maddedir.

Endojen olarak oluşan PAF'ın **overde folikülün olgunlaşmasına, ovülasyona, fertilizasyona ve zigotun endometriyuma implantasyonuna katkısı vardır.** Doğum eyleminin başlaması ile amniyon sıvısında PAF düzeyi yükselir; PAF'ın uterusta PGE_2 salıverilmesini artırarak doğum eylemine katkıda bulunduğu sanılmaktadır. PAF antagonistleri doğum eylemini geciktirirler.

PAF'ın, çeşitli sitokinler, lipoksijenaz ürünleri, IgE reseptör ekspresyonu, granulosit-monosit koloni stimüle edici faktör oluşumu ile etkileşerek **tip I alerji, inflamasyon, endotoksin şoku ve bronşiyal astma** gibi patolojik olaylara değişik derecelerde katkısı olabileceğini gösteren kanıtlar giderek artan bir şekilde ortaya konulmaktadır.

PAF çeşitli etkilerini hedef hücrelerde kendine özgü reseptörleri etkileyerek oluşturur.

Beş bin yıl öncesinden beri bilinen ve Çin'de halen farmakopelere kayıtlı **Ginkgo biloba** ağacının yaprakları geleneksel olarak astma ve bronşit tedavisinde kullanılmıştır. Bu bitkinin yaprak ve köklerinden PAF'ın etkilerini bloke eden çeşitli terpenler izole edilmiştir. **Ginkgolidler** diye adlandırılan bu terpenlerden (terpenlaktonlardan) BN 52020, BN 52021 ve BN 52022 en güçlü olanlarıdır. **Ginkgo biloba yaprağı ekstresini** içeren **Tebocan** adlı bir müstahzar periferik ve serebral damar hastalıklarında, dolaşan kanın akışkanlığını artırdığı iddiasıyla Türkiye'de son zamanlarda pazarlanmıştır. Adıgeçen ekstrelerde %6 oranında gingkgolid ve %24-25 oranında **ginkgo-flavonglikozid** bulunur. Bu ekstrelerin periferik damar hastalıklarında kullanılışına s.1201'de değinilmiştir.

XI. BÖLÜM

VİTAMİNLER

90. KONU VİTAMİNLERLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER, 1466
91. KONU YAĞDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER, 1473
92. KONU SUDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER, 1489

90. Konu
VİTAMİNLERLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Giriş • Vitaminlerin Kaynakları • Vitaminlere Gereksinimin Genel Değerlendirilmesi • Gereksinimin Sayısal Değerlendirilmesi • Vitamin Eksikliği • Vitamin Zehirlenmesi • Vitamin Suistimali • Tavsiye edilen günlük rasyon değerleri tablosu • Vitaminlerin Sınıflandırılması •

Vitaminler, vücutta metabolik olayların normal bir şekilde meydana gelmesi ve sağlıklı durumun sürdürülmesi için gerekli olan, vücutta sentez edilmeyen veya yetersiz derecede sentez edilen ve besinler içinde çevreden ufak miktarlarda alınması zorunlu olan organik maddelerdir. Sağlıklı yaşam için besin içinde ufak miktarda alınmaları gereken vitaminlere ve demir, çinko, bakır, iyod, selenyum, krom vb. esansiyel mineral bileşiklerine **mikrobesleyiciler** adı verilir. Besinlerin dört ana öğesi olan proteinler, yağlar, karbonhidratlar ve başta sodyum klorür olmak üzere elektrolit dengesi için gerekli inorganik tuzlar gibi **makrobesleyiciler** saf olarak alındıklarında, yeterli miktarda vücuda girseler bile, sağlıklı durumun sürdürülmesini sağlayamazlar. Bunlarla birlikte **vitaminlerin,** esansiyel amino asidlerin, esansiyel doymamış yağ asidlerinin ve demir, çinko, bakır, iyod, selenyum, krom, magnezyum, manganez, molibden, vanadyum ve silisyum gibi **esansiyel minerallerin** de alınması gereklidir. Deney hayvanlarını çeşitli vitaminlerden veya esansiyel minerallerden yoksun deneysel diyetle beslemek suretiyle bu maddelerin eksikliğine bağlı patolojik durumlar belirlenmiştir. İnsanlarda ise bazı vitaminlerin veya esansiyel minerallerin diyetteki eksikliği halinde patolojik durumların ortaya çıktığını göstermek her zaman mümkün olmamıştır. Kitabın bu bölümünde esas olarak, insanlarda ve diğer memeli türlerinde eksikliği durumunda patolojik bozukluğa yol açan vitaminlere değinilmiştir.

Vitaminlerin fizyolojik olaylardaki önemleri, bunların bazılarından vücutta oluşan metabolitlerin hücrelerde **koenzim ve kofaktör** fonksiyonu yapmalarından, A ve D vitamini prekürsörlerinden oluşan aktif metabolitlerin ise kendilerine özgü reseptörler aracılığı ile belirli genlerin ekspresyonu üzerinde steroid-benzeri etkileriyle hedef hücrelerdeki temel olayları kontrol etmelerinden ileri gelir.

Bazı vitaminlerin besinler içinde doğal olarak bulunan veya prekürsörlerden vücutta oluşan ya da sentezle yapılan çeşitli şekilleri vardır. Bunlar nitelikleri bakımından birbirlerine benzerler, fakat aralarında nicel bakımdan fark vardır. Aynı vitaminin bu çeşitli şekillerine onun **vitamerleri** adı verilir. Örneğin D vitaminin D_2 ve D3 vitaminleri olmak üzere en az iki vitameri bulunur; piridoksin'in piridoksal ve piridoksamin gibi 2 vitameri ve K vitaminin çok daha fazla sayıda vitameri vardır. O halde belirli bir vitamin için bazen tek bir vitaminden değil vitaminlerden söz edilir.

Vitaminlerin Kaynakları

Vitaminlerin çoğu bitkisel veya hayvansal besinler içinde dışardan alınırlar. Bazı vitaminler ise vücutta, yetersiz miktarda da olsa sentez edilebilirler ve kısmen bu şekilde kısmen de besinler içinde sağlanırlar. Bunun örnekleri, vücutta 7-dehidrokolesteroldan sentez edilen D3 vitamini, triptofan amino asidinden sentez edilen niasin ve kalın barsak florasındaki mikroorganizmalar tarafından sentez edilen K vitaminleri, piridoksin, niasin ve tiamindir (niasin barsak florasında da sentez edildiğinden bu tür vitaminler için de örnek oluşturur). B12 vitamini insanda kalın barsak florasında sentez edilirse de oradan absorbe edilmediği için bunun bir yararı olmaz. Askorbik asid (C vitamini) insan,maymun ve kobaylarda vücutta sentez edilmez; sadece besinler içinde sağlanır; diğer bazı memeli türlerinde karbonhidrat metabolizmasının bir ara ürünü olarak vücutta askorbik asid sentez edilir. Bu niteliğe sahip memeliler için askorbik asid vitamin sayılmaz.

Suda çözünen vitaminler (B_{12} vitamini hariç) ve yağda çözünen E ve K vitaminleri genellikle bitkisel besinler (sebzeler, meyveler ve hububat türleri gibi) içinde bulunurlar. Yağda çözünen A ve D vitaminleri,vücutta bazı yerlerde birikmeleri nedeniyle, et, karaciğer, et yağı, yumurta ve süt gibi hayvansal kaynaklı besinler içinde bulunurlar; ancak A vitamininin prekürsörleri olan karotenler bitkisel kaynaktan sağlanır.

Karbonhidrat, protein ve yağ gibi ana besin öğelerini yeterli miktarda ve özellikle, çeşitli kaynaklardan sağlanmış bir şekilde içeren besinlerle yapılan dengeli beslenme, bazı özel durumlar hariç vücudun günlük gereksinmesine yetecek kadar vitamin sağlar.

Besinler içindeki, yağda-çözünen vitaminler ısı, hava ve ışıktan pek etkilenmezler. Tiamin, folik asid, pantotenik asid ve özellikle askorbik asid gibi suda-çözünen vitaminler ise, besin maddelerinin kaynatma ve kızartma gibi işlemler sırasında ısıya maruz bırakılmaları sonucu kısmen (az veya çok) parçalanırlar. Yemek suyunun atılması, besinler içindeki suda çözünen vitaminlerin bir kısmının yitirilmesine neden olur. Riboflavin ve folik asid ultraviyole ışığına duyarlıdır. Askorbik asid durmakla çabuk oksidlenir ve etkinliğini yitirir. Hava ve ışık etkisi ile bozulan vitaminleri içeren besinler taze de-

gillerse vitamin değerleri genellikle düşüktür. Konserve yapma işlemi de besinlerin bazı vitaminlerden fakirleşmesine yol açabilir.

Buğday ununun veya pirinç tanelerinin, perikarbından (kepeğinden) arıtılmak suretiyle beyazlatılması, onların tiamin içeriğini belirgin bir ölçüde azaltır.

Anne sütüyle beslenen bebeklerde, süt debisinin yeterli olması ve annenin yeterli beslenmesi koşuluyla ilave vitamin verilmesine gerek yoktur.

İnek sütü ile beslenenlerde ise ilave vitamine (en azından D vitaminine) gerek vardır. **Gebe kadınlarda** aşağıdaki vitaminler yanlarında belirtilen günlük miktarlarda ilave olarak verilmelidirler: D vitamini 400 Ü, folik asid 0.8 mg ve 30 mg elementel demir eşdeğeri demir bileşiği. Emziren kadınlarda da, artan vitamin gereksinimini (bak. Tablo 90.2) karşılamak üzere, uygun bir vitamin suplemantasyonu yapılabilir.

Vitaminlere Gereksinimin Genel Değerlendirilmesi

İnsanın günlük vitamin gereksinimi çeşitli faktörlere bağımlıdır. Yağda çözünen vitaminler genellikle vücutta depo edildikleri için bunların bir süre yetersiz miktarda alınmaları, daha sonra artırılmış miktarda alınmaları koşuluyla, vitamin eksikliği belirtilerine neden olmaz. Suda çözünen vitaminler genellikle bu özelliğe sahip olmadıklarından, onların, günlük gereksinimi karşılamaya yetecek miktarlarda düzenli bir şekilde alınmaları gerekir.

Vitamin gereksinimini etkileyen faktörlerin başlıcaları aşağıda belirtilmiştir:

(i) Gebelik, laktasyon, büyüme (bebekler ve çocuklar) ve meslek ya da sportif etkinlik nedeniyle yapılan aşırı kas çalışması gibi, vücutta metabolik olayların hızlandığı **fizyolojik durumlar:** Bu durumlarda vitamin gereksinimi artırmıştır.

(ii) Ağır (veya uzunca süren hafif) ateşli hastalıklar, travma, hipertiroidizm ve ağır doku yıkımı gibi metabolizmanın hızlandığı **patolojik durumlar:** Bu durumlar da vitamin gereksiniminde artmaya yol açarlar. Bir haftayı geçen diyarelerde ilave B vitamini verilmesi tavsiye edilir. Sürekli **hemodiyaliz yapılan** böbrek hastalıklarında hemodiyalizle vücuttan önemli ölçüde uzaklaştırılın folik asid, piridoksin ve askorbik asid günlük gereksinim değerine eşit veya 3 misline kadar varan miktarlarda ilave verilmelidir.

(iii) **Diyetin dengesi:** Diyette ana besin öğelerinden birinin veya birkaçının miktarının değişmesi, belirli bir vitamine olan gereksinimi azaltabilir veya çoğaltabilir. Bunun çeşitli örnekleri vardır. Niasin'in kaynağı kısmen, proteinli besinler içindeki triptofan olduğundan, proteinden fakir diyetle veya mısır gibi az triptofan içeren diyetle beslenme niasin gereksinimini artırır. Doymamış yağlardan zengin diyet E vitaminine olan gereksinimi ve bebeklerde proteinden zengin diyet askorbik aside gereksinimi artırır. Karbonhidrattan zengin diyet tiamine gereksinimi çoğalttığı halde, yağ ve proteinden zengin diyet bunu azaltır. Selenyum ile E vitamini arasında sinerjistik etkileşme vardır; deney hayvanlarında selenyum alımı azaldığında E vitamini gereksimininin arttığı gösterilmiştir.

(iv) **Biyoyararlanım durumu:** Mide-barsak kanalı ile ilgili bazı patolojik durumlar ve ağızdan alınan bazı ilaçlar belirli vitaminlerin barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar; bu nedenle vitamin gereksinimini artırırlar. Yağ absorpsiyonunun bozulduğu malabsorpsiyon durumlarında, örneğin söliyak hastalığı, tropik spru, hepatobiliyer hastalıklar (safra yolları tıkanıklığı ve hepatik siroz gibi), kistik fibrozis ve diğer pankreas hastalıkları, abetalipoproteinemi ve laksatif olarak uzun süre sıvı parafin kullanılması gibi durumlarda, yağda çözünen vitaminlerin absorpsiyonu azalır ve bunlara gereksinim artar. Total gastrektomi yapılmış olanlarda B_{12} vitamininin oral biyoyararlanımı pratik olarak sıfırdır; bunlara parenteral B_{12} vitamini düzenli olarak verilmelidir.

(v) **Genetik ve diğer kişisel özellikler:** Belirli bir vitaminden yoksun diyetle beslemek suretiyle insanlarda yapılan denemelerde bazı deneklerin diğerlerine oranla vitamin eksikliğine daha dayanıklı oldukları ve bunlarda belirgin eksiklik belirtilerinin oluşmadığı saptanmıştır. Öte yandan az sayıda da olsa bazı kimselerde, bunlar toplumdaki diğer bireyler için yeterli olan miktarda, hatta biraz fazlasıyla vitamin almakta olsalar bile vitamin eksikliği sendromunun oluştuğu gözlenmiştir. Bu olgular, vitamin gereksiniminin genetik anormallikler ve diğer bazı kişisel özellikler tarafından değiştirilebileceğini telkin eder. Bu özelliklerin nedeni son zamanlarda aydınlatılmaya başlanılmıştır. Bazı kimselerde konjenital metabolizma bozukluklarına bağlı olarak vücutta piridoksin ütilizasyonunun azaldığı saptanmıştır; bunlarda hücreye yeterli miktarda piridoksin girebilmesi için normal gereksinimin üstündeki miktarlarda piridoksin verilmesi gerekir.Vitaminlerin barsaktan absorpsiyonunda veya vücuttaki transportunda meydana gelen genetik kaynaklı bozukluklar da *göreceli* vitamin eksikliğine zemin hazırlayabilirler. Bu durum B_{12} vitamini, folik asid ve E vitamini için insanlarda gösterilmiştir. Bazı durumlarda vitaminin kofaktör görevi yaptığı enzim proteininin, yapısının bozulması nedeniyle, kofaktöre afinitesinin azaldığı bulunmuştur.

(vi) **İklim ve coğrafi bölge:** Bu faktörler çevrede varolan besin çeşitlerinin kısıtlı olmasına yol açarak besinler içinde alınan vitamin miktarını azaltmaları yanında, beslenme dengesini de bozabilirler ve böylece vitamin

gereksinimini değiştirebilirler. Bu faktörlerle ilgili özel bir durum D vitaminine olan gereksinimin değişmesidir.Güneşli bir çevrede, açık havada yaşıyanlarda ciltte yeterli derecede vitamin sentez edildiği için bu vitamine gereksinim azalır. D vitamininin en önemli kaynağı ciltir. Kuzey ülkeleri ve subtropik ülkelerin derin vadi içlerindeki yerleşme yerleri gibi az güneşli yerlerde yaşayanlarda veya mesleki nedenlerle gündüz vaktini kapalı yerlerde geçirenlerde D vitamini gereksinimi artar. Güneşli ortamda yaşadığı halde geleneksel nedenlerle fazla örtünen kadınlarda da aynı durum sözkonusu olabilir.

(vii) **Vitaminin depolanma durumu:** Suda çözünen vitaminler vücutta kısıtlı bir ölçüde depolanırlar; bu nedenle dokularda yeterli vitamin düzeyinin sürdürülebilmesi için sık olarak alınmaları gerekir. Bu vitaminlerin eksik alınması nisbeten kısa bir sürede vitamin eksikliği belirtilerine yol açar. Oysaki yağda çözünen vitaminler karaciğer ve yağ dokusunda büyük ölçüde depolanırlar; eksik alındıklarında klinik belirtilerin ortaya çıkması geç olur. Ancak depolanma özelliği, bu vitaminlerle akut zehirlenme olasılığını artırır.

(viii) Antivitamin (antimetabolit) niteliğinde olan veya vitaminlerin farmakokinetiğini değiştiren **ilaçlarla tedavi**: Bu nedenle oluşan vitamin gereksinimi artmasının ve vitamin eksikliğinin birçok örnekleri vardır ve Tablo 90.1'de gösterilmişlerdir.

Gereksinimin Sayısal Değerlendirilmesi

İnsanlar üzerinde, eksik vitamin içeren diyetle etraflı bir çalışma yapmanın getirdiği zorluklar nedeniyle çeşitli vitaminler için **günlük minimal gereksinim** değerlerinin kesinlikle saptanması mümkün değildir. Vitamin eksikliğine karşı dayanıklılığın kişiler arasında değişkenlik göstermesi de böyle bir incelemede sorun oluşturur ve sonuçların yorumunu güçleştirir. İngiltere'de yapılan bir incelemede A vitamini içeren besin maddelerinden yoksun bir diyete 14 ay süre ile tabi tutulan gönüllü 23 denekten sadece 3'ünde, A vitamini eksikliği sendromunun en hafif derecesi diye nitelendirilebilen gece körlüğü oluşmuş ve diğerlerinde belirgin bir bozukluk saptanmamıştır. Gece körlüğü olan denekleri günde 1300 ünite gibi oldukça düşük miktarda vitamin vermek suretiyle tedavi etmek mümkün olmuştur. Diğer bir incelemede, günde 10 mg gibi düşük miktarda askorbik asid içeren diyetle 14 ay beslenen deneklerde belirgin bir patolojik bozukluğun ortaya çıkmadığı görülmüştür. Aynı incelemede askorbik asidden tümüyle yoksun diyetle beslenen diğer bir denek grubunda 17 nci haftadan itibaren giderek artan bir şiddette eksiklik belirtilerinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu olguları günde 10 mg gibi,normal bir kişi için tavsiye edilen günlük miktarın çok altındaki dozda vitaminle tedavi etmek mümkün olmuştur.

A.B.D. ve İngiltere gibi bazı batı ülkelerinde yiyecek maddelerinin besin olarak değerlendirilmesine ve günlük diyetin düzenlenmesine esas olmak üzere her bir vitamin için **"tavsiye edilen günlük rasyon" (recommended daily allowance, RDA)** değeri saptanmıştır. Bu saptama günlük 2000 kilokalorilik besin alımına göre yapılmıştır. Bu rasyonlar o ülkelerin yerel özelliklerine göre ve teorik bir biçimde belirlenmiş olup **minimal günlük gereksinim**'in çok üstündedirler (genellikle 2-3 katı). A.B.D.'nde Ulusal Araştırma Kurumunun Besin ve Beslenme Kurulu tarafından yayınlanan günlük vitamin rasyonları çizelgesi, Tablo 90.2'de gösterilmiştir. Bu çizelgenin aslı, vitaminler yanında proteinler ve çeşitli mineraller için saptanan günlük rasyonları ve ayrıca günlük besinin sahip olması gereken toplam kalori değerlerini de içerir. İngiltere'de Sağlık ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından kabul edilen günlük rasyon değerleri sözkonusu çizelgedekine yakından benzer. 1980'lerde bu iki ülke ile o zamanki Sovyetler Birliği, Fransa, Almanya ve Japonya'da erişkin erkekler için saptanan "tavsiye edilen günlük rasyon" değerlerini gösteren bir tablo Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde gösterilmiştir (bak. Tablo 90.3). Bu tablonun incelenmesinden anlaşılacağı üzere sözkonusu günlük rasyon, ülkeler arasında oldukça fazla değişkenlik gösterir, uluslararası bir standart yoktur ve rasyonu saptanan vitaminlerin türü ve sayısı ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir.

Resmi "tavsiye edilen günlük rasyonlar"ın biyolojik olmaktan ziyade belgesel değerleri vardır. Bu miktarlar, o ülkelerde toplumun çeşitli kesimlerinin genel beslenme durumu ile ilgili koşullara bağımlıdır. Bu nedenle bir ülke için belirlenen değerleri diğerine uygulamak hatalı olabilir. Günlük rasyon çizelgeleri **aşağıdaki durumlar bakımından** önemlidirler: (i) Toplumun çeşitli kesimlerinin beslenme durumunun değerlendirilmesine yönelik çalışmalarda kıyaslama ve sonuca varma yönünden bir standard değer oluştururlar. (ii) Fazla personel çalıştıran fabrika ve diğer kuruluşlar, askeri birlikler ve yatılı okullar gibi geniş bir kitleye yemek veren yerlerde günlük besin rasyonunun değerlendirilmesini kolaylaştırırlar. (iii) Tarım ve besin politikasının ve ayrıca, vitaminlere ilişkin ilaç politikasının saptanmasında temel oluşturabilirler.

Yukarıda belirtildiği gibi vitaminler için **minimal günlük gereksinim değerleri,** kesin şekilde saptanmamış olmakla beraber,tıp ve beslenme ile ilgili kaynaklarda bazı ampirik değerler verilmiştir. Bu **değerler ortalama vitamin gereksinim değerleri** olarak da kabul edilebilir. Sözkonusu değerler, genel bir kural olarak, "tavsiye edilen günlük rasyonlar"ın yarısı ile beşte biri kadardırlar.

Günlük vitamin rasyonunun saptanması konusunda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile Birleşmiş Milletler Örgütü Besin ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından yapılan incelemeler de vardır. Ülkemizde vitaminler ve diğer besin

TABLO 90.1
İlaç-vitamin etkileşmeleri[1]

Etkileyen ilaç	Etkilenen vitamin	Vitamin eksikliği mekanizması	Vitamin eksikliği belirtileri[2]
Azot protoksid	B_{12} vitamini	Metilkobolamin'in inaktivasyonu	Kemik iliğinde megaloblastik değişme
Fenitoin ve fenobarbital	Folik asid	Absorpsiyon azalması Vitamin koenzimlerinin kompetitif inhibisyonu	Megaloblastik anemi
	D vitamini	Enzim indüksiyonu	Raşitizm, osteomalasi
	K vitamini	Enzim indüksiyonu (gebede)	Neonatal hemoraji
Hidralazin	Piridoksin	Birbiri ile birleşme	Periferik nöropati
İrritan pürgatifler	D vitamini	Absorpsiyonun azalması[3]	Osteomalasi
İzoniazid	Piridoksin	İtrahın artması Dokuda ütilizasyonun azalması Nlasin Vitamin koenzimlerinin kompetitif inhibisyonu	Periferik nöropati, ve konvülsiyonlar Anemi (bebeklerde) Pellagra
Kolestiramin	Folik asid	Vitaminle kompleks oluşturma	Megaloblastik anemi
	B_{12} vitamini	İntrinsik faktörün inhibisyonu	Megaloblastik anemi
	A,D,K vitaminleri	Safra tuzlarının inaktivasyonu	Osteomalasi Hipoprotrombinemi
Kolşisin	B_{12} vitamini	Absorpsiyonun azaltılması	–
Kumarinler (varfarin vb.)	K vitamini	Kompetitif antagonizma	Kanama
Metotreksat	Folik asid	Dihidrofolat redüktazın inhibisyonu	Megaloblastik anemi
Neomisin	B_{12} vitamini	İnce barsak epitelinin zedelenmesi ve absorpsiyon azalması	–
	A vitamini	İnce barsak epitelinin zedelenmesi Safra tuzlarının inaktivasyonu	–
Oral kontraseptifler (estrojen nedeniyle)	Folik asid	Absorpsiyonla ilgili enzimlerin inhibisyonu Folat-bağlayan makroglobülin sentezinin artması Enzim indüksiyonu	Megaloblastik anemi
	Piridoksin	Triptofan yıkımının artması Apoenzime karşı vitaminle yarışma	Depresyon
PAS	B_{12} vitamini	Absorpsiyon azalması	Megaloblastik anemi
Penisilamin	Piridoksin Folik asid	İtrahın artması Absorpsiyon azalması	Periferik nöropati Megaloblastik anemi
Potasyum klorür	B_{12} vitamini	İleum pH'sinin düşmesi	–
Pirimetamin	Folik asid	Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu	Megaloblastik anemi

TABLO 90.1 (devamı)

Etkileyen ilaç	Etkilenen vitamin	Vitamin eksikliği mekanizması	Vitamin eksikliği belirtileri[2]
Salisilatlar	Folik asid	Proteine bağlanmasının azalması	–
	C vitamini	Trombosit ve lökositlere uptake'in azalması	–
	K vitamini	Belli değil	–
Sulfasalazin	Folik asid	Absorpsiyonun azalması	Megaloblastik anemi
Tetrasiklinler	C vitamini	İtrahın artması	–
Triamteren	Folik asid	Dihidrofolat redüktazın inhibisyonu	Megaloblastik anemi
Trimetoprim (ve ko-trimoksazol)	Folik asid	Dihidrofolat redüktazın inhibisyonu	Megaloblastik anemi

1. Etkileşme örneklerinin çoğu Oversen (1979)'dan alınmıştır.
2. Bazı etkileşmeler klinik bozukluğa neden olmaz, sadece subklinik değişme yapar. Bunların karşısına tabloda çizgi konulmuştur.
3. Absorpsiyon azalması barsak epitelinin bozulmasına ve peristaltik hareketlerin hızlanmasına bağlıdır.

öğeleri için günlük rasyonlar henüz standart bir şekilde saptanmamıştır. Günlük rasyonun saptanması ülke düzeyinde çok cepheli bir inceleme gerektirir. Sonuca varabilmek için örnekleme yapılarak bireylerin günlük kalori alımı, günlük diyet içindeki çeşitli besin türlerinin miktarı, bu miktarlara uyan vitamin içerikleri, kişinin günlük vitamin alımı kestirimi, serum vitamin düzeyi ve sağlık durumu gibi parametrelerin incelenmesi gerekir.

Bazı kimseler, dengeli ve yeterli beslenmeleri nedeniyle ilave vitamin almaya gereksinimlerinin olmamasına karşın, daha sağlıklı yapması, daha güçlü hissettirmesi ve hastalıklara karşı koruması gibi yanlış inanışlar veya çevresindekilere özenme nedeniyle **gereksiz yere ilave vitamin (vitamin süplemantasyonu)** alırlar. A.B.D.'de Amerikan Tıp Derneğinin Bilimsel İşler Konseyi sağlıklı kimselerin, günlük vitamin alımının, **"tavsiye edilen günlük rasyon"un % 150'sini geçmemesini tavsiye etmektedir.** Sözkonusu eğilimin son yıllarda gelişmiş ülkelerden Türkiyeye de geçmesi nedeniyle mültivitamin + mineral içeren müstahzarların sayısı ve tüketimi artmıştır. Ancak bazı nüfus kesimlerinde belli vitaminlerin eksikliği riski fazla olduğu için ilave vitamin alımı sağlık makamlarınca teşvik edilmekte ve belirli besinlere vitamin katılmaktadır. Bunlara zenginleştirilmiş veya **kuvvetlendirilmiş ("fortified") besin** denir. Bunun örnekleri süte D ve A vitamini katılması, una (dolayısıyla ekmeğe) folik asid, tiamin, piridoksin ve duruma göre niasin katılmasıdır.

Vitamin müstahzarlarının, mineral içerenler dahil, bir besin maddesi ya da reçetesiz (tezgah-üstü, OTC) ilaç veya reçete ile satılması gereken bir ilaç mı sayılacağı ilaç düzenleme makamlarınca üzerinde durulan bir konudur. Bu ayırım için müstahzarın prospektüsünde indikasyonla ilgili iddiaya ve farmasötik şekildeki miktara bakılır. Tıbbi bir durumu düzeltmeye veya tedaviye ilişkin bir iddia yoksa ve farmasötik şekil içindeki miktar vitaminlerin günlük tavsiye edilen rasyon (TGR) değerini geçmiyorsa birçok AB ülkesinde bu şekildeki müstahzarlar reçetesiz ilaç veya besin maddesi ya da besin eklentisi (suplementi) kategorisine girer. Tıbbi iddia taşıyanlar ve/veya TGR'nin belirli bir katını (İtalyada 1.5 kat, Türkiyede 2.5 kat, Almanyada 3 kat) geçenler için genellikle reçete ile alınma zorunluluğu getirilmiştir. Türkiyede bir tableti veya başka bir farmasötik şekli içinde TGR'nin 2.5 katı veya daha az vitamin içeren ve bir tıbbi iddia taşımayan bir vitamin müstahzarı diğer besin eklentileri gibi **"ara ürün"** sayılır. Sağlık Bakanlığı, AB'deki "OTC" ilaçların Türkiyedeki eşdeğeri sayılan "ara ürün" statüsündeki ilaçları düzenleyen bir yönetmelik çıkarmıştır.

Belirgin derecede toksik vitaminler olan **A vitaminini** bir farmasötik şekli içinde (örneğin tabletinde) **10.000 üniteden fazla, D vitaminini ise 4000 üniteden fazla** içeren vitamin müstahzarlarının **mutlak surette reçete ile verilmesi** tavsiye edilir.

Vitamin Eksikliği

Aşağıdaki durumlar **vitamin eksikliğine bağlı patolojik bozuklukların ortaya çıkması**na neden olabilirler:

(i) Besin içinde kişinin gereksinimine yetecek kadar vitamin bulunmaması: Fakirlik, kıtlık, bilgisizlik, yeme ve yemek hazırlama geleneği ve özel diyete tabi tutulma gibi nedenlerle besin içinde yeterli vitamin alınamaması, vitamin eksikliği sendromlarının oluşmasına yol açabilir. Alkolizm, alkol lehine dengesiz beslenme nedeniyle çeşitli vitaminlerin eksik alınmasına yol açar; bu durumda B vitaminlerinin absorpsiyonu da

azalır. Gelişmiş ülkelerde vitaminlerin yetersiz alımına bağlı hastalıkların en başta gelen nedeni alkolizmdir. Anoreksi nedeniyle veya zayıflama için ya da acayip beslenme özentisi nedeniyle diyetin miktarca ve/veya çeşitçe kısıtlanması da vitamin eksikliğine yol açabilir. **(ii) Besinlerin sindirim ve absorpsiyonunun bozulması:** Yağlı besinlerin sindirim ve absorpsiyonunun bozulduğu kronik sindirim sistemi hastalıkları yağda çözünen vitaminlerin eksikliğine bağlı sendromlara neden olabilir. Kronik ishal, mide veya barsak rezeksiyonu ve malabsorpsiyon sendromu hallerinde ayrıca suda çözünen vitaminlerin absorpsiyonu da azalır. Bazı ilaçlar da vitaminlerin barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar. Bunlara 11. Konuda değinilmiştir. **(iii) Gereksinimin artması:** Gereksinimin artmasına yol açan ve bundan önceki kısımda sayılan durumlar (özellikle gebelik, laktasyon ve büyüme) *nisbi* vitamin eksikliğine neden olurlar. Bu gibi durumlarda, sadece dengeli ve yeterli beslenme ile günlük vitamin gereksiniminin sağlanması mümkün olmayabilir. Mama ile beslenen bebeklerin vitaminlere olan gereksinimi, anne sütü ile beslenenlere göre genellikle daha fazladır. Anne sütü ,çeşitli vitaminleri en az annenin plazmasındakine eşit konsantrasyonlarda içerir. Erişkinlerde ağır işlerde çalışan kesimde veya sporcularda olduğu gibi, günlük kalori alımının (özellikle karbonhidrat alımının) artması tiamine gereksinimi, orantılı bir şekilde artırır.

Vitamin türüne göre değişmek üzere,uzun veya kısa bir süre eksik vitamin alınması halinde, önce **klinik belirti vermeyen (subklinik) metabolizma bozuklukları** ve diğer tür bozukluklar gelişir. Subklinik vitamin eksikliği durumları; belirgin vitamin eksikliği sendromlarına (diğer bir deyimle avitaminozlara) oranla daha sık ortaya çıkarlar. Eksiklik, **avitaminoz** derecesine gelmişse bu durumun düzeltilmesi için eksik olan vitamin veya vitaminlerin terapötik dozda verilmesi gerekir. **Günlük terapötik doz,** kural olarak, "günlük rasyon"un iki katı kadardır; bazen daha fazla olabilir.

Günlük diyette genel olarak gereksinime yeten miktarda vitamin bulunmasına karşın eksikliğe yol açan **göreceli vitamin eksikliği** durumları içinde en sık görülenler gebelik, laktasyon ve bebeklik halleridir. Gebelere ve emziren annelere ilaç şeklinde günde 400 ünite D vitamin, 0.8 mg folik asid ve ayrıca 30 mg elementel demir verilmesi tavsiye edilir. Normal bebeklere, anne sütü ile besleniyorlarsa günde 400 ünite D vitamini, anne yeterli derecede C vitamini alamıyorsa 25 mg askorbik asid ve üçüncü aydan itibaren 10-15 mg demir verilmelidir. Anne sütündeki demirin biyoyararlanımı yüksek olduğundan anne sütündeki demir azlığının bebeğe ilave demir verilmesini gerektirmediğini ileri sürenler de vardır. Vitamin ile pekiştirilmemiş mamalarla beslenen bebeklere, günde 400-800 ünite D vitamini, 35 mg askorbik asid (fazla protein alanlarda 50 mg), 10-15 mg demir, 2000 ünite A vitamini (altı aylıktan küçük olanlara 500 ünite) ve ayrıca kalsiyum/fosfor oranı 1.5:1 olacak şekilde yeterli miktarda kalsiyum verilmesi gerekir. Kronik ishal ve iştahsızlığı olan, yeterince gelişme göstermeyen bebeklere günlük vitamin rasyonuna eşit miktarda B vitaminlerinin ilave (şuplemantasyon) olarak verilmesi tavsiye edilir.

Vitamin Zehirlenmesi

Vitaminlerin, besin öğesi olmaları nedeniyle, yüksek miktarda alındıklarında bile zehirli olmadıkları sanılır. Bu görüş bazı vitaminler için doğrudur. Diğer bazıları ise yüksek dozda alındıkları takdirde, toksik etkilere neden olurlar. En ciddi zehirlenme halleri, yağda çözünen vitaminler olan A ve D vitamini tedavisi sırasında ortaya çıkabılır. A veya D hipervitaminozu diye de adlandırılan bu durumlara adı geçen vitaminlerle ilgili bölümde değinilmiştir.

Yüksek dozda i.v. yoldan verilen tiamin anafilaktik şoka benzeyen bir durum oluşturabilir. Yüksek dozda niasin vazodilatör etkisi nedeniyle yüzde kızarma, sıcak basması, ciltte iğnelenme gibi farmakodinamik belirtiler meydana getirebilir. Niasin ve K vitaminleri hepatotoksik etki yapabilirler. Folik asid fazla dozda alındığında, pernisyöz anemili hastalarda teşhise yardım eden hematolojik belirtileri düzelterek hastalığı gizleyebilir, bunun sonucu nörolojik belirtilerin farkına varılmadan gelişmesine ve, varsa, daha da kötüleşmesine neden olabilir.

Vitamin Suistimali ve multivitamin preparatlarının durumu

Vitaminlerin en fazla suistimal edilen ilaç grubu olduğu söylenebilir.Suistimal edilen ilaçların çoğu için geçerli olan genel nedenler yanında, bazı özel nedenler de vitaminlerin gereksiz yere geniş ölçüde kullanılmalarına yol açar. Bazı kişiler ve hatta hekimler vitaminleri tonik olarak kabul ederler. Belirli bir hastalık veya sendrom türüne uymayan ya da nörotik tipte şikayetleri bulunan hastalarda, bazı hekimler bunları vitamin eksikliğine bağlayarak veya bunlara karşı ilaç vermiş olmak için vitamin müstahzarlarını reçetelerler; bu, doğru değildir.

Askorbik asidin en sık görülen bir hastalık türü olan nezle ve gribe karşı etkili olduğu ve sinir sisteminin metabolizmasında önemli fizyolojik rolleri bulunan tiamin ile B_{12} vitamininin ağrıya ve diğer bazı nörolojik belirtilere iyi geldiği şeklindeki yanlış iddialar da vitamin suistimaline yol açarlar. Bu yanlış inanışın somut bir kanıtı olan "analjezik ilaç (örneğin dipiron) + B vitaminleri" içeren müstahzar çeşitleri Türkiyede piyasada bol miktarda vardır ve bazı hekimler tarafından reçeteye yazılmaktadırlar.

Gerçekte vitamin eksikliğine bağlı olmayan çeşitli hastalıkların tedavisinde,yüksek dozda vitamin kullanılması diye tanımlanan **megavitamin tedavisi** geçmişte pek çok hastalık türüne karşı denenmiş ve yararsız bulunmuştur.

Öte yandan çok sayıda vitamini günlük tavsiye edilen rasyonlarını geçmeyen miktarlarda içeren klasik multivitamin preparatlarının zararlı olmaması, bazı kimselerde yararlı olabilmesi ve fiyatının görece düşük olması nedeniyle kullanılmasına bazı kaynaklar hoşgörüyle bakar. Bu preparatların kimlerde kullanılacağına karar verirken en akılcı yaklaşımın kan düzeyi ölçümü olduğu akla gelir; ancak bunun bedeli yıllık ilaç masrafına yaklaştığı için verimli bir yaklaşım sayılmaz. Bu preparatların: (i) gebeler ve gebe olma potansiyeli olanlar, (ii) kronik alkol alanlar (günde en az bir-iki "içki birimi" kadar), (iii) yaşlılar gibi en azından B_{12} ve D vitamini eksikliğini sık görüldüğü kişiler, (iv) yeterli sebze ve meyve almayanlar ya da alma olanağı bulunmayanlar ve (v) vejetaryenler gibi dengesiz beslenenlerde (özellikle B_{12} eksikliğine açıktırlar) kullanılması tavsiye edilmektedir (Willett ve Stampfer, 2002).

Mültivitamin preparatları genellikle bir çok esansiyel minerali de içerirler. Ancak içlerindeki kalsiyum, demir ve magnezyum miktarı gerekenden çok daha azdır. Düzenli mineral süplementi alınması gereği ve yararını destekleyen çalışma sayısı premenopozal kadınlarda demir ve postmenopozal kadınlarda kalsiyum suplementi alınması dışında pek yoktur.

TABLO 90.2

A.B.D'de National Academy of Sciences, National Research Council Besin ve Beslenme Kurulu tarafından hazırlanan rapordaki tavsiye edilen günlük rasyon değerleri

(Food and Nutrition Board: Recommended Dietary Allowances, 10. Baskı. NAS, NRC. Washington, D.C., 1989'dan alınmıştır)

Vitamin	0-6 aylık bebekler	6-12 aylık bebekler	1-3 yaşındaki çocuklar	4-6 yaşındaki çocuklar	7-10 yaşındaki çocuklar	Erişkinler Erkek	Erişkinler Kadın	Gebelik	Laktasyon İlk 6 ay	Laktasyon 2inci 6 ay
Yağda çözünen:										
A vitamini (μg RE)[1]	375	375	400	500	700	1.000	800	800	1.300	1.200
D vitamini (μg)[2]	7.5	10	10	10	10	10[3]	10[3]	10	10	10
E vitamini (mg α-TE)[4]	3	4	6	7	7	10	8	10	12	11
K vitamini (μg)	5	10	15	20	30	45-80[5]	45-65[5]	65	65	65
Suda çözünen:										
Askorbik asid (mg)	30	35	40	45	45	50-60[6]	50-60[6]	75	95	90
Folik asid (μg)	25	35	50	75	100	150-200[7]	150-200[7]	400	280	260
Niasin (mg NE)[8]	5	6	9	12	13	17-20[9]	15[9]	17	20	20
Riboflavin (mg)	0.4	0.5	0.8	1.1	1.2	1.5-1.7[10]	1.3[10]	1.6	1.8	1.7
Tiamin (mg)	0.3	0.4	0.7	0.9	1.0	1.3-1.5[11]	1.1[11]	1.5	1.6	1.6
Piridoksin (mg)	0.3	0.6	1.0	1.1	1.4	2.0[12]	1.5-1.6[12]	2.2	2.1	2.1
B12 vitamini (μg)	0.3	0.5	0.7	1.0	1.4	2.0	2.0	2.2	2.6	2.6

1. RE, retinol eşdeğeri. Bu değerleri üniteye çevirmek için 5 ile çarpmak gerekir. 2. Kolekalsiferol olarak. 10 μg kolekalsiferol= 400 Ü D vitamini hesabiyle. 3. 24 yaştan sonra 5 μg. 4. α-TE: α-Tokoferol eşdeğeri. 5. Yaşla artar; 24 yaştan sonra erkeklerde 80'e kadınlarda 65'e çıkar. 6. 14 yaştan sonra 60'a çıkar. 7. 14 yaştan sonra erkeklerde 200'e, kadınlardan 180'e çıkar. 8. 1 NE (niasin eşdeğeri)=1 mg niasin veya 60 mg dietetik triptofan. 9. 50 yaştan sonra erkeklerde 15'e kadınlarda 13'e düşer. 10. 50 yaştan sonra erkeklerde 1.4'e, kadınlarda 1.2'e düşer. 11. 50 yaştan sonra erkeklerde 1.2, kadınlarda 1.0. 12. 11-14 yaşta erkeklerde 1.7, kızlarda1.4.

Vitaminlerin Sınıflandırılması

Vitaminler **yağda çözünenler ve suda çözünenler** olmak üzeri iki ana gruba ayrılırlar. Bu çözünme özelliği vitaminlerin farmakokinetik özelliklerini ve kullanılışları ile ilgili bazı niteliklerini belirlediği için, buna dayanan bir sınıflandırmanın pratik önemi de vardır. Besinlerde bulunan bazı maddelerin (örneğin rutin ve hesperidin gibi biyoflavonoidler, kolin, inozitol, metionin, p-aminobenzoik asid, tioktik asid veya diğer adıyla lipoik asidin) deney hayvanlarında eksik alınmalarına bağlı patolojik durumlar tanımlanmış veya bu maddelerin bazı mikroorganizmaların gelişmesi için gerekli olduğu bulunmuştur. İnsanda eksiklik belirtileri oluşmayan veya belirgin olmayan bu tür maddeler tıbbi farmakoloji yönünden vitamin sayılmazlar.

Yağda çözünen vitaminler, A vitamini, D vitamini, K vitamini ve E vitaminidir. Bu vitaminlerin , besinler içinde veya vücutta, yapıca birbirine benzeyen ve genellikle, benzer etkinlik gösteren değişik vitamerleri vardır.

Suda çözünen vitaminler askorbik asid (C vitamini) ile tiamin (B_1 vitamini), riboflavin (B_2 vitamini), piridoksin (B_6 vitamini), niasin (B_7 vitamini), biotin, kobalaminler (B_{12} vitamini), folik asid ve pantotenik asiddir. Bu vitaminlerden askorbik asid dışında kalanlar **B kompleksi vitaminleri** başlığı altında toplanabilirler.

Vitaminlerin alfabetik harflere göre adlandırılmalarının tarihsel değeri vardır. İlk zamanlar, kronolojik bulunuş sıralarına göre böyle bir adlandırma yöntemine başvurulmuştur. Günümüzde vitaminlerin, diğer ilaçlar gibi genellikle kimyasal yapılarına dayanan genel adları ile belirlenmeleri tercih edilmektedir.

91. Konu
YAĞDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

1. A Vitamini ve Retinoidler • Genel Bilgi • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi ve Eksiklik Belirtileri • Dozun Belirlenmesi ve Günlük Rasyon • Kullanılışı • A Vitamini Zehirlenmesi • Sentetik Retinoidler • Tretinoin • İzotretinoin • Etretinat • Etretinit • Asitretin, Motretinid ve Üçüncü kuşak retinoidler • D vitamini • 3. K Vitamini • Genel Bilgi • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi • K Vitamini Eksikliği • Günlük Gereksinim • Preparatları • Kullanılışı • Yan Tesirleri • 4. E Vitamini • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi, Farmakolojik Etkileri ve Eksiklik Halleri • Kullanılışı • Yan Tesirleri • Müstahzar Örnekleri •

1. A VİTAMİNİ VE RETİNOİDLER

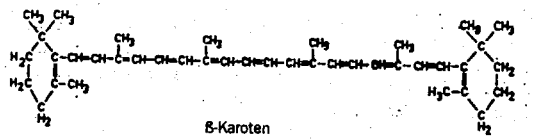
Besinler içinde çeşitli vitamerler ve prekürsörler halinde bulunur. Vitamerlerinden vücutta en yaygın olanı **retinol** (A_1 vitamini)'dir. Bu madde kimyaca, izopren birimlerinden oluşan doymamış bir alifatik zincirin ucunda β-iyonon (sikloheksenil) halkası içeren ve yağda çözünen bir primer alkoldür; kasaplık hayvanların ve deniz balıklarının etinde, özellikle karaciğerinde ve uzun zincirli yağ asidleri ile esterleşmiş şekilde bulunur. En fazla bulunan esteri **retinol palmitat**'tır. Diğer bir vitamer, retinolun bir doymamış bağ daha fazla içeren şekli olan **3-dehidroretinol** (A_2 vitamini)'dir.

Retinol insan vücudunda ve diğer hayvansal organizmalarda kısmen aldehid şekli olan **retinal**'e oksidlenir; bu madde sadece retinada görme ile ilgili hücrelerde güçlü A vitamini etkinliği gösterir. Retinol ve retinal birbirine dönüşebilirler (interkonversiyon). Retinol; kısmen, diğer bir etkin metabolit olan **retinoik asid**'e oksidlenir. Retinoik asid, retinolun etkilerinin tümünü değil, **bir kısmını yapar.** Şöyle ki vitamin A eksikliğine bağlı görme ve üreme sistemi bozukluklarını bazı deney hayvanı türlerinde düzeltmez, fakat hücre proliferasyonunu stimüle etme ve epitel örtüsünü intakt durumda idame ettirme bakımlarından çok güçlü bir etkinlik gösterir; retinola dönüşemez.

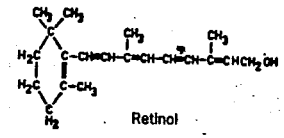
Vitamerlerin, yan zinciri fleksibl bir konfigürasyon gösterir. Yan zincirde çok sayıda bulunan,doymamış bağların, etrafında meydana gelen konfigürasyon değişmeleri sonucu retinol ve türevlerinin birçok **cis-trans** (geometrik) izomerleri oluşur. Retinol ve retinoik asidin vücutta meydana gelen **başlıca aktif metabolitleri 2 tanedir: hep trans (all-trans)-retinol ve hep trans -retinoik asid (t-RA) ve 9-cis retinol ve 9-cis-retinoik asid.** Bu izomerler vücutta kolayca birbirlerine dönüşürler. İlaç olarak kullanılan **sentetik retinol hep trans izomeri**dir. Retinoik asidin her iki izomeri de ilaç olarak kullanılır; hep trans şeklinin adı **tretinoin, 9-cis şeklinin adı izotretinoin**dir. Ayrıca hücrelerde 3,4-dehidro-retinoik asid, 14-hidroksi-4, 14-retroretinol ve benzeri aktif metabolitler de meydana gelir.

Besinlerde bulunuşu: Bitkisel besinler içinde A vitamininin prekürsörleri olan **karotenoidler** (A provitaminleri) bulunur. Bunların başlıcaları α-, β-, γ-karotenlerdir. Karotenoidler içinde en etkini ve en fazla bulunanı **β-karoten**'dir. 40 karbon içeren ($C_{40}H_{56}$) bu maddenin A vitamini presürsörü olma özelliği yanında biyolojik yönden önemli diğer iki özelliği **lipid antioksidanı** olması ve **serbest oksijen radikallerini nötralize edebilmesidir.** β-karoten molekülü vücutta oksidatif kopma reaksiyonu sonucu iki molekül retinal'e dönüşür. Retinol ve retinal hücrelerde birbirine dönüşebildiklerinden birbiri ile denge halinde bulunurlar. Bu iki maddeden birinin diğerine dönüşümü **retinen redüktaz** enzimi ve NAD-NADH sistemi tarafından katalize edilir. Tatlı su balıklarının dokularında 3-dehidoretinol (A_2 vitamini vardır). Adı geçen doğal vitamerler retinoik asid dahil, bazı hayvansal besinler içinde bulunurlar.

Besinler içinde bulunan diğer karotenoid pigmentler olan α-karoten, γ-karoten ve kriptoksantin'in, A vitamini prekürsörü olarak değerleri β-karoteninkinden daha düşüktür.



ß-Karoten



Retinol

Retinol ve diğer **A vitamini vitamerlerini içeren hayvansal besinler** et, et yağı, balık eti, karaciğer, süt , tereyağı ve diğer süt ürünleri ve yumurtadır. **A vitamini prekürsörü karotenler içeren bitkisel besinler** arasında sarı veya kırmızı renkli bazı sebze ve meyveler (havuç, domates, patates, elma, kayısı, şeftali, balkabağı ve "cantaloup" gibi bazı kavun türleri) ve bazı yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak ve pancar yaprağı gibi) bulunur. A vitamini bitkilerde karotenoidler, hayvansal besinlerde ise daha çok, retinol esteri halinde bulunur. A vitamini ısıya dayanıksızdır, yukarıda sayılan çeşitli besinlerin kaynatılması veya kızartılması ile A vitamini inaktive edilir. Bitkisel yağlarda ve onların hidrojenlenmesi suretiyle elde edilen margarinlerde A vitamini bulunmaz. Bu nedenle ülkemizde bazı margarinler A ve D vitamini katmak suretiyle zenginleştirilmişlerdir. Bazı ülkelerde bu vitaminler süte de katılırlar.

Kuzey Atlantik Okyanusunda avlanan Gadus morhua (morina) ve Hippoglossus hippoglossus (halibut) balıklarının karaciğerinden hazırlanan **"balık yağı"**, yüksek konsantrasyonda A ve D vitamini içerir. Bu balık yağının asıl adı, **"morina karaciğer yağı"** (cod liver oil)'dır. Tıbbi amaçla kullanılan diğer bir balık yağı, omega-3 poli-doymamış yağ asidlerinden zengin olan balık et yağından hazırlanan **balık yağı (fish oil)**'dır (bak. s. 89.Konu). Bu iki balık yağı türünün kaynağından başka bileşimi ve kullanılma amaçları da farklıdır.

Farmakokinetik Özellikleri

Hayvansal besinler içinde bulunan **esterleşmiş retinol (retinol palmitat gibi),** barsakta esterin pankreas enzimleri tarafından hidrolizinden sonra tamamiyle absorbe edilir. Bitkisel besinler içinde bulunan karotenlerin ise yaklaşık 1/3'üne eşit bir miktarı absorbe edilir; molekülleri barsakta ortadan yarılarak kısmen iki molekül retinal'a dönüşür. Bunun için moleküler oksijene ve safra asidlerine gerek vardır. Barsakta retinalin büyük kısmı retinol'a indirgenir; az bir kısmı retinoik aside oksidlenir. Besin içinde bulunan b-karotenin kısmen absorbe edilmesi ve kısmen retinola dönüşmesi nedeniyle, vitamin olarak biyolojik yararlanımı; kimyasal olarak oluşturabileceği maksimum retinol miktarının ancak 1/6'sı kadardır. Diğer karotenlerde bu değer 1/12'ye düşer.

Retinol ince barsak epitel hücrelerinde kolaylaştırılmış difüzyon suretiyle absorbe edilir; bu olayda bir yağ asidi-bağlayan protein veya retinol-bağlayan protein rol oynar. **Karotenoidler** ise basit difüzyonla absorbe edilirler. Absorbe edilen karotenoidler ve A vitamini kilomikronlar içinde karaciğere taşınır ve orada depolanır.

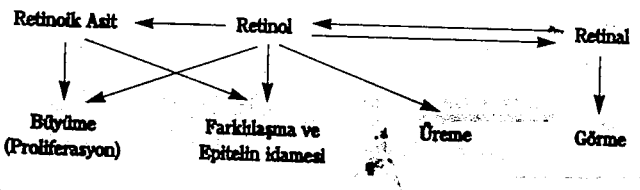
A vitamini ve diğer yağda-çözünen vitaminlerin barsaktan absorbe edilebilmesi için genelde yağların absorpsiyonunun normal olması gerekir. Steatore ve besindeki yağların absorpsiyonunun bozulduğu yağ malabsorpsiyonu durumlarında A vitaminlerinin absorpsiyonu azalır. Laksatif ilaç olarak devamlı sıvı parafin alan hastalarda ve bu maddenin deneysel olarak verildiği deney hayvanlarında A vitamininin (ve yağda çözünen diğer vitaminlerin) absorpsiyonu azalır; bunun nedeni, sözü edilen vitaminlerin absorbe olmayan sıvı parafin içinde çözünerek barsak lumeninde tutulmalarıdır. Karotenin yeterli derecede absorpsiyonu için diyette yağ bulunması gerekir; retinolun absorpsiyonu için ise protein gereklidir. Yağdan fakir diyetle beslenen kişilerde karoten absorpsiyonu azalır; besinsel yağlar karoten absorpsiyonunu artırırlar.

Retinol kanda, **retinol-bağlayan protein** adlı özel bir bir proteine bağlı olarak taşınır (bu proteinin retinolla yaptığı komplekse holoretinol-bağlayan protein adı verilir); retinol ayrıca plazmadaki **lipoproteinlere** bağlı olarak bulunur. Karaciğerde önemli ölçüde depolanır. Siroz gibi karaciğerin yıkımı hallerinde, vücutta A vitamini rezervi azalır. Bu vitaminin karaciğerde tutulmasında ve oradan mobilizasyonunda çinko iyonu önemli rol oynar. Vücutta çinko iyonunun azalması karaciğer ve plazmanın A vitamini düzeyini azaltır. Normal plazma konsantrasyonu 30-70 µg/100 ml'dir. Retinol dokularda esterleşmiş şekilde bulunur. Kısmen retinoik aside oksidlenir. Retinoik asid, plazmada esas itibariyle albümine bağlı olarak taşınır.

A vitamini türevlerinin vücuttan eliminasyonu yavaştır. A vitamininden eksik diyete tabi tutulan insanlarda, eksiklik belirtilerinin ortaya çıkması genellikle bir yıldan önce olmaz.

Fizyolojik Önemi ve Eksiklik Belirtileri

A vitamini insanda ve diğer memelilerde, birçok dokuların normal şekilde çalışabilmesi ve gelişebilmesi için



Şekil 91.1. Retinol ve aktif türevleri, dönüşümü ve başlıca etkilere katkıları

gereklidir. Özellikle görme, üreme, epitelin farklılaşmış şekilde kalması, ekzokrin bez salgısı ve mukus salgılanması gibi fizyolojik fonksiyonlarda önemli rol oynar. Retinol ve retinal birbirlerine dönüşmek suretiyle A vitaminin etkilerinin tümünü meydana getirirler. Fakat retinal bu dönüşme olmazsa, sadece retina hücrelerinde etki yapabilir. Retinoik asid bu maddelere dönüşemez ve yukarıda belirtildiği gibi, A vitamini etkilerinin sadece bir kısmını (hücre proliferasyonunun ve farklılaşmanın desteklenmesi ve epitelin normal durumda sürdürülmesi gibi) meydana getirir; fakat dişi ve erkek cinste üreme sistemi epiteli ile ilgili etkiler yapamaz ve görme pigmenti işlevi yapamaz. Retinoik asid ve onun fosforile türevi, dokularda glikoprotein sentezine katkıda bulunur.

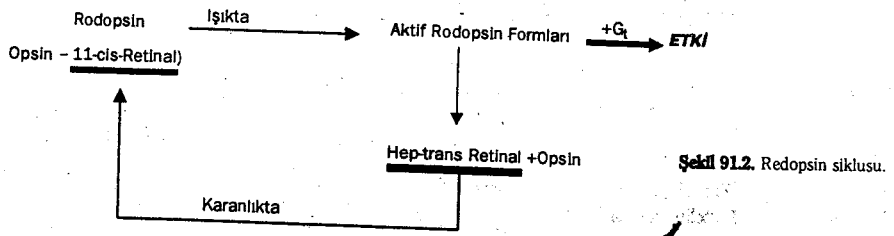
Retinoid reseptörleri: Retinoik asidin ve retinol'un aktif metabolitlerinin hedef hücrelerdeki etkilerine aracılık eden iki retinoid reseptör tipi belirlenmiştir. Bunlar **steroid/tiroid hormon reseptörleri superfamilyasına** bağlı reseptörlerdir ve liganda bağımlı transkripsiyon faktörü olarak çalışırlar (bak. 76. konu). Hücrelerde daha çok nukleusta lokalize olurlar. İki tipden biri, t-RA'nın etkilerine aracılık eden **RAR reseptörleri** ve diğeri 9-cis retinoik asidin etkisine aracılık eden **RXR reseptörleri**dir. Aktif retinoik asid izomeri veya türevi molekülleri ile aktive edilen bu reseptörler hedef hücrelerde farklı genlerdeki transkripsiyonu kontrol ederler. Bu iki reseptör proteini arasındaki amino asid ardışım homolojisi oldukça düşüktür. Her bir tipinin a, b, ve g alt-tipleri belirlenmiştir. Steroid reseptörlerinde olduğu gibi hedef genlerin düzenleyici bölgesinde kendilerine özgü cevap elemanlarını dimer şeklinde aktive ederler; homodimer şekilleri yanında heterodimer şekilleri (RAR-RXR) de etkilidir. Reseptörle ilgili bütün bu özellikler retinoik asidin niçin fazla sayıda ve çeşitte yani **pleiotropik etkisi**nin olduğunu açıklar.

Görme: Gözde ışığa duyarlı hücreler olan koni hücrelerde ("cones") ve özellikle çubuk hücrelerde ("rods"), retinol ve retinal bulunur. Görme ile ilgili aktif form, **retinal**dir ve bu iki form hücrede birbirine dönüşerek denge halinde bulunurlar. Vitamerlerin daha fazla miktarda yerleştikleri hücreler olan çubuk hücreler zayıf ışığa duyarlıdır ve karanlıkta görmeyi sağlarlar. Koni hücreler yüksek şiddetteki ışıkla uyarılırlar ve renk görmeden sorumludurlar. Adıgeçen hücrelerde **"foton (ışık) reseptörü"** molekülü **rodopsin** adlı proteindir. Rodopsin, retinal'in opsin adlı apoprotein ile yaptığı bir komplekstir. Retinal, fonksiyonel bakımdan rodopsin'in kromofor grubunu teşkil eder. Retinalin rodopsin molekülü içindeki aktif izomeri **11-cis-retinal**'dir. Rodopsin peptid zinciri, hücre membranı içinden yedi kez geçerek onu dolanır. Bu duruma göre rodopsin'in yapısı muskarinik ve adrenerjik reseptörlerinkine benzer (bak. 70.Konu). Retina üzerine ışık düşmesi; rodopsinin, bir dizi aktif formlarına dönüşmesine neden olur ve sonuçta 11-cis-retinal, hep-trans izomeri haline geçer ve opsin molekülünden ayrılır. **Rodopsin** siklusu, şematik olarak Şekil 91.2'de gösterilmiştir.

Aktive edilen rodopsin, hücre membranında özel bir G protein olan **Gt (transdusin)** ile birleşir ve membranal bir enzim olan **siklik GMP'ye spesifik-fosfodiesteraz**ı aktive eder. Bu olay sitoplazmada sGMP (guanozin 3',5'-monofosfat) düzeyini düşürür. Sonuçta sitoplazma membranındaki sGMP ile açılıp-kapatılan Na^+ kanalları kapatılır ve transmembranal potansiyel farkı artırılır. Retina hücrelerindeki bu potansiyel değişikliği; onlarla sinaps yapan optik sinir uçlarının stimülasyonuna neden olur ve böylece rodopsin siklusu beyne ışıkla ilgili sinyal gönderilmesini başlatır.

Normal kimselerde rodopsin'in ayrışma ve rejenerasyon (tekrar oluşma) hızı yüksektir. A vitamini eksikliğinde gözde retinal düzeyi düşer, retinal'ın stabilizan etkisi azaldığı için opsin kısmen parçalanır; böylece rodopsin'in rejenerasyonu yavaşlar ve rodopsin düzeyi düşer. Uzun süren yetersizlik, çubuk hücrelerinin dış segmentlerinde kalıcı yıkılma yapar. Karanlıkta görmenin bozulması **(gece körlüğü, niktalopi),** A vitamini eksikliğinde ilk ortaya çıkan belirtilerden birini oluşturur. Retinada görme ile ilgili diğer hücrelerin normal bir şekilde çalışması için de A vitamini gereklidir.

Epitel hücrelerinin normal durumlarının sürdürülmesi: Epitel dokusunun normal durumda kalmasında A vitaminin önemli katkısı vardır. Bu hücreler üzerindeki koruyucu etkinin mekanizması kesinlikle bilinmemektedir; hücre ve subselüler partiküllerin membranlarının normal yapılarının korunması, fibronektin'in ve epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin sentezinin artırılması, kollajenaz ve bazı keratin türlerinin sentezinin azaltılması gibi olgularla ile ilgili olabilir.



Şekil 91.2. Redopsin siklusu.

A vitamininin eksikliğine en duyarlı hücreler, göz **yaşı bezleri**nin ve **korne**anın epitel hücreleridir. Bu vitaminin eksikliğinde adı geçen hücreler kururlar ve keratinize olurlar. Sonuçta **kseroftalmi** ve daha ileri dönemde korneanın yumuşaması **(keratomalasi)** nedeniyle delinme olur. Kurumuş epitel hücreleri infeksiyona elverişli durumda oldukları için keratit gelişir. Bu sayılan durumlar körlükle sonuçlanabilirler.

A vitamini eksikliğinde **mukozalar**da (örneğin solunum yolları mukozasında) hiperkeratoz ve metaplazi gelişebilir. Bu durum mukozalarda infeksiyon oluşmasına neden olabilir. İnce barsak mukozasında goblet hücreleri azalır, epitel bozulur; pankreasın kanal epitelinde metaplazi gelişir. Bu nedenlerle diyare meydana gelebilir. Üriner kanal epitelinde dökülme artar ve idrarda artmış sayıdaki epitel hücreleri taş için odak oluşturabilir. **Cil**din epidermis tabakasında keratinizasyon artar. Ter bezleri epiteli atrofiye uğrar ve keratinize olur; cilt kurur. Kıl folikülleri ve onunla ilişkili yağ bezleri bozulur; kılların etrafında papüler döküntüler ve foliküler hiperkeratoz gelişir.

Büyüme ve farklılaşma: Bağ dokusunun temel maddesini oluşturan mukopolisakkaridlerin metabolizmasının normal bir şekilde sürdürülmesi için A vitamininin gerektiği deney hayvanlarında gösterilmiştir. Bu vitaminin eksikliğinde, kemik ve daha sonra yumuşak dokuların gelişmesi durur. Bu arada SSS'ni saran kemiklerin gelişmesi durur; beyin ve omuriliğin gelişmesi pek etkilenmediği için gelişen bu yapılar baskı altında kalırlar.

A vitamini vitamerlerinin insanda **antineoplastik terapötik etkinlik** gösterdiği ileri sürülmüşse de, bunu inandırıcı bir şekilde ispatlamak (tretinoin'in akut myeloid lösseminin promyelositik tipinde kullanılması hariç) şimdiye kadar mümkün olmamıştır. Ancak deney hayvanlarında bu vitamerlerin, epitel hücreleri yanında diğer hücrelerin de normal büyümesinde ve farklılaşmasında rol oynadıkları ve kimyasal etkenlere, radyasyona veya viruslara bağlı olarak deneysel kanser oluşmasını önledikleri **(profilaktik etkinlik)** gösterilmiştir. Sentetik bir A vitamini türevi (retinoid) olan etretinat'ın altı aylık tedaviden sonra, sigara tiryakilerinde bronşiyal metaplaziyi geçirdiği saptanmıştır. Diğer bir sentetik retinoid olan fenretinid riskli deneklerde bazı kanser türlerine karşı profilaksi sağlama potansiyeli bakımından halen denenmiştir.

Anti-oksidan etkisi: β-karoten vücutta A vitamini prekürsörü olması yanında hücre düzeyinde anti-oksidan etkinlik de gösterir; lipidlerin peroksidasyonunu engeller. Yağda çözünür olması nedeniyle bu etkisini sitoplazmadan ziyade **lipid fazı antitoksidanı** olarak hücrenin ve subselüler yapıların membranında gösterir. Toksik oksijen radikallerinden singlet oksijeni (bak. s. 1542-43) inaktif O2'ye indirger. β-karoten'in antioksidan etkisi, bitkisel besinlerde bulunan ve retinol ya da retinoik asid'e dönüşmeyen **kantaksantin** gibi karotenoid maddelerde de bulunur. Dokuda serbest oksijen radikallerinin oluşması ile kanser gelişmesi arasında deneysel olarak hayvanlarda saptanan ilişki nedeniyle, **beta-karoten suplemantasyonu**nun kansere karşı koruyucu etkisi olup olmadığı geniş ölçekteki epidemiyolojik incelemelerde araştırılmış ve koruma sağlamadığı bulunmuştur. Ateroskleroz gelişmesinde damar çeperindeki hücrelerde düşük dansiteli lipoprotein (DDL) oksidlenmesinin artmasının rol oynadığı bilindiğinden, beta-karoten suplemantasyonunun, DDL'yi oksidasyona karşı koruma ve aterosklerotik olayları önleme bakımından etkinliği de araştırılmıştır; fakat bu bağlamda da belirgin bir koruyucu etki saptanmamıştır. Sözkonusu suplemantasyonun yaşlılarda katarakta ve makula dejenerasyonuna karşı koruma potansiyeli tartışmalıdır.

Jenitoüriner sistem: A vitamini, dişi ve erkeklerde gonadların ve jenital kanalın epitel hücrelerinin normal durumda sürdürülmesi için gereklidir. Buna bağlı olarak üreme fonksiyonu A vitamini eksikliğinde bozulur. Spermatojenez azalır, testislerde dejenerasyon, gebe deney hayvanlarında aborsiyon, fetusların rezorpsiyonu ve yavrularda malformasyon görülür. İnsanlarda A vitamini eksikliğinde idrar yolu taşlarının oluşumu artar. Bunun epitelin bozulması ve dökülmesi ile ilişkisi olabilir.

İmmün sisteme etkisi: A vitamininin immünokompetensin düzenlemesinde önemli rolü vardır. Eksikliğinde immün cevaplar bozulur. İnfeksiyon eğilimi (özellikle solunum yolu infeksiyonu eğilimi) artar. A vitamini eksikliğinde bakterilerin solunum yolu epitel hücrelerine bağlanmalarının arttığı bulunmuştur. Kızamıkta morbidite ve mortaliteyi azaltıcı etkinliğine s. 2878'de değinilmiştir.

Dozun Belirlenmesi ve Günlük Rasyon

Besinler ve müstahzarlar içindeki A vitaminlerinin miktarı, **uluslararası ünite** türünden belirlenir. Bir ünite 0.3 μg retinol'a, 0.344 μg retinol asetat'a veya 0.6 μg β-karotene eşdeğerdir. İnsanlarda β-karotenin absorpsiyon oranının düşük olması ve sadece bir kısmının retinola dönüşmesi nedeniyle yukarıdaki eşdeğerlik sayısı abartılmış bir değerdir; daha önce belirtildiği gibi insan beslenmesi yönünden β-karotenin retinol cinsinden eşdeğeri, uluslararası ünite hesabında kullanılan ölçütle bulunan değerden daha düşüktür. Eskiden beri kullanılan ünitelendirme sisteminin, provitaminlerle ilgili bu yanıltıcı özelliği nedeniyle dozun belirlenmesinde ölçü olarak retinol eşdeğeri, kullanılmaktadır. Bir **retinol eşdeğeri,** 1 μg retinol'a, 6 μg β-karotene ve 12 μg diğer karo-

tenlere eşittir. Başka bir deyişle bir retinol eşdeğeri; 3.3 ünite retinol'a veya 10 ünite b-karotene eşittir. Bu yeni değerlendirme sisteminde, karotenlerin retinol cinsinden eşdeğerlikleri insan beslenmesi yönünden gerçeğe daha uygun bir şekilde ifade edilmiş olmaktadır.

Erişkinlerde ortalama günlük A vitamini rasyonu, uluslararası ünite ölçüsüyle 3350 ünitedir. Retinol eşdeğeri ölçüsü ile ise 1000 µg retinol eşdeğeri (RE)'dir. Dengeli bir diyet içinde alınan günlük A vitamininin, ağırlık üzerinden yaklaşık **1/3'ü retinol ve 2/3'ü b-karoten şeklinde**dir. O halde ortalama A vitamini rasyonuna eşit miktarda vitamin içeren günlük diyet içinde, yaklaşık 750 µg retinol ve 250 µg retinol eşdeğeri b-karoten bulunur. Şurası vurgulanmalıdır ki yukarıda yazılı günlük rasyon ortalama bir değerdir; çeşitli ülkelerde, erişkinler için olan rasyon 600 ve 1500 µg RE arasında değişir.

Kullanılışı

A vitamini mutad olarak, retinol içeren kapsül, draje ve damla şeklindeki müstahzarlar halinde ve balık yağı (morina ve halibut balıklarının karaciğerinden ekstraksiyonla elde edilen sıvı yağ) şeklinde tıpta kullanılır.

Gebelik ve laktasyon hallerinde ve bebeklerde, besinle alınana ilave olarak, günlük rasyona eşit miktarda A vitaminin ilaç şeklinde verilmesi tavsiye edilir. Malabsorpsiyon ve malnütrisyon hallerinde koruyucu olarak, bütün olgularda çok daha yüksek dozda verilmesi gerekir. Ağır eksiklik hallerinde tedavi amacıyla kullanılması dışında, günlük dozun 25.000 ünitenin üzerine çıkarılmaması tavsiye edilir. Malabsorpsiyon hallerinde retinolun injeksiyonluk preparatlarını intramüsküler yoldan kullanmak gerekir.

Kseroftalmi ve keratomalazi: İleri derecede A vitamini eksikliğine eşlik eden ciddi durumlardır. Tedavi için erişkinlerde ve 8 yaşından yukarı çocuklarda, önce üç gün süre ile günde 100.000 ünite dozunda oral A vitamini verilir. Daha sonra iki hafta günde 50.000 ünite dozunda ve bunu takiben iki ay günde 5.000-10.000 ünite dozunda uygulanır.

İnjeksiyonluk müstahzarları elde varsa erişkinlere i.m. yoldan ilk üç gün 50.000-100.000 ünite dozunda ve daha sonra iki hafta süre ile günde 50.000 ünite dozunda uygulanır. İnjeksiyonluk müstahzar halen Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Bir ile 8 yaş arasındaki küçük çocuklarda ve bebeklerde, erişkin dozunun 1/10-1/5'ine eşit günlük miktarlarda aynı süre ile kullanılır.

Niktalopi: Bundan önceki durumda belirtilene benzer şekilde, fakat daha ufak dozda A vitamini verilmek suretiyle tedavi edilir.

Diğer patolojik durumlar: Mukozaların infeksiyon halleri (nezle, grip ve bronşit gibi), hipertiriodizm, böbrek taşları, dermatit, acne vulgaris, cilt yaraları, yanık ve güneş yanığı gibi durumlarda sistemik veya lokal A vitamini uygulanmasının terapötik değeri olduğu iddia edilmişse de bunun doğru olmadığına genellikle inanılmaktadır.

Kızamık, çocuklarda A vitamini utilizasyonunu artırır ve serum düzeyini düşürür. Kızamıkta ve hatta diğer infeksiyonlarda A vitamini eksikliği hastalığın insidensini, ağırlığını ve mortaliteyi artırır. Kızamık olgularında iki gün peşpeşe ağızdan 200.000 Ü dozunda A vitamini verilmesinin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir; 12 ayın altındaki bebeklerde doz 100.000 Ü'dür. Hastalık göz belirtileri yapacak kadar ağır değilse tek doz verilmesi yeterli olabilir. A vitaminin koruyucu etkisi **2 yaşın altındaki grupta özellikle belirgin bulunmuştur.** Uygulamanın hemen (teşhis konur konmaz) yapılması tavsiye edilmektedir. 1-4 hafta sonra bir kez daha verilir. Sözü edilen uygulamanın kızamıkta hem morbiditeyi (komplikasyonları) ve hem de mortaliteyi azalttığı bulunmuştur. Olumlu sonuçlar dikkate alarak Dünya Sağlık Örgütü, A vitamini eksikliği olduğu bilinen bölgelerde ve kızamıkta ölüm hızının % 1 veya daha fazla olduğu ülkelerde kızamık teşhisi konulan bütün çocuklarda **ilave A vitamini verilmesi**ni tavsiye etmiştir. Güney Afrika'da pnömoni, diyare ve krup komplikasyonu gösteren kızamıklı 189 çocuk üzerinde, yukarıda belirtildiği gibi toplam 400.000 Ü A vitamini veya plasebo verilerek çift-kör tekniği ile yapılan bir deneme (Hussey ve diğ., 1990) sözü edilen olumlu sonuçları pekiştirmiştir. Şöyle ki: i) A vitamini alan grup pnömoniden ve diyareden çok daha çabuk iyileşmiştir ve bunlarda daha az krup olmuştur, ii) Ölen 12 çocuktan 10'u plasebo alan gruptan ve ancak 2'si A vitamini alan gruptan olmuştur ve iii) Vitamin alanların hastanede kalma süreleri daha kısa olmuş ve bu süre içinde ölüm ve majör komplikasyon riski yarı yarıya azalmıştır.

A vitamini Zehirlenmesi

İlaç şeklinde yüksek dozda A vitamini alındığında akut ve kronik zehirlenme tablosu ortaya çıkabilir. Zehirlenme retinol şeklinde A vitamini alındığında olur; karotenlerle olmaz. Karotenlerin fazlası ciltte toplanır ve sarı renk oluşturur (özellikle el ayalarında). Besinler içindeki A vitaminlerinin fazla miktarda alınması, çok özel durumlar hariç, zehirlenme yapmaz.

Bebeklerde bir kezde 75.000-300.000 Ü, erişkinlerde 2.000.000 Ü vitamin verilmesi, birkaç saat içinde ortaya çıkan **akut zehirlenme** belirtilerine neden olabilir. Bebeklerde kafa-içi basınç artar; fontaneller şişer, hiperiritabilite, kusma ve iştahsızlık gelişir. Erişkinlerde bulantı, kusma, başdönmesi, başağrısı, uyuşukluk ve ciltte eritemler oluşur. Daha sonra eritemli cilt bölgelerinde deskuvamasyon ortaya çıkar.

Günlük rasyonun 2-3 katı (2000-3000 µg retinol eşdeğeri veya yaklaşık 6.700-10.000 Ü) gibi fazla yüksek olmayan dozda retinolu devamlı olarak kullanan bebeklerde birkaç ayda, erişkinlerde ise birkaç yılda **kronik zehirlenme** (hipervitaminoz) belirtileri ortaya çıkabilir. Bebeklerde kafa içi basınç artar, fontaneller şişer ve kafa kemikleri arasındaki sütürler açılır. Letarji (uykululuk) görülür. Bu kronik zehirlenme belirtileri beyin tümörü izlenimi verebilir **(beyin psödotömörü).** Uzun kemiklerde periost kalınlaşır ve şişer; kemik ve eklem ağrıları olabilir. Bazen epifizler kapanır ve büyüme durur. Göz içinde kanama, optik atrofi ve körlük meydana gelebilir.

Erişkinlerde, kronik A vitamini zehirlenmesi, başağrısı, hiperirritabilite, halsizlik, psişik bozukluklar (özellikle depresyon veya şizofreniyi taklid eder), cilt bozuklukları , saç dökülmesi, kemik ve eklem ağrıları, hepatosplenomegali (buna bağlı karın ağrısı ve karaciğer fonksiyon bozuklukları) ve cilt ve mukozaların kuruması gibi belirtilerle kendini gösterir. Kemiklerin periostu kalınlaşır, diğer kısımlarında ise dekalsifikasyon oluşur. A vitamini uzunca bir süre yüksek dozda kullanıldığında hepatotoksik etkinliği belirginleşir.

A vitamininin vücuttan eliminasyonu yavaş olduğu için akut ve kronik zehirlenme belirtileri, vitamin kesildikten sonra çabuk ortadan kalkmaz. Çocuklarda büyümenin durması ve zeka geriliği gibi kalıcı bozukluklar oluştuğu saptanmıştır.

Retinol (A vitamini) ve retinoidlerin teratojenik etkisi: Retinol, retinil esterler ve sentetik retinoidler **teratojeniktirler.** Buna karşılık prekürsör şeklinde alınan karotenoidlerin teratojenik olmadığı gebe deney hayvanlarında gösterilmiştir. Öte yandan fötusun normal gelişmesi için gebelere günde 8000 İÜ A vitamini alması tavsiye edilir ve bu fizyolojik dozdaki vitamin teratojenik etkinlik göstermez. Bu dozda A vitamini preparatı alan kadınların karaciğer ve balık yağı gibi nisbeten fazla A vitamini içeren besinleri almaması gerekir. Günde 10.000 İÜ altındaki alımın güvenli olduğu kabul edilir. İzotretinoin, tretinoin ve diğer sentetik retinoidler gibi dermatolojik ve diğer indikasyonlarda farmakolojik dozlarda kullanılan retinoidler terapötik doz düzeyinde de teratojenez riskini artırdıklarından **gebelikte kesinlikle kullanılmazlar** ve gebe kalma olasılığı bulunanlarda ciddi önlemler alınarak kullanılabilirler. Gebe kadının izotretinoin alması sonucu fötusun bu ilaca maruz kalmasının, malformasyon riskini 25 kez artırdığı kestirilmiştir. İnsanlarda izotretinoin alanlarda yapılan gözlemler, retinoidlerin kraniofasiyal yapılarda (dış kulak ve iç kulak gibi), timus ve santral sinir sisteminde, kalpte (konotrunkal kalp defektleri gibi), timus ve santral sinir sisteminde malformasyon yaptığını göstermiştir **("retionik asid embriyopatisi").** Bu bozuklukların, retinoidlerin sefalik nöral krista hücrelerinin ve onlardan türeyen hücrelerin gelişmesini bozmasına ve belki de etkinin adıgeçen hücrelerde Hoxb-1 "homeobox" geninin transkripsiyonunun bozulmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Bu gen embriyoda aksiyal kalıplamayı ("patterning") düzenler.

SENTETİK RETİNOİDLER

Retinolun sentetik türevlerine retinoidler adı verilir. Son yirmibeş yıl içinde yaklaşık 1500 retinoid sentez edilerek incelenmiştir. Bunlardan halen ilaç olarak kullanılanlar tretinoin (hep-trans-retinoik asid), izotretinoin (13-cis-retinoik asid) (Roaccutane), etretinat (Tigason), ve etretinat'ın aktif şekli olan asitretindir; motretinid, fenretinid, bir karboksilik asid olan Ro 13-7410 ve bir etilsulfon türevi olan Ro 15-1570 klinik deneme dönemindedir.

Retinoidlerin farmakolojik yönden önemli bir özellikleri **güçlü, fakat terapötik indeksleri düşük olan ve dikkatli bir şekilde dozlam yapılması gereken ilaçlar olmalarıdır.** Tretinoin ve izotretinoin ilk bulunan (birinci kuşak) retinoidlerdir; yapıca retinoik asidin geometrik izomerlerdir, non-aromatik bileşiklerdir. Etretinat, asitretin ve motretinid, iyonon halkası yerine aromatik halka içeren (mono-aromatik) ikinci kuşak retinoidlerdir. Son yıllarda, alifatik zincire de aromatik halka sokularak yapılan (poli-aromatik) üçüncü kuşak retinoidlerin (arotinoid etil esteri gibi) geliştirilmesine çalışılmaktadır. Retinoidlerin, deney hayvanlarında karsinojenlerin etkisini önleyebilmeleri ve böylece **anti-tümöral etki** potansiyeli göstermeleri bu ilaçların geliştirilmesini teşvik etmiştir. Anti-tümöral etkinlikleri hücre diferansiyasyonunu artırmalarına, immün-artırıcı (immune-enhancer) etkilerine ve dokuda karsinojenik serbest radikalleri söndürebilmelerine (quenching) bağlı olabilir.

Retinoidlerin en önemli kullanılış yerleri ergenlik döneminde sık görülen bir hastalık olan **akne vulgaris** ve özellikle, onun diğer tür ilaçlara iyi cevap vermeyen ağır şekilleridir. Akne vulgaris, esas olarak kıl foliküllerinin derin kısmında, kıl oluşturan epitel hücrelerinin keratinizasyonuna bağlı bir hastalıktır. Bu hastalığa özgü cilt lezyonlarının oluşmasında, kıl dibine açılan yağ bezlerinde aşırı sebum üretimi ve bakteri florası (Propionibacterium acnes gibi) sekonder rol oynarlar. Hastalığın başlatılmasında hormonal dengenin değişmesi sonucu androjenlerin egemen duruma geçmesinin katkısı vardır. Lezyon önce mikro-komoden şeklinde kıl köklerindeki epitel hücrelerinde başlar, sonra gözle görülen ve kapalı

komedon içinde gelişme gösterirse papül ve/veya püstüller oluşur. Bakteri florası sebum içindeki trigliseridleri, tahriş edici serbest yağ asidlerine parçalayarak kıl diplerinde inflamasyon oluşmasına katkıda bulunur.

Retinoidler, akne'den başka **aşırı keratinizasyonun (hiperkeratozisin) eşlik ettiği cilt hastalıklarının** tedavisinde de kullanılır. Bu hastalıklar psöriazis, lichen planus, Darier hastalığı, palmoplanter keratoderma ve pityriasis rubra pilaris, ağızdaki lökoplakia ve psöriyatik artrittir. Sayılan indikasyonlarda, akneye göre daha yüksek dozda kullanılmaları gerekir. Bu nedenle bu indikasyonlarda, terapötik indeksi nisbeten düşük olan izotretinoin yerine etretinat (ve halen klinik deneme döneminde olan daha yüksek terapötik indeksli motretinid ve arotinoid etil esteri gibi ilaçlar) daha uygun gözükmektedirler.

İndikasyon alanlarına giren klinik durumların çoğunda, retinoidler maksimum etkinliklerini kural olarak **12 haftalık bir uygulamadan sonra** gösterirler, bu süre içinde yeterli derecede başarılı olmamışlarsa tedavinin uzatılması genellikle, daha iyi bir sonuç vermez. Aslında terapötik etkinliğin geç ortaya çıkması ve bu etkinliği değerlendirmek için yeterli süre beklenmesi bütün akne ilaçları için sözkonusudur. Retinoidlerin kesilmesi yavaş da olsa nükse neden olduğundan, 12 haftalık uygulamadan sonra doz azaltılarak idame tedavisine geçilmesi tavsiye edilir. Retinoidler **teratojenik ilaçlar** olduklarından, bunları kullanan ve sosyal durumu nedeniyle gebe kalma olasılığı bulunan kadınların tedaviye başlamadan bir ay önceden itibaren mutlaka **kontraseptif önlemleri** alması, bunu tedavi süresince sürdürmesi ve ilaç kesildikten sonra **uzun bir süre daha devam etmesi** (izotretinoin için 8 hafta, etretinat için 3-6 ay ve asitretin için 2 ay) gerekir. Teratojenik etkileri embriyoda sefalik nöral krista hücrelerinin etkinliğini bozmalarına bağlıdır. Bunun sonucu **kranyofasiyal, kalp ve timus malformasyonları** oluşur.

Tretinoin (hep-trans-retinoik asid): Ağız yolundan alındığında kısmen absorbe edilir. Karaciğerde çabuk metabolize edilir ve kısmen izotretinoin'e dönüşür. Cilde uygunlandığında yaklaşık %5 oranında sistemik dolaşıma geçer. Akne vulgaris'in tedavisi için **krem, jel veya losyon şeklinde lokal kullanılır.** Terapötik etkinliği epidermis hücrelerinde, bu arada kıl diplerindeki, kıl oluşturan hücrelerde mitozu ve hücre turnoverini artırmasına ve keratinizasyonu azaltmasına bağlıdır. Sonuçta kıl folikülünün tıkanmasına ve iltihaba yol açan sekonder olaylar önlenilmiş olur. Ancak tedavinin ilk 6 haftası sırasında tretinoin akne'yi artırabilir lezyonların düzeltilmesi daha sonra ortaya çıkar. Tretinoin, akne'nin acne conglabata denilen derin ve fazla püstüllü ciddi şekillerinde etkili değildir. Tretinoin kreminin yüzde ve diğer yerlerde yaşlanmaya bağlı kırışıklıkları giderdiği ileri sürülmüşse de bu nokta tartışılmalıdır. Ancak **uzun süre güneş ışığına maruz kalmaya bağlı "cilt yaşlanması"**nı kısmen düzeltebilir.

Tretinoin tahriş edici bir maddedir; uygulandığı cilt bölgesinde başlangıçta kızarmaya ve deskuvamasyona neden olur. Kuru cilt üzerine uygulanmalıdır. Uygulandığı alanın kolonya, tıraş losyonu, ültraviyole ışığı ve benzeri tahriş edici etkenlere maruz kalması önlenmeli ve yüz, günde üç kezden fazla yıkanmamalıdır. Tretinoin'in uzun süre lokal uygulanması, o yerde melanin sentezini azaltabilir ve esmerlerde cilt rengini biraz açabilir.

Akne tedavisinde tretinoin ile birlikte **kemoterapi de yapılır.** Bunun için 2-3 ay günde 50 mg **doksisiklin veya** 100 mg **minosiklin** verilmesi tavsiye edilmiştir; ancak uzun süreli sistemik tetrasiklin tedavisinin sakıncaları nedeniyle akne tedavisinde lokal olarak kullanılmak üzere hazırlanan klindamisin (%1'lik losyonu) veya **eritromisin** (%2'lik losyonu veya pomadı ve %4'lük jeli) tercih edilir. Sözkonusu antibiyotikler, lezyonlu bölgeye günde 2 kez uygulanır. Bunlar yerine bir cilt antiseptiği olan **benzoylperoksid** içeren losyon veya kremler de uygulanabilir. Tretinoin tedavisi ile kıl foliküllerinin açık tutulması anılan kemoterapötik ilaçların lezyona nüfuzunu ve etkinliğini artırır.

Tretinoin'in % 0.025'lik jel, krem veya losyon (alkolik solüsyon) şeklindeki müstahzarları günde 1 kez geceleyin yüzde lezyonlu bölgeye sürülerek uygulanır. Göz, burun delikleri ve dudaklara değdirilmemesine dikkat edilmelidir. Sürüldüğü bölgede kızarma, pullanma ve kavlama yapabilir; bu, zamanla kaybolur. Fazla tahriş oluşturuyorsa uygulama iki günde bir yapılabilir. Uygulama en az üç ay devam etmelidir.

Deney hayvanlarında tretinoin'in, cildin ultraviyole ışınlarının karsinojenik etkisine duyarlığını artırdığı gösterilmiştir. Bu gözlem tretinoin uygulanan bölgenin ultraviyole ışınlarına maruz bırakılmamasının nedenlerinden birini oluşturur. Sentetik retinoidlerin **teratojenik etkisinin lokal uygulamada sorun oluşturup oluşturmadığı** tartışmalıdır.

Tretinoin ağız yolundan alınarak, akut myeloid löseminin promyeloid löseminin promyelositik (M2) tipinin tedavisinde de kullanılır.

İzotretinoin: Tretinoin'in 13-cis izomeridir. Yağ bezlerinde sebum üretimini inhibe eder. Bu etkisi nedeniyle, **tretinoin'e cevap vermeyen kistik nodüler ve ağır püstüler akne (acne conglobata) olgularının tedavisi** için ağız yolundan veya lokal kullanılır. Ayrıca epidermiste keratinizasyou, proliferasyonu ve farklılaşmayı inhibe eder; bu nedenle **hiperkeratotik cilt hastalıklarının** tedavisinde kullanılır. Antiinflamatuvar etkisinin olduğu ve ayrıca hücre-aracılı sitotoksik reaksiyonları stimüle ettiği ileri sürülmüştür.

Ağızdan günde 1-3 mg/kg dozunda uygulanır. Akne olgularında tedavi süresi 4 aydır; hiperkeratotik cilt hastalıklarında daha uzun süre kullanmak gerekir. 1-2 mg/kg dozunda 3 ay süre ile uygulandığında oral lökoplakia'yı geçici biçimde düzeltir; bazı hastalarda 2-3 ay sonra nüks olur. **Yan tesirleri asitretininkilere benzer.** Seyrek de olsa **depresyon** ve intihar düşüncesi oluşturabilir. Teratojeniktir, gebelerde ve yakın bir zamanda gebe kalmak isteyen kadınlarda kullanılmamalıdır. Bu uyarılara rağmen ABD'de 1989'a kadar bu ilaca bağlı en az 86 malformasyon olgusu saptanmıştır.

Lokal uygulama için, **% 0,05'lik jel** preparatı kullanılır. Yan tesirleri lokal uygulanan tretoininkine benzer.

Etretinat: β-iyonon halkası aromatik halkaya dönüştürülmüş retinoik asid türevlerinden asitretin'in etil esteridir. Bu ilaç bir **ön-ilaçtır** ve vücutta hidroliz edilip **asitretine dönüşerek etkinlik kazanır.** β-iyonon halkası aromatikleştirilmiş retinoidlere **"ikinci kuşak retinoidler"** adı da verilir. Etretinat yerine ilaç olarak **asitretin kullanılır.**

Asitretin: Etretinatın vücuttaki aktif şeklidir ve ilaç olarak onun yerini almıştır. **Terapötik indeksi,** izotretinoin ve tretinoininkinden daha yüksektir. Etretinata göre üstünlüğü eliminasyon yarılanma ömrünün çok kısa (ama gene de 50 saat kadar) olmasıdır. Ağızdan verilerek sistemik uygulanır.

Epidermis hücrelerinde proliferasyonu artırır ve keratinizasyonu inhibe eder. Ciltte selüler immün reaksiyonu suprese ettiği ileri sürülmüştür. **Psöriyazis,** ihtiyotik cilt hastalıkları, Darier hastalığı, ve benzeri hiperkeratotik cilt hastalıklarının tedavisi için kullanılır. Psöriazis, palmoplanter pustulosis ve ağız mukozasındaki lökoplakia ve erozif lichen planus'a karşı izotretinoin'den daha etkilidir. Psöriazis'te asitretin hiperkeratotik plakları inceltir, fakat onların giderilmesi için yeterli derecede etkili değildir; bu nedenle stabil plakların eşlik ettiği yaygın psöriaziste PUVA (psoralenler+ultraviyole A ile ışınlama) tedavisinde yardımcı olarak kullanılır. Ayrıca ellerin ve ayakların püstüler psöriazis'inde lokal steroid tedavisinin alternatifi olarak tek başına kullanılabilir. Kistik aknede, rozasea'da ve gram-negatif folikülitte asitretinin etkinliği izotretinoininkine göre daha düşüktür. Diğer indikasyonlarda bu iki ilacın terapötik etkinlikleri pek farklı değildir; ancak terapötik indeksi daha yüksek olan **asitretin, izotretinoin'e tercih edilir.**

Etretinat'ın vücutta **eliminasyon yarılanma ömrü çok uzun** (120 günden fazla) olduğu halde, bu süre yukarıda belirtildiği gibi **asitretin için 50 saat** kadardır; bu süre izotretinoin için ise 10-20 gündür. Asitretin kesildikten 1 yıl sonra bile vücutta çok az da olsa kalır. Bu ilacı alan kadınların, ilacı kestikten sonra devam eden teratojenik etki nedeniyle **2 yıl gebe kalmamaları,** gebe kalma olasılığı bulunanların, bunun için etkin bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamaları tavsiye edilir. Bu uygulamaya ilaca başlamadan 1 ay önce başlanır.

Diğer tedavilere yanıt vermeyen ağır ve yaygın psöriyazis, palmoplantar psöriyazis, ağır konjenital ihtiyozis gibi ağır keratinizasyon bozukluklarının tedavisinde ağızdan günde 25-30 mg bir kezde verilir. 2-4 hafta süren uygulamadan sonra doz, gerekiyorsa 50 mg'a, hatta 75 mg'a çıkartılabilir. Bu düzeyde 6-8 hafta daha uygulanır. Darier hastalığı (keratozis follikularis)'de başlangıçta doz günde 10 mg'dır. Darier hastalığı ve ihtiyozda günde 50 mg'ı geçmemek üzere 6 aylık tedavi yapılır. Çocuk dozu günde 0.5 mg/kg'dır. En sık görülen **yan tesirleri** keilitis ve saç ve kılların dökülmesidir. Bu yan tesirlerin ilki olguların yaklaşık % 70'inde görülür; ikincisi ise olguların % 30'unda ve tedaviye başladıktan 3-8 hafta sonra ortaya çıkar. Cilt ve mukozaların epitelinde kuruluk, cildin incelmesi, dudak çatlaması, el ayası ve ayak tabanında deskuvamasyon, burun kanaması, peteşi, paronikia ve kusma seyrek görülen yan tesirleridir. Ligamentlerde kalsifikasyon yapabilir. Serum transaminaz, bilirubin, kolesterol, trigliserid düzeylerinde orta derecede yükselme yapabilir. Tedavi başlangıcında, tedavi sırasında ayda bir ve tedaviden sonra 3 ayda bir serum lipid ve transaminaz ölçümleri ile izleme yapılmalıdır. Tedavi sırasında tetrasiklinler ve lokal keratolitikler kullanılmamalıdır.

Adapalen: Retinoid-benzeri bir ilaçtır. Hafif ve orta derecedeki aknenin tedavisi için cilt üzerine lokal uygulanır. Cildi tahriş edici etkisi, lokal kullanılan diğer retinoidlerinkine göre daha azdır.

2. D VİTAMİNİ

Kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenleyen bir hormon olan paratiroid hormonu ile olan yakın ilişkisi ve bir hormon prekürsörü niteliği göstermesi nedeniyle 80. Konuda sunulmuştur.

3. K VİTAMİNİ

2-Metil-1, 4-naftakinon-grubu içeren ve poliizoprenoid bir zincirle substitüe edilmiş olan çeşitli naftakinon türevleri K vitamini etkinliği gösterirler. Bu vitamin en fazla sayıda vitamere sahip bir vitamin olarak kabul edilebilir.

K_1 vitamini (fitonadion veya diğer adıyla filokinon), yukarıdaki ana gruba bağlanmış olarak fitil grubu içerir. Bu vitamer yeşil bitkilerin yapraklarında sentez edilir; yeşil bitkilerde fotosentez olayında ve ona eşlik eden fosforilasyon proçeslerinde rol oynar. İlaç olarak tercih edilen K vitamini türüdür.

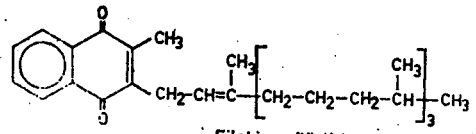
K_2 vitamini (menakinon), mikrobik kaynaklıdır; fermentasyon yapan mikroorganizmalar tarafından (yoğurtta olduğu gibi) ve insanda terminal ileum ve kolonda yerleşmiş olan barsak florası bakterileri ve diğer bazı bakteriler tarafından sentez edilir. Naftakinon grubuna eklenmiş olarak difarnesil grubu içerir. Barsak florasında yapılıp absorbe edilen K_2 vitamini normal durumda gereksinimi karşılar.

Menadion (2-metil-1,4-naftakinon veya diğer adıyla menafton), **sentetik olarak yapılan** ve yağda çözünen, en basit yapılı K vitamini türüdür. Bundan türeyen **menadion sodyum bisülfit ile menadiol sodyum difosfat,** menadionun ve yukarıda sayılan doğal vitaminlerin aksine, suda çözünen K vitaminleridir. Diasetomenafton türevi de ilaç olarak kullanılır. Bu sentetik K vitaminlerinin etkinliği yağda çözünen doğal K vitaminlerininkine göre daha düşüktür ve etkileri daha geç başlar. Bu nedenle onları fitonadiona tercih etmek için indikasyonların çoğunda bir neden yoktur.

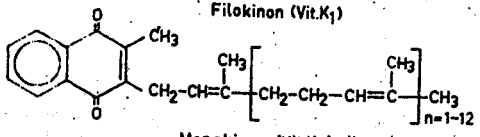
Çeşitli canlı türlerinde yaygın olarak bulunan bir naftakinon türevi olan ubikinon veya Q koenzimi, K vitamini etkinliği göstermez.

K vitaminleri daha çok bitkisel besinler içinde alınır. Yaprak şeklindeki bitkisel besinlerin genellikle hepsinde (özellikle ıspanak ve lahanada), karnabahar, domates, bezelye tanesi ve hububat türlerinde de bulunur. Hayvansal besinlerden karaciğer, yumurta sarısı ve inek sütü, K vitamini içerirler.

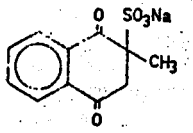
Barsak florasındaki bakteriler tarafından sentez edilip absorbe edilen K vitamini de insanın gereksinimini karşılama bakımından önemli katkıda bulunur. Bakteriler nedeniyle fermentasyona veya putrefaksiyona uğramış hayvansal ve bitkisel besinler içinde de oldukça fazla K vitaminleri vardır.



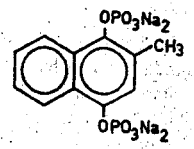
Filokinon (Vit.K_1)



Menakinon (Vit.K_2) türevleri



Menadion sodyum bisülfit



Menadiol sodyum difosfat

Farmakokinetik Özellikleri

Yağda çözünen diğer vitaminler gibi doğal K vitaminleri de besinsel yağlarınkine benzer bir mekanizmayla barsaktan absorbe edilirler. Absorpsiyonları için barsakta mutlaka safra tuzlarının bulunması gerekir. Safranın ve pankreas lipazının yokluğu, yağ absorpsiyonunu bozan diğer durumlar ve yağdan fakir diyet K vitamini absorpsiyonunu azaltır. Fakat bu durumda menadion ve metabolitleri gibi suda çözünen sentetik K vitaminlerinin absorpsiyonu bozulmaz. Bitkisel kaynaklı olan K1 vitamini aktif transport suretiyle ince barsağın proksimal kısmından absorbe edilir; bu maddenin ağızdan 10 mg dozunda alındığında biyoyararlanımının bireyler arasında fazla (% 10 ile % 63 arasında) değiştiği saptanmıştır. Barsak florasında yapılan K2 vitamini ise yapıldığı terminal ileum ve kolondan basit difüzyon suretiyle absorbe edilir.

K vitaminleri karaciğer hücrelerinde oksidlenerek kısmen epoksid türevine dönüştürülürler. Bu metabolitin yukarıda belirtildiği gibi fizyolojik önemi vardır. Kısmen glüküronik asidle konjüge olurlar. Karaciğer, dalak ve akciğerde toplanırlar. Ancak vücutta depolanan miktar vitamin eksikliğinde durumu uzun süre telafi edecek kadar fazla değildir. Barsağa safra akışının kesildiği ve K vitamini absorpsiyonunun durduğu durumlarda, hipoprotrombinemi giderek artar ve genellikle birkaç haftada belirgin hale gelir.

Fizyolojik Önemi

K vitaminlerinin **temel fonksiyonunun,** karaciğer hücrelerinde ve karaciğer-dışı hücrelerde (kemiklerdeki osteoblastlar gibi), fonksiyonel önemi olan proteinlere bağlı glutamat rezidülerinin gama-karboksiglutamata (Gla'ya) dönüştürülmesi olduğuna inanılmaktadır. Bu dönüşüm, glutamat rezidüsünün gama-hidrojeni yerine karboksil (-COOH) grubu getirmek suretiyle yapılır. Bu olay **gama-glutamilkarboksilaz** enzimi tarafından katalize edilir. Gereken enerji, K vitamini hidrokinon formunun K vitamini epoksid formuna dönüşmesi ile sağlanır. İlk bulunan, Gla'lanmış protein, protrombin'dir.

Proteinlerdeki Gla (gama-karboksiglutamat) rezidülerinin bilinen tek etkisi Ca^{++} bağlamalarıdır. Bu bağlama protein molekülünde biyolojik etkinlik için gerekli konformasyonel değişikliği sağlar. K vitamini eksikliğinde olduğu gibi, bu proteinler gama-karboksilsiz (deskarboksil) şekilde kaldıklarında (deskarboksil pıhtılaşma faktörleri gibi) biyolojik etkilerini yapamazlar.

Kan pıhtılaşması: Başta protrombin (faktör II) olmak üzere çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin (faktör VII, IX ve X gibi) inaktif durumdan aktif duruma getirilmesi (post-ribozomal sentezi), karaciğerde K vitamini içeren enzimler tarafından yapılır. Protrombin ve sayılan diğer faktörlere, **K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri** adı verilir (bak. s. 1320-22).

Kofaktör olarak K vitamini içeren bir **karboksilaz enzimi,** karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunda inaktif protrombinin ve diğer pıhtılaşma faktörü prekürsörlerinin molekülündeki **glutamik asid rezidüsünü** (Glu'yu) posttranslasyonel modifikasyonla **gama-karboksiglutamat**'a (Gla'ya) çevirmek suretiyle, prekürsörleri aktif şekillerine dönüştürür. Ribozomlarda yeni (de novo) prekürsör sentezini biraz artırırlar. Protrombin molekülünde, adıgeçen grubun oluşması onun kalsiyum iyonu ile birleşmesini sağlar; bu olay, bazı pıhtılaşma faktörlerinin ve trombosit membranındaki fosfolipidlerin de yardımıyla protrombinin trombine dönüşmesini kolaylaştırır.

K vitamini eksikliğinde veya ilaç olarak oral antikoagülanlar gibi K antivitaminleri verildiğinde, plazmanın protrombin aktivitesi azalır, hipoprotrombinemi olur. Bu durumda kanda protrombinin ve K vitaminine-bağımlı diğer pıhtılaşma faktörlerinin inaktif deskarboksil prekürsörlerinin düzeyi azalmamış, aksine yükselmiştir.

K vitamininin, diğer pıhtılaşma faktörlerini aktive etmesinin moleküler mekanizmasının da protrombin için belirtilene benzediği sanılmaktadır.

Son zamanlarda K vitamininin, karaciğer hücrelerinde fizyolojik önemi bulunan **K vitamini epoksidi** adlı metabolitine dönüştüğü gösterilmiştir. Bu metabolit aynı hücrelerde **epoksid redüktaz** enzimi tarafından tekrar K vitaminine (hidrokinon formuna) dönüştürülür. Epoksid haline geçme ve epoksid şeklinden K vitamini hidrokinon'un rejenerasyonu olayı yani **K vitamini siklusu,** pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu yani g-karboksilasyon olayı gibi karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunda (mikrozomal fraksiyonunda) olur. Bu iki olayın birbirine bağımlı veya kenetli olduğu gösterilmiştir (Şekil 95.3). **Oral antikoagülanlar, esas olarak, K vitamini epoksidinden K vitamini hidrokinon'un rejenerasyonunu (epoksid redüktazı)** inhibe etmek suretiyle aktif pıhtılaşma faktörlerinin sentezini bozarlar. Bu noktaya 50. Konuda değinilmiştir.

K vitamini eksikliği, **tek basamaklı protrombin zamanını** ölçmek suretiyle (Quick testi ile) değerlendirilir. Bu vitamin **eksikliğinde protrombin zamanı uzar,** kanın pıhtılaşması gecikir ve kanamalar oluşur.

Kemiklerde kalsiyum çökmesi: Kemik dokusunda K vitaminine bağımlı bir enzimin kalsiyum çökmesinde rol oynadığı bulunmuştur. Bu enzim, kemik hücrelerinde **osteokalsin ve matriks Gla-proteini** adlı proteinlerin glutamik asid rezidülerini, protrombin molekülünde olduğu gibi gama-karboksilleyerek onları kalsiyum iyonunu bağlayabilecek duruma getirir. Böylece aktive edilmiş olan osteokalsinin kemiklerin kalsifikasyonunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Kemiklerde osteoblastlarda ve dişlerde odontoblastlarda sentez edilen osteokalsin'in % 80'i bu hücrelerde kalır ve geri kalan % 20'si kan dolaşımına salıverilir. Plazmada osteokalsin düzeyinin K vitamini dengesini izlemede iyi bir gösterge olduğu saptanmıştır. K vitamini eksikliğinde düzey düşer. Karaciğer-dışı Gla'lı protein sentezi; K vitamini eksikliğine, hepatik Gla'lı protein (pıhtılaşma faktörleri) sentezinden daha duyarlıdır. Postmenopozal osteoporozlu kadınların bir kısmında idrarla K vitamini kaybının arttığının gösterilmesi, gebeliğin ilk üç ayında K vitamini antagonisti oral antikoagülan alan kadınlardan doğan bebeklerde kemik ve kıkırdak sistemi ile ilgili bozuklukların meydana gelmesi ve uzun süre oral antikoagülan ilaç alan hastalarda kemiklerde belirgin kalsiyum kaybı olması, K vitamininin **kemiklerin mineralizasyonu bakımından fizyolojik önemini** kanıtlayan indirekt bulgulardır.

K Vitamini Eksikliği

K vitamini çeşitli besinler içinde yaygın şekilde bulunduğu ve kısmen barsak florasındaki bakteriler tarafından sentez edildiği için eksiklik halleri, bazı özel durumlar hariç, sık görülmez. Bazı ülkelerde, "tavsiye edilen günlük rasyon" değerinin saptanmasına gerek görülmemiştir (bak. Tablo 90.3). Besinler içinde K vitamini bulunmaması halinde, barsak florası normal durumda olduğu sürece K avitaminozu gelişmez.

Vitamin eksikliği belirtileri genellikle aşağıdaki durumlarda ortaya çıkar:

(i) Yenidoğanlar : Karaciğerde pıhtılaşma faktörlerini sentez eden enzimlerin gelişmemiş olması ve barsak florasının henüz oluşmaması (bebek doğduğunda barsakların steril olması) nedeniyle yenidoğanların hepsinde ve özellikle prematürelerde K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri düşüktür. Bu grup, bu vitaminin eksikliğine özellikle duyarlıdır. Doğumda K vitamini injeksiyonu yapılmayan bebeklerde ve özellikle meme ile beslenenlerde 2- 12 haftalar arasında hemorajik hastalık yaklaşık 100.000'de 4.4-10.5 oranında ortaya çıkar.

Normal bir yenidoğanda K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin başlangıçtaki ortalama plazma konsantrasyonları, normal erişkindeki değerin % 30-60'ı kadardır. Konsantrasyon, doğumu izleyen 2-3 gün içinde başlangıçtaki değerlerin yarısına düşer. Beslenmenin başlamasıyla bu değerler yükselmeye başlar. Normal gözüken yenidoğanların az bir kısmında (% 0.4-1,7'sinde) pıhtılaşma faktörleri çok düşük düzeyde bulunur ve bunlarda yaşamın ilk günlerinde spontan kanamalar meydana gelir **(yenidoğanların hemorajik hastalığı).**

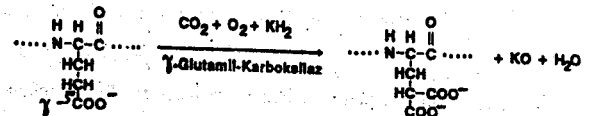
(ii) Malabsorpsiyon sendromları ve safra yollarında tıkanıklık ya da fistül nedeniyle barsağa safra akamaması.

(iii) İyatrojenik K vitamini yetersizliği : Oral antikoagülanlarla tedavi sırasında nisbi K vitamini eksikliği durumu oluşur. Bu ilaçların dozları iyi ayarlanmadığı takdirde spontan kanamalar meydana çıkar (bak. 50.Konu). Salisilatlar (aspirin gibi) yüksek dozda uzun süre kullanıldıklarında, zayıf derecede olmak üzere nisbi K vitamini eksikliğine yol açabilirler.

(iv) Uzun süren antibiyotik ve kemoterapötik tedavisi : Bunun sonucu barsak florası azaldığı için, hastalar besin içindeki vitamin eksikliğine duyarlı hale gelirler. Besinle yeteri kadar vitamin alınmaması, bu durumda eksiklik belirtilerininin ortaya çıkmasına neden olur.

K vitamini eksikliğinde **spontan kanamalar** meydana gelir. Kanama beyin, deri ve adrenal bez gibi dokuların içine olabildiği gibi burun, gastrointestinal kanal ve jenitoüriner kanal gibi vücut boşluklarında mukozalardan dışarı doğru da olabilir.

Pıhtılaşma faktörlerinin sentezi karaciğer hücrele-



Şekil 91.4 K-vitaminine bağımlı protein molekülünde bir glutamat rezidüsünün gama-karboksillenmesi ve buna eşlik eden, K vitamini hidrokinonun (KH_2'nin), K vitamini epokside (KO'ya) dönüşümü.

rinde yapıldığı için, karaciğer sirozu, hepatit ve karaciğer kanseri gibi durumlarda ve ayrıca bu faktörlerin yapımının herediter nitelikteki bozukluğu durumlarında da hipoprotombinemi ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin plazma düzeyinde azalma ortaya çıkabilir. K vitamini girişinin eksikliği ile ilgili olmayan bu durumlarda vitamin verilmesi hipoprotrombinemiyi veya kanamayı düzeltemez; tam kan veya uygun bir kan ürünü uygulanır.

Günlük Gereksinim

K vitamini için günlük rasyon saptanmamıştır ve günlük minimal gereksinim miktarı belirlenmemiştir. Günlük gereksinimin, kestirme suretiyle, bebeklerde 1-5 mg/kg ve büyüklerde 0.03 mg/kg olduğu hesaplanmıştır. Büyükler bu miktar vitamini normal durumda barsak florasındaki bakterilerden sağlayabilirler.

Preparatları

Fitonadion (K_1 vitamini) : Etkisi güçlüdür; çabuk başlar ve nisbeten kısa sürer. Yağda çözünür; dispersiyon yapıcı bazı maddeler (polisorbat ve propilen glikol) katılmak suretiyle su ile karışabilen kolloidal injeksiyonluk solusyonu hazırlanmıştır. Bu solüsyon 1 ml içinde 10 mg vitamin içerir. İntravenöz yoldan % 5'lik glukoz veya izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde dilüe edilerek çok yavaş olarak (dakikada 1 mg'ı geçmemek üzere) uygulanır. K vitamini eksikliğine bağlı kanamalarda i.v. yoldan verildiğinde kanamayı 3-4 saat içinde durdurabilir. İntravenöz injeksiyonu yavaş yapılmazsa anafilaktoid reaksiyona neden olabilir.Ciltaltına veya kas içine injeksiyonu ağrı yapar; doku içinden absorpsiyonu yavaş ve değişken olduğu için acil durumlarda bu yollardan verilmesi tavsiye edilmez. Solüsyon veya tablet şeklinde ağız yolundan verilebilir. Mutad günlük dozu erişkenlerde 5-25 mg'dır.

Suda çözünen K vitamini türlerine göre bir diğer üstünlüğü, yenidoğanda hiperbilirubinemi yapma potansiyelinin daha düşük olması ve eritrositlerinde glukoz 6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda ancak nadiren hemoliz yapmasıdır.

Menadion (K_3 vitamini, menafton) : Suda çözünmeyen sentetik bir ilaçtır. Diğer sentetik K vitaminleri gibi etkisi geç başlar. Tablet şeklinde ağızdan veya yağdaki solüsyonu şeklinde i.m. yoldan kullanılır. Mutad günlük dozu 2-10 mg'dır.

Diasetomenafton : Farmakolojik özellikleri bakımından ana bileşik olan menadion'a benzer. Günlük dozu ağızdan 20-60 mg, parenteral 10-30 mg'dır.

Menadiol sodyum difosfat (Synkavite) : Suda çözünen ve hem ağızdan, hem de parenteral kullanılan bir K vitamini türüdür. Yağda çözünen türlerin aksine, malabsorpsiyon hallerinde ve safra yokluğunda mide-barsak kanalından absorbe edilebilir. Günlük mutad dozu 5-15 mg'dır. Oral antikoagülanların oluşturduğu kanama hallerinde 75 mg dozunda injekte edilir ve bu doz gerekirse tekrarlanır.

Menadion sodyum bisülfit (Hykinone): Suda çözünür. Ciltaltı, i.m. veya i.v. yoldan injekte edilmek suretiyle sadece parenteral kullanılır. Mutad günlük dozu 2.5-10 mg'dır.

Kullanılışı

K vitamini müstahzarları, genel kural olarak, bu vitamin eksikliğine bağlı **hipoprotrombinemi ile ona bağlı kanamaların** önlenmesi ve tedavisi için kullanılırlar.

Kanama halinde, en çabuk etkili olan fitonadion'un bile etkisi 3-4 saatten önce başlamadığı ve bazen etkinin ortaya çıkması 24 saate kadar geciktiği için etkiyi çabuklaştırmak üzere bu ilaçlarla birlikte, tam kan (taze kan veya banka kanı) ya da plazma transfüzyonu yapılması gerekir.

Yenidoğanların hemorajik hastalığının profilaksisi ve tedavisi: Hipoprotrombinemiye bağlı olan bu durumun önlenmesi için ya doğumdan 12-24 saat önce anneye 1-5 mg i.v. fitonadion verilir ya da bebek doğduktan hemen sonra umbilikal ven içine veya daha iyisi doğumdan sonra i.m. olarak 0.5-1 mg injekte edilmek suretiyle bebeğe ilaç verilir.

Hemorajik hastalığın tedavisi için ise bebeğe günde 0.5 mg i.v. fitonadion uygulanır; i.v. injeksiyon güçlük arzediyorsa ilaç i.m. yoldan uygulanır. Acil olmayan durumlarda fitonadion ağızdan günde 1-2 mg dozunda verilebilir.

Oral antikoagülanların aşırı dozuna bağlı kanamaların tedavisi: Buna 50. Konuda değinilmiştir. Bu durumun özelliği nedeniyle K vitaminleri bu indikasyonda oldukça yüksek dozda kullanılırlar.

Oral antikoagülanların antidotu olarak, kısa etki süreli fitonadion genellikle diğer K vitaminlerine tercih edilir. Etki süresi uzun vitamin türleri, acil durum (kanama) düzeltilip antikoagülan ilaçlarla tedaviye yeniden başlandığında bu ilaçların terapötik etkinliğinin ortaya çıkmasını geciktirirler; tedavi nedenini oluşturan kardiyovasküler hastalığa bağlı olarak tromboemboli meydana gelmesi olasılığını artırırlar.

Obstrüktif sarılık ve karaciğer hastalıkları: Obstrüktif sarılık halinde barsaktan K vitamini absorpsiyonu olmadığından birkaç günde hipoprotrombinemi ve kanama eğilimi gelişebilir. Bu durumda injeksiyon suretiyle K vitamini verilir. Suda çözünen K vitaminleri ağızdan verilmek suretiyle de tedavi yapılabilir. Obstrüktif sarılık için cerrahi girişim yapılmadan önce, K vitamini tedavisine başlanılması kanamaya bağlı ameliyat komplikasyonlarını azaltır.

Karaciğerde hepatoselüler dejenerasyon veya hücre yıkılmasına bağlı durumlarda gelişen hipoprotrombinemiye karşı K vitamini verilmesi yukarıda belirtildiği gibi genellikle başarısız kalır.

Malabsorpsiyon veya antimikrobik tedaviye bağlı hipoprotrombinemi halleri: Malabsorpsiyon halinde parenteral yoldan ve mutad günlük dozda K vitamini verilmek suretiyle tedavi yapılır. Ağız yolundan suda çözünen ilaçlar da verilebilir. Uzun süren antimikrobik ilaç tedavisi sonucu ortaya çıkan durumlarda ağız yolundan tedavi yeterli olabilir.

Yan Tesirleri

Erişkinlerde yan tesir insidensi oldukça düşüktür. intravenöz yoldan, özellikle dilüe edilmeden ve hızlı injekte edilirlerse, hipotansiyon, yüzde kızarma, dispne ve anafilaktik şok yapabilirler (özellikle fitonadion). Bu nedenle i.v. yoldan injeksiyona ancak acil durumlarda baş vurulmalıdır. Diğer parenteral yollardan verilmeleri lokal nitelikte olmak üzere reaksiyona neden olabilir.

Menadion ve suda çözünen türevleri, **eritrositlerinde glukoz 6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda** hemolize neden olur. Yenidoğanlarda K vitamini tedavisi yapıldığında en fazla korkulan yan tesir **hiperbilirubinemi ve kernikterus** oluşmasıdır. Doğumdan önce anneye K vitamini verilmesi de bu yan tesirlere neden olabilir. Bu yan tesir, K vitamininin bilirubini plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerinden kovmasına ve yenidoğanda serbest bilirubinin karaciğerde glüküronik asidle birleşip itrah edilmesinin yavaş olmasına bağlıdır. Hemoliz oluştuğunda, bu nedenle de kanda serbest bilirubin düzeyi kolayca yükselebilir. Kernikterus yapacak derecede hiperbilirubinemi, fitonadion verilenlerde görülmemiştir. Menadion ve suda çözünen türevleri bu bakımdan oldukça toksik maddelerdir. Doğumda K vitamini injeksiyonu yapılmasının, çocukluk çağında lösemi ve kanser insidensini artırdığı bildirilmişse de böyle bir riskin olmadığı daha sonra saptanmıştır.

Siroz gibi ağır organik karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda, yüksek dozda fitonadion veya menadion verilmesi karaciğer fonksiyonundaki azalmayı daha da kötüleştirebilir.

4. E VİTAMİNİ

Besinler içinde en fazla bulunan ve en güçlü E vitamini etkinliği gösteren türev **α-tokoferol**dur. Bu madde doğal olarak D izomeri halinde bulunur; sentetik olarak rasemik şekli yapılır ve ilaç olarak bu şekli kullanılır. Fiziksel özellikleri bakımından bir sıvı yağdır.

Tokoferol'un besinler içinde bulunun beta, gama, delta, eta ve zeta türevlerinin E vitamini etkinliği, α-tokoferol'unkine göre oldukça düşüktür. Tokoferollar,kimyaca izoprenoid zinciri ile sübstitüe edilmiş 6-hidroksikroman (tokol) türevleridir. Düşük derecede olmak üzere, besinler içindeki tokotrienollar da E vitamini etkinliği gösterirler.

Kural olarak besinler içindeki E vitamini etkinliğinin yaklaşık % 80'inin α-tokoferola bağlı olduğu, geri kalan % 20'sinin diğer tokoferol türevlerinden ve tokotrienollardan ileri geldiği kabul edilmektedir.

Alfa-tokoferolun kimyasal olarak ölçümüne ait yerleşmiş yöntemler bulunduğu ve diğerlerinin kimyasal olarak ölçümü zor olduğu için, besinlerin E vitamini etkinliği değerlendirilirken sadece α-tokoferol miktarı ölçülür; ayrıca, besin içinde diğer türevlerin varlığından ileri gelen ve α-tokoferolunkinin % 25'ine (toplamın %20'sine) eşit değerde ilave bir E vitamini etkinliğinin daha bulunduğu kabul edilerek bu değer ölçüme ilave edilir.

E vitamini hububat tanelerinde (bunların yağ fraksiyonunda), mısır yağı, pamuk yağı, soya yağı ve diğer bitkisel sıvı yağlarda ve bunlardan yapılan margarinlerde, et, hayvansal yağ, karaciğer, balık eti, tavuk eti ve yumurtada bulunur. Kızartma, kaynatma ve saklama sırasında önemli ölçüde parçalanır. Anne sütünde oldukça fazladır.

Farmakokinetik Özellikleri

Absorpsiyonu ve kilomikronlar içinde karaciğere taşınması yağda çözünen diğer vitaminlerinkine benzer. Vücutta karaciğerden ziyade yağ dokusunda toplanır; depolanan miktarı fazla değildir. Plasentayı zor geçer. Emziren kadınlarda meme bezleri tarafından süt içine nisbeten fazla miktarda itrah edilir. Normal durumda plazmadaki konsantrasyonu bireyler arasında değişkenlik gösterir ve ortalama 0.4-0.5 mg/dl kadardır. Plazmadaki total lipid düzeyinde meydana gelen değişmeler E vitamini düzeyine de yansır. Bu nedenle plazma E vitamini düzeyine bakarak yeterliğin değerlendirilmesinde mutlak E vitamini konsantrasyonundan ziyade, plazma **E vitamini/total lipid oranı**na bakılır. Oranın 0.8 mg/g'ın altına düşmesi eksiklik belirtisidir. Malabsorpsiyon sendromlarında absorpsiyonu, yağ absorpsiyonundaki bozulmaya paralel olarak azalır ve vücut sıvılarındaki düzeyi azalır.

20 mg/kg gibi yüksek sayılan bir dozda bir kez verilmesinden sonra eliminasyon yarılanma ömrü 44 saat bulunmuştur.

Fizyolojik Önemi, Farmakolojik Etkileri ve Eksiklik Halleri

Yakın zamana kadar E vitaminin insan organizmasında fizyolojik bir öneminin bulunmadığı ve eksikliğin-

de belirgin bir patolojik bozukluğun gelişmediği sanılırdı. Öte yandan, sıçanlarda eksikliği halinde çeşitli bozukluklar geliştiği eskiden beri bilinmektedir. Yeni verilerin ışığı altında E vitamininin, insanda fizyolojik öneminin olduğu ve eksikliği halinde belirli patolojik bozukluklar oluştuğu saptanmıştır. Günlük E vitamini gereksinimi kesin olarak belirlenmemiştir; 3-15 mg arasında olduğu düşünülmektedir. Günlük tavsiye edilen rasyon çocuklarda 3-7 mg ve erişkinlerde 10-12 mg'dır.

Antioksidan etkisi ve hücre membranının ve subselüler membranların stabilitesinin sürdürülmesi: E vitamininin önemli bir kimyasal özelliği antioksidan etkinliğinin olması, peroksidleri ve serbest oksijen radikallerini nötralize edebilmesidir. Bu etkinliği insan vücudunda da gösterir. Hücrelerde membran fosfolipidlerinin poli-doymamış yağ asidleri (linoleik asid ve araşidonik asid gibi), spontan olarak veya oksidan metabolitlerin sataşması (challenge) sonucu kolayca oksidlenebilirler ve peroksid türevlerine dönüşebilirler. Bu olaya **lipid peroksidasyonu veya otooksidasyonu olayı** adı verilir. Serbest oksijen radikalleri oluşmasının eşlik ettiği bu olay zincirini membranda önleyen ve oluştuğunda nötralize eden en güçlü antioksidan faktör E vitaminidir; vücudun diğer antioksidan sistemleri (C vitamini, glutation peroksidaz ve β-karoten gibi) söz konusu olay üzerinde E vitamini kadar etkili değildirler. E vitamini, hücre ve subselüler yapıların membran lipidleri üzerindeki bu etkisi nedeniyle bu membranları **oksidatif zedelenmeye karşı korur.** Böylece eritrosit membranının stabilitesini artırır; aynı etkiyi diğer hücrelerde de gösterir. Eritrosit membranı ve bronkoalveoler sistemin epitel membranı gibi vücutta en yüksek parsiyel oksijen basıncına maruz kalan yerlerde E vitamini konsantre olur.

Ateroskleroz gelişmesinde önemli bir risk faktörü olan düşük dansiteli lipoproteinin (DDL'nin) damar çeperindeki hücreler tarafından daha yüksek riskli **oksidlenmiş DDL** şekline dönüştürülmesi E vitamini tarafından inhibe edilir. Aynı özellik beta-karotende de vardır. Olgu-kontrol incelemelerinde, bir eksiklik sözkonusu olmaksızın, plazmada ve yağ dokusunda E vitamini ve beta-karoten düzeyinin düşüklüğü ile angina pektoris ve myokard infarktusu riskinin artması arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

E vitamini (Tok-OH), peroksidler üzerindeki nötralize edici etkisini, kendinin bir fenolik hidrojen atomunu peroksil radikaline (ROO*) transfer etmek suretiyle aşağıdaki şekilde iki basamakta yapar:

ROO* + Tok-OH→ ROOH + Tok-O*

ROO* + Tok-O*→ ROOH + Stabil vitamin metaboliti

İnsan eritrositlerinin hidrojen peroksid ile in vitro ortamda hemolizi, E vitamini tarafından önlenir. Eritrositlerin hidrojen perokside duyarlığının ölçülmesi esasına dayanan in vitro testler, insanda E vitamini eksikliği olup olmadığını ortaya koymak için kullanılırlar.

E vitamini **membran fosfolipidlerinin peroksidasyonunu engelleyen** birinci sıra savunma hattını oluşturur. Onu destekleyen gerideki savunma sistemlerinden glutatyon peroksidazın moleküllünde fonksiyonel önemi olan bir öğe **selenyum iyonudur.** Selenyum vücutta **E vitaminini tasarruf ettirir** ve E vitamini gereksinimini düşürür. Bunun başlıca nedenleri şunlardır; i) Selenyum, glutation peroksidazın fonksiyonel bir öğesi olarak bu enzimi aktif durumda tutar ve peroksidasyona karşı savaşta E vitamininin yükünü azaltır. ii) Pankreasın ekzokrin fonsiyonunu destekleyerek yağların ve onlarla birlikte E vitamininin sindirimini ve absorpsiyonunu artırır. iii) Selenyum bilinmeyen bir mekanizma ile E vitaminin plazma lipoproteinleri içinde tutulmasını destekler. Aynı şekilde kükürtlü amino asidler de antioksidan etkinlik gösterirler ve E vitamini gereksinimini azaltırlar. Gerek selenyum ve gerekse kükürtlü amino asidler deney hayvanlarında yapılan E vitamini eksikliği sendromununun bazı belirtilerini düzeltirler.

E vitamini, A vitamininin barsaktan absorpsiyonunu ve dokulardaki düzeyini artırır. Bu durum büyük bir olasılıkla, A vitamininin oksidasyonla kaybının azaltılmasına bağlıdır. E vitamini hücrelerde ubikinon'un da oksidlenmesini önler. İlginç olarak E vitamini A hipervitaminozu belirtilerini, hafifletebilir.

Farmakolojik dozlarda α-tokoferol trombositlerin adezyon ve agregasyonunu azaltır, K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerini inhibe eder ve oksidlenmiş DDL'nin damar **endotelinden endotelin**'in **salıverilmesi**nde yaptığı stimülasyonu ve **nitrik oksid üretimi**ndeki inhibitör etkisini azaltır.

Deney hayvanlarında gösterilen etkileri: Sıçanlarda E vitamininden eksik diyetle beslenme sonucu, dişilerde gebelik sırasında fötusun rezorpsiyona uğradığı, **erkeklerde spermatojenezle ilgili hücrelerin atrofiye olduğu** ve böylece kısırlık oluştuğu gözlenmiştir. Bu hayvanlarda vitamin eksikliği ayrıca çizgili kas distrofisine neden olmaktadır; daha seyrek olarak myokardı da bozabilmektedir. Besinlerin E vitamini etkinliğinin biyoeseyle üniteleme suretiyle ölçüldüğü zamanlarda, E vitamininden yoksun diyetle beslenen dişi sıçanlarda gebeliğin normal şekilde sürdürülmesi için gerekli E vitamini miktarını saptama esasına dayanan biyoesey yöntemleri kullanılırdı.

E vitamini eksikliğinde karaciğer hücrelerinde oksijen ütilizasyonu azalır. E vitamini ile birlikte selenyumdan da yoksun diyetle beslenen sıçanlarda bu kombine eksikliğin, karaciğer nekrozuna neden olduğu gösterilmiştir. Deneysel olarak meydana getirilen bu bozuklukların E vitamini eksikliği halinde insanda olduğu gösterilmemiştir.

E vitamini in vitro deneylerde, yüksek konsantrasyon düzeylerinde, trombositlerin agregasyonunu inhibe eder. E vitamini katılmış veya E vitamini çıkarılmış diyetle beslenen sıçan gruplarında yapılan incelemeler, E vitamini eksikliğinde trombositlerde membran fosfolipidlerinden araşidonik asid salıverilmesinin ve buna bağlı olarak, trombosit agregasyonunun güçlü bir stimülanı olan tromboksan A_2 sentezinin arttığını ortaya koymuştur. E vitamininden zengin diyetle beslenen sıçanların damar çeperinde antiagregant bir prostanoid olan prostasiklin sentezinin arttığı bulunmuştur; bu olayın, araşidonik asidden prostasiklin sentezi sırasında oluşan siklik endojen peroksidlerin prostasiklin sentaz üzerindeki inhibitör etkisinin (bak. 89. Konu), E vitamini tarafından antagonize edilmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. İnsanda E vitamininin in vivo belirgin bir antitrombositik ve antitrombotik etkinlik oluşturduğu inandırıcı bir şekilde gösterilmiş değildir.

E vitamininin, varfarin'in antikoagülan etkinliğini artırma potansiyeli varsa da klinik önemi belli değildir.

İnsandaki eksiklik halleri: Yenidoğanlarda ve bebeklerde beslenme veya absorpsiyon bozukluğu nedeniyle yeterli E vitaminin alınamaması, **eritrosit ömrünün azalması, hemolitik anemi, makrositoz ve yaygın ödem ile karakterize bir sendrom**un gelişmesine yol açar. bu sendrom ağız yolundan E vitamini vermek suretiyle düzeltilebilir. E vitamininden yoksun bir diyetle beslenme maymunlarda da benzer tipte bir hemolitik anemi oluşturur.

Diyet içinde fazla miktarda poli-doymamış yağ asidi alınması **E vitaminine olan gereksinimi artırır.** Böyle bir durumda, bebeklerde ve çocuklarda E vitaminin dokulardaki konsantrasyonu hızlı azalır ve eksiklik sendromunun oluşması kolaylaştırılır. Bu nedenle diyette poli-doymamış yağın artması halinde E vitamini rasyonunun artırılması tavsiye edilir. Özellikle poli-doymamış yağ alımı, diyetteki normal alım değerinin günde 120 g veya daha fazla üstüne çıkarsa ilave E vitamini verilmesi uygundur. Dengeli bir beslenme için günlük diyet içinde mg olarak bulunan E vitamini miktarı ile gram olarak ifade edilen poli-doymamış yağ miktarı arasında 0.4 oranının bulunması gerektiği ileri sürülmüştür.

Edinsel kronik yağ malabsorpsiyonu sendromu (örneğin kolestatik karaciğer hastalığı, kısa kolon sendromu ve kistik fibrozis gibi) bulunan çocuklarda ve erişkinlerde ilerleyici yürüme ataksisi, arefleksi ve propriosepsiyon ile vibrasyon duyusunun distaldeki kaybından oluşan bir periferik nöropatinin eşlik ettiği **spinoserebeller dejenerasyon sendromu** tanımlanmıştır. Bu kişilerin bir özelliği serum E vitamini konsantrasyonlarının çok düşük veya ölçülemiyecek kadar düşük olmasıdır. Periferik sinirlerde ve yağ dokusunda da E vitamini konsantrasyonu ileri derecede azalmıştır. Omurilikte dorsal traktuslarda dejenerasyon gelişir. Periferde büyük çaplı aksonlarda retrograd dejenerarasyon bulunmuştur.

Spinoserebeller dejenerasyona benzeyen bir nörolojik sendrom otozomal resesif bir hastalık olan **abetalipoproteinemili**lerde görülmüştür; **akantozis sendromu** denilen bu nadir hastalıkta apoprotein B sentezinin bozulması nedeniyle lipidlerin ve lipidde çözünür vitaminlerin barsak epitelinden plazmaya transferi ve dolayısıyla absorpsiyonu bozulmuştur. Yüksek dozda E vitamini abetalipoproteinemili hastalarda oluşan nörolojik sendromu önleyebilir ve tedavi edebilir. Sözü edilen sendromun; genel yağ malabsorpsiyonu olmaksızın, genetik bozukluğa bağlı olarak sadece E vitaminini ilgilendiren selektif bir malabsorpsiyonun meydana gelmesi sonucu ortaya çıktığı da bildirilmiştir. Söz konusu sendrom yağ malabsorpsiyonu nedeniyle **kistik fibroziste de ortaya** çıkabilir.

Dozun belirlenmesi ve günlük gereksinim: Besinler ve müstahzarlar içindeki a-tokoferol miktarı, mg olarak ağırlık şeklinde ifade edilir. Miktar eskiden uluslararası ünite şeklinde belirtilirdi. Bir ünite, 1 mg DL-α-tokoferol asetatınkine eşit etkinlik gösteren miktardır. Doğal vitamin olan D-α-tokoferol'un 1 mg'ı 1.49 ünitelik bir etkinlik gösterir.

E vitamini besinlerde yaygın olarak bulunduğundan ve özellikle, günlük besinin önemli bir kısmını oluşturan hububat türleri (buğday ve ondan hazırlanan besin maddeleri gibi) bu vitamini içerdiklerinden, erişkinlerde dengesiz bir diyet bile günlük gereksinimi karşılayabilir.

A.B.D.'de günlük diyetin ortalama 7.4 mg α-tokoferol içerdiği ve bunun günlük gereksinim için yeterli olduğu saptanmıştır. Çeşitli ülkelerin "tavsiye edilen günlük E vitamini rasyonu" 10-12 mg'dır. Günlük gereksinimin diyetteki poli-doymamış yağ miktan ile ilişkisine yukarıda değinilmiştir. Ayrıca terapötik dozda demir verilmesi ve tiroid hormonu tedavisi de bu vitamine olan gereksinimi artırır.

Kullanılışı

α-Tokoferol, bu ilacı alkol veya sodyum tuzu şeklinde içeren ve ağız yolundan kullanılan draje veya tablet şeklindeki müstahzarlar ve injeksiyonluk (ampul) müstahzar halinde bulunur. Draje veya tableti, ağızda **çiğnendikten sonra** yutulur. Ampul i.m. injekte edilir.

Klinikte E vitamini üç indikasyonda tavsiye edilir. Bunlar'dan biri **yeni doğanlarda ve bebeklerde oluşan hematolojik sendrom**'dur. Bu sendromun belirtilerine yukarıda değinilmiştir. İkinci indikasyon prematüre olarak doğması nedeniyle oksijen tedavisi uygulanan çocuklarda gelişen bir göz komplikasyonu olan **retrolental fibroplazi'nin profilaksisi**'dir. Özellikle prematürenin ağırlığı 1250 g'ın altında ise oksijen tedavisi ile birlikte E vitamini uygulanır. Böyle bir uygulama retrolental fibroplazi insidensini istatistiksel yönden anlamlı bir şekilde azaltmaz; fakat daha sonraki haftalarda gelişen göz-içi lezyonların şiddetini ve körlük oranını azaltır.

Belirtilen iki durumda E vitamini, tavsiye edilen günlük rasyonun (bak. Tablo 90.2) 4-5 katına eşit dozda **parenteral verilir**. E vitamini duruma göre ağız yolundan da uygulanabilir. Günlük doz 1 yaşın altında 50 mg ve 1 yaşın üstündeki çocuklarda 100 mg'dır. Erişkinlerde aynı doz kullanılır. Ancak, bu dozda ağızdan verilmesinin yenidoğanda nekrotizan enterokolit ve sepsis insidensini artırdığı ve bunun normal enzimatik olayların bozulmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Retrolental fibroplazinin önlenmesi için prematürelerde uygulamaya, gözlerin olgun duruma gelmesine veya devamlı aktif neovaskülarizasyon olmasına kadar devam edilir. Kistik fibrozise bağlı malabsorpsiyon durumunda ağızdan günlük dozu 100-200 mg dır; 1 yaşın altındakilere 50 mg verilir. Kronik kolestazın eşlik ettiği malabsorpsiyon durumunda bebeklerde oral dozu 50-100 mg/kg'dir. Abetalipoproteineminin eşlik ettiği malabsorpsiyonda günde çocuk ve erişkinlere ağızdan 50-100 mg/kg verilir.

E vitamininin üçüncü indikasyonu, **E vitamini eksikliğine bağlı spinoserebeller dejenerasyon** sendromudur. Bu durumun tedavisinde parenteral olarak veya ağızdan yüksek dozda kullanılır.

Son zamanlarda, beyinde substantia nigra'da dopamin'in MAO B enzimi tarafından oksidatif deaminasyonu sonucu meydana gelen serbest oksijen radikallerinin inaktivasyonunun azalmasının veya aşırı miktarda oluşmasının Parkinson hastalığı patojenezinde rol oynadığı varsayım olarak ileri sürülmüştür. Uzun süreli **DATATOP incelemesi,** günde 10 mg selejiline ek olarak 2000 Ü E vitamini verilmesinin **Parkinson hastalığı**nda, ilave bir yarar sağlamadığını göstermiştir (bak. 69. Konu).

Erişkinlerde E vitamininin, günlük gereksinimin çok üstündeki dozlarda verildiğinde,çeşitli kanser türlerine ve hava kirliğinden lleri gelen akciğer lezyonlarına karşı insanı koruduğu ve habitüel aborsiyon, kısırlık, kardiyomyopati, menopozal sendrom, inflamatuvar cilt hastalığı ve nörömüsküler bozukluklar gibi durumlarda terapötik değeri olduğu iddia edilmiş ise de bu durumların hiçbirinde etkinliği inandırıcı bir şekilde kanıtlanmamıştır.

Günlük diyettekine ilave olarak, uzun süre E vitamini alınmasının **ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskini azaltması** halen tartışmalı bir konudur. Deney hayvanlarında, oksidlenmiş düşük dansiteli lipoprotein'in (DDL'nin) makrofajların damar çeperinde köpük hücrelerine dönüşmesini artırdığı ve endotel fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir; ayrıca aterosklerotik lezyonlarda oksidlenmiş LDL'nin varlığı insanda gösterilmiştir. E vitamini, DDL'nin oksidlenmesini önler. A.B.D'de 87,000'den fazla orta yaşlı hemşirede 1980'de başlatılan **Hemşireler Sağlık İncelemesi** adlı bir gözlemsel incelemede ve erkekler üzerinde daha az sayıda denekle yapılan **diğer bir incelemede** 2 yıldan fazla E vitamini suplementasyonu alanlarda koroner hastalığı riskinin yarıya indiği bulunmuştur.

Ancak **daha sonra çok sayıda sağlıklı gönüllülerde, sigara içenlerde veya yerleşmiş koroner damar hastalığı olan hastalarda,** günde 50 İÜ ile 800 İÜ arasındaki dozlarda E vitamini, ateroskleroz gelişmesini veya koroner damar hastalığı ile ilgili olay (myokard infarktusu gibi) insidensini ya da total mortaliteyi azaltma bakımından, antioksidan özelliği nedeniyle ağızdan verilerek uzun süre denenmiş ve **genelde açık seçik bir yararı bulunmamıştır;** ayrıca kısıtlı bir yararı görülen az sayıdaki incelemede yarar bir yıl gibi uzun bir uygulamadan sonra ortaya çıkmıştır. 56591 hastayı kapsayan birçok klinik denemenin meta-analizi, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitenin E vitamini suplementi verilmesi ile azalmadığını göstermiştir (Hooper ve diğ., 2001). Bu incelemelerin büyük kısmının sonuçlarına dayanılarak kardiyovasküler hastalıklarda ateroskleroz profilaksisi için E vitamini verilmesi halen genellikle tavsiye edilmemektedir. Amerika Kalp Birliği Beslenme Kurulu bu ülkede nüfus çapında E vitamini suplementasyonunu uygun görmemektedir.

Zamanla körlüğe götüren ve fotoreseptörleri tutan dejeneratif retina hastalığı olan **retinis pigmentosa**'da günde 400 İÜ veya daha yüksek dozlarda yararlı olduğu bulunmuştur.

Yan tesirleri

E vitamini erişkinlerde 800 ünite ve daha yukarı günlük dozlarda uzun süre alındığında bazen bulantı, kaslarda güçsüzlük, yorgunluk duyumsama ve görme bulanıklığı yapar. 2000 ünite veya daha yukarı, aşırı dozlarda gonadlarda bozukluk, kreatinüri ve gastrointestinal bozukluğa neden olur. Uzun süre megadoz E vitamini alanlarda seyrek de olsa nekrotizan myopati oluşabilir. İntravenöz yoldan kullanılmamalıdır; ciddi reaksiyonlara (assit, hepatosplenomegali, sarılık, trombositopeni ve azotemi gibi) neden olur ve öldürebilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. A VİTAMİNİ ve RETİNOİDLER

1. A vitamini (retinol) müstahzarları:
- Avicap Kapsül (Koçak): 30.000 ünitelik yumşak kapsül. 30 Kapsül/kutu.
- Carovigen Draje (Aksu Farma): 50.000 ünitelik draje. 30 Draje/kutu.
- Carovit (Koçak): 26.000 ünitelik yumşak kapsül. 30 veya 100 Kapsül/kutu.
- Rovigon Draje (Roche): 30.000 Ü A vitamini ve 70 mg E vitamini içeren çiğneme drajesi. 30 Draje/kutu.

2. Retinoik asid müstahzarları:
- Acnelyse Krem (A. İbrahim): % 0.1'lik krem. 20 g/tüp.
- Retino Jel ve Retino Fort Jel (A. İbrahim): % 0.025'lik ve % 0.05'lik jeller. 40 g/tüp (ikisi de).

3. Tretinoin müstahzarları:
- Vesanoid (Roche): 10 mg'lık kapsül. 100 Kapsül/kutu.
- Airol Creme ve Airol Lösung (Roche, Almanya): % 0.05'lik krem ve % 0.05'lik cilt solüsyonu. 20 g/tüp (krem) ve 50 ml/şişe (solüsyon).

4. İzotretinoin müstahzarları:
- Roaccutane 10 mg ve 20 mg Kapsül (Roche)): 10 mg'lık ve 20 mg'lık kapsüller 30 Kapsül/kutu (ikisi de).

5. Etretinat müstahzarları:
- Tigason (Roche, Almanya): 10 mg'lık ve 25 mg'lık kapsüller. 50 Kapsül/kutu ve 100 Kapsül/kutu (ikisi de).

6. Asitretin müstahzarları:
- Neotigason (Roche): 10 mg'lık ve 25 mg'lık kapsüller. 50 Kapsül/kutu ve 100 Kapsül/kutu (ikisi de).

7. Adapalen müstahzarları:
- Differin (Liba): %1'lik jel. 30 g/tüp.

II. D VİTAMİNİ

- Bak. 80. Konunun sonu.

III. E VİTAMİNİ

- Ephynal Kapsül (Roche): 300 mg'lık yumşak jelatin kapsül. 30 Kapsol/kutu.
- Ephynal Draje (Roche): 100 mg'lık çiğneme drajesi 30 Draje/kutu.
- Ephynal Ampul (Roche): 100 mg'lık ampul . 5 Ampul/kutu.
- Evicap Kapsül (Koçak): 100 mg'lık, 200 mg'lıkk ve 300 mg'lık yumşak jelatin kapsüller. 30 ve 50 Kapsül/kutu(üçü de).
- Evon Draje (Bilim): 200 mg'lık çiğneme drajesi. 30 Draje/kutu.
- Evigen Ampul (Aksu Farma): 300 mg/2 ml'lik ampul. 3 Ampul/kutu.
- Rovigon (Roche) : Bak.A vitamini müstahzarları.

Diğerleri: Vitabiol E Kapsül 100, 200 ve 400 mg (İ.E.), Tokerol Tablet 100 mg (Adilna-Sanovel), Forvitale Draje 100 mg (Deva), Grandpherol Kapsül 200 ve 400 mg (İlsan) ve Eforol Tablet 100 mg (Yeni).

IV. K VİTAMİNİ MÜSTAHZARLARI

1. Fitomenadion (K1 vitamini) müstahzarları:
- Konakion Damla (Roche): Bir damlada 1 mg ilaç içeren oral solüsyon 2.5 ml/şişe.
- Konakion Ampul (Roche): 10 mg/1ml'lik ampul. 3 Ampul/kutu (genellikle i.m. injekte edilir ve acil durumlarda 25 ml izotonikk glukoz veya NaCl solüsyonu ile karıştırılıp i.v. infüzyonla uygulanır).
- Konakion Ped. Ampul (Roche): 2 mg/0.2 ml'lik pediyatrik ampul. 5 Ampul/kutu (i.v. veya oral uygulama için).

2. Menadion müstahzarları:
- Libavit K Ampul (Liba): 20 mg/2 ml'lik ampul 5 ampul/kutu (suda çözünür menadion türevi olan menadion sodyum bisülfit içerir ve acil durumlarda i.v. uygulanabilir).
- Vi-plex K Ampul (Tems): 10 mg/2 ml'lik ve 20 mg/2 ml'lik ampuller. 3 Ampul/kutu (ikisi de).

V. MÜLTİVİTAMİN MÜSTAHZARLARI

(Yağda çözünür ve suda çözünür vitaminlerin kombinasyonunu içerirler)

Abdec (kapsül ve damla)
Dapta 12 (damla)
Paladac (şurup)
Panvit (kapsül)
Poli-vital (draje)
Poli-vital T (draje)
Polivit (şurup, tablet)
Supravit (şurup)
Ultra Stress (tablet)
Vi-Daylin (şurup)
Vitabiol (şurup ve C fort draje)

VI. MÜLTİVİTAMİN + MİNERAL MÜSTAHZARLARI

Engran (kapsül)
Mena-Phase Formula (tablet)
Daily (tablet)
One-A-Day 55 Plus (tablet)
One-A-Day Maximum (tablet)
One-A-Day Men's (tablet)
One-A-Day Women's (tablet)
One-A-Day Antioxidant (kapsül)
Supradyn (draje)
Theragran-M (tablet)
Unicap-Therapeutic (draje)
Vi-Mineral (tablet)
Vitadyn (draje)
Vitabiol (şurup)

92. Konu

SUDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

Giriş • 1. Askorbik Asid (C Vitamini) • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi ve Eksiklik Durumları • Günlük Gereksinim • Kullanılışı • 2. Tiamin • Farmakokinetik özellikleri • Fizyolojik Önemi • Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları • Kullanılışı • 3. Riboflavin • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi • Kullanılışı • 4. Piridoksin • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi • Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları • Kullanılışı • 5. Niasin ve Niasinamid • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi • Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları • Kullanılışı • 6. Pantotenik Asid • 7. Biotin • 8. Karnitin • Müstahzar Örnekleri •

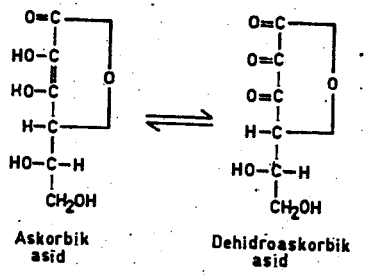
Bu grupta askorbik asid (C vitamini) ve B kompleksi vitaminleri olarak adlandırılan tiamin (B_1 vitamini), riboflavin (B_2 vitamini), piridoksin (B_6 vitamini), niasin (B_7 vitamini), kobalaminler (B_{12} vitamini), folik asid, biotin ve karnitin bulunur. B_{12} vitaminine ve folik aside anemi tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili olan XII. Bölümde ileride değinilmiştir. Kolin ve inozitol, belirgin bir eksiklik durumu, total parenteral besleme dışında görülmeyen besin öğeleridir; vitamin olarak kabul edilmezler.

1. ASKORBİK ASİD (C VİTAMİNİ)

Askorbik asid yapıca, glukoza ve diğer altı karbonlu monosakkaridlere benzeyen bir ketolaktondur. İnsan ve diğer primatlarla kobaylarda vücutta sentez edilmediği halde, incelenen diğer memeli türlerinde glukozdan başlayarak L-gulonik asid üzerinden sentez edilir. Bu dönüşümü yapan enzim adı geçen türlerde bulunmaz.

Dokularda bir enzimin katalitik aracılığı olmadan bile kolayca **dehidroaskorbik aside** oksidlenir. Oksidlenme askorbik asid molekülündeki enodiol grubunun diketo grubuna dönüşmesi ve doymamış bağın doymuş hale gelmesi suretiyle olur. Bu özelliği nedeniyle askorbik asid indirgeyici nitelik gösterir; dehidro şekline dönüşmesi molekül başına iki hidrojen atomunun serbest kalmasına neden olur. Dehidroaskorbik asid ortamda iki hidrojen atomu almak suretiyle kolaylıkla askorbik aside indirgenir. Bu kimyasal özelliklerinden dolayı, askorbik asid ve dehidroaskorbik asid vücut sıvılarında denge halinde bulunurlar, birbirine kolayca dönüşürler ve böylece redoks niteliği gösterirler. İki şekil de aynı derecede fizyolojik etkinlik gösterir.

Askorbik asid en fazla limon, portakal ve greyfrut gibi turunçgil meyvelerde bulunur. Yeşil yaprak şeklindeki sebzeler (özellikle marul, ıspanak ve maydanoz), domates, kuşburnu bitkisinin meyvesi, yeşil biber, lahana, üzüm, çilek, böğürtlen, kavun, karpuz, muz ve taze patateste de vardır. Portakal suyunun ml'sinde yaklaşık 0.5 mg askorbik asid bulunur. Hayvansal besinlerin askorbik asid kaynağı olarak önemi yoktur.



Vitaminler içinde kimyaca **en labil olan vitamin türüdür.** Ortamın asid olması askorbik asidin dayanıklılığını artırır. Askorbik asid içeren bitkisel ürünlerin bayatlaması, ısıya ve havaya maruz kalması ve doğranması vitamin içeriğinin azalmasına neden olur. Madeni kaplardan pişirme suyuna eser miktarda geçebilen bakır ve diğer metaller de askorbik asidin parçalanmasını kolaylaştırırlar. Uygun şekilde konserve edilmiş sebzeler, içlerindeki askorbik asidin önemli bir kısmını koruyabilirler.

Farmakokinetik Özellikleri

Askorbik asid mide-barsak kanalından doyurulabilir bir transport olayı ile kolayca absorbe edilir. Bir kezde alınan miktar 1 g'ın altındaysa biyoyararlanım tam veya tama yakındır; 1 g dozunda absorpsiyon oranı yaklaşık % 75'tir ve bunun üstünde dozla ters orantılı bir şekilde biyoyararlanım giderek daha da düşer. Hücrelerin içi dahil vücutta geniş bir alana dağılır. Vücutta depolanır. Plazmadaki konsantrasyonu 1 mg/dl dolayındadır. Kanda lökositlerin ve trombositlerin içinde plazmadakinden çok daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Lökositlerin askorbik asid içeriğinin ölçülmesi, bu vitaminin eksikliğinin teşhisi ve izlenmesi için test yöntemi olarak kullanılır. Santrifüj edilmiş kanın dipteki lökosit tabakasındaki askorbik asid miktarının 100 ml kan başına 0.1 mg'dan aşağı düşmesi skorbütü kanıtlayan bir bulgu olarak kabul edilebilir. Günde 75 mg veya daha yüksek dozlarda C vitamini verildiğinde vücut bu vitamin bakımından doymuş hale gelir. Doygunluk halinde plazmadaki C vitamini konsantrasyonu yaklaşık 1.4 mg/dl veya bunun üstündedir. Böbreklerden itrahında,tıpkı glukoz için olduğu gibi eşik değer sözkonusudur ve bu **eşik değer** yukarıda belirtilen doygunluk konsantrasyonuna aşağı yukarı eşittir. Fazla C vitamini alındığında eşik değer aşıldığından C vitamininin fazlası hızla itrah edilir. Bu nedenle vitaminin fazla dozda verilmesinin bir yararı olmaz. İki hafta süreyle insan deneklere günde ağızdan 3 g dozunda askorbik asid verildiğinde bunun % 90'ının değişmemiş askorbik asid şeklinde ve % 6'sının dehidroaskorbik asid şeklinde idrarda çıktığı saptanmıştır; bu durumda ayrıca günde ortalama 31 mg C vitamini kaynaklı oksalik asidin idrarla atıldığı bulunmuştur.

Yukarıda belirtilen aşırı dozda alınma durumu hariç, C vitamininin vücuttan eliminasyonu yavaştır. Normal durumda vücuttan eliminasyonunun **yarılanma ömrü yaklaşık 16 gün** olarak hesaplanmıştır. Bu durum ve C vitamininin depolanması, diyette C vitamini eksikliği olduğunda, skorbüt belirtilerinin niçin geç ortaya çıktığını açıklar. Askorbik asid karaciğerde kısmen **oksalik aside** dönüştürülür ve idrardaki oksalatın bir kısmından sorumludur. Kısmen, sülfatlanmak suretiyle metabolize edilir; askorbik asidin sülfat metabolitinin fizyolojik önemi olması muhtemeldir.

Fizyolojik Önemi ve Eksiklik Durumları

Yukarıda belirtilen kimyasal özelliği nedeniyle askorbik asidin kendi başına redoks sistem oluşturduktan başka, diğer redoks sistemleri ile birlikte (glutation, sitokrom c, piridin nukleotidleri ve flavin nukleotidleri ile kenetlenmiş olanlar gibi) hücrelerde oksidlenme-indirgenme olaylarında rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak vücutta redoks sistemlerinin çeşitliliği ve sadece askorbik asidin rol oynadığı sisteme kısıtlı kalmaması, bu vitaminin sözü edilen temel etkisinin önemini azaltır. Askorbik asid hematopoietik dokuda, tetrahidrofolik asidin oksidlenmeden kalmasını sağlar. İncebarsakta demir absorpsiyonunu artırır.

Askorbik asid, **ekstraselüler sıvıda bulunan en önemli antioksidan maddedir.** Hücrelerin içinde de antioksidan etkinlik gösterir. Superoksid anyonunu, hidrojen peroksid,hipoklorit, hidroksil radikali, peroksil radikalleri ve singlet oksijeni güçlü bir şekilde bağlayarak inaktive eder. Plazma lipidleri ile yapılan incelemeler, peroksil radikali oluşmasını indükleyen maddelerin yaptığı lipid peroksidasyonunu inhibe eden en önemli plazma komponentinin askorbik asid olduğunu göstermiştir. Böylece biyomembranları ve DNA'yı **peroksidatif zedelenmeden** koruyabilir. Ayrıca tokoferol'un antioksidan etkinliğini güçlendirir. Folik asidin, tetrahidrofolik aside ve midede non-hem ferrik demir'in ferro demire indirgemesine katkıda bulunur.

C vitamininin diğer bir önemli fonksiyonu, **belirli hidroksilasyon ve amidasyon reaksiyonalarının koenzimi** olmasıdır. Bu özelliği nedeniyle aşağıda belirtilen kolajen sentezinde, ksenobiyotiklerin mikrozomal metabolizmasında, hemoglobin sentezinde, nörohipofiz hormonlarının biyosentezinde ve muhtemelen adrenal korteksteki steroid hormon biyosentezinde rol oynar.

Kolajen sentezi: Bağ dokusu, kemik , kıkırdak ve dentin dokuları gibi mezenşimal kaynaklı dokuların **matriksinin oluşumu** ve normal durumda kalabilmeleri için askorbik asid gereklidir. Bu vitaminin sayılan dokuların yapımı ve sağlıklı durumlarını sürdürmeleri ile ilgili temel etkisinin kolajen sentezindeki rolünden ileri gelmesi muhtemeldir. Askorbik asidin bu sentezdeki rolünü, kolajen prekürsörlerinin moleküllerindeki prolin ve lizin rezidülerini hidroksiproline ve hidroksilizin'e dönüştürmek suretiyle yaptığı sanılmaktadır. Kapiler endotel hücrelerinin birbirine bağlanmasını ve perikapiler matriksin oluşmasını da sağlar.

Askorbik asid **yara nedbeleşmesini** hızlandırır; bu nedenle ağır yanıklardan ve travmalardan sonra lezyonların düzelmesini çabukla ştırır.

Strese karşı reaksiyonla ilgisi: Askorbik asidin oldukça fazla miktarda bulunduğu ve miktarının fonksiyonla ilgili değişme gösterdiği bir doku adrenal bezin korteksidir. ACTH tarafından bu yapının stimülasyonu ve steroidojenezin artması bezde askorbik asid konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Deney hayvanlarına bakteriyel toksinler injekte edildiğinde adrenal korteksindeki vitaminin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir.

Bu gözlemlere dayanarak askorbik asidin ağır infeksiyon ve diğer stres hallerinde strese karşı hormonal reaksiyonun oluşmasında katkısının bulunduğu ileri sürülmüştür.

Deney hayvanlarında ACTH injeksiyonundan sonra adrenal korteksinde askorbik asid miktarının azalması eskiden ACTH için biyoesey testi olarak kullanılırdı.

C avitaminozu: Besinde C vitamininin uzun süren eksikliği **skorbüt** (scurvy) adı verilen hastalığa neden olur. Bu hastalıkta **temel bozukluk,** yukarıda sayılan mezenşimal kaynaklı dokularda kolajen yapımının azalması ve yıkımının artmasıdır. Buna bağlı olarak kapiler frajilitesinde artma, peteşiler, ekimoz, doku içine kanama (hematom), dişlerin gevşemesi ve dökülmesi, diş etlerinde kanama ve iltihap, ciltte prefoliküler hiperkeratoz, kemiklerde epifizin kalsifikasyonunun durması ve şişkinleşmesi, periostal kanamalar, kemiklerin kolayca kırılabilmesi, anemi ve yara nedbeleşmesinin gecikmesi gibi bozukluklar görülür.

Yukarıda sayılan belirtilerden başka, C vitamini eksikliğinde kemik rezorpsiyonu artar; çocuklarda **kemiklerin gelişmesi bozulur.** Kas ve eklem içine kanamalar olur. Normositik veya makrositik anemi gelişebilir. Skorbüt tedavi edilmediği taktirde konvülsiyonlara, koma ve ölüme yol açar.

Günlük Gereksinim

Bebekler doğduklarında genellikle yeterli miktarda askorbik aside sahiptirler. Anne sütü, annenin yeterli

beslenmesi koşuluyla, hayvansal sütlerdekinin birkaç katı vitamin içerir (litrede 30-55 mg). Anne sütü ile beslenen bebeklerde vitamin eksikliği meydana gelmesi olasılığı düşüktür. İnek sütü ve mamalar ile beslenen bebeklerde ilave C vitamini verilmediği ve sebze ve meyve içeren mamalara geçilmediği takdirde zamanla askorbik asid eksikliği belirtileri ortaya çıkabilir. Bunun için adı geçen maddelerle beslenen bebeklerde veya yeterli miktarda süt veremeyen annelerin sütü ile beslenen bebeklerde günde 35 mg C vitamini verilmesi tavsiye edilir.

Erişkinlerde günlük gereksinimin 10 mg kadar olduğu kestirilmiştir. C vitamini barsaktan kolayca absorbe edilir. Vücutta depolanır ve bu deponun boşalması (deplesyonu) yavaş olur. Erişkin denekler üzerinde, C vitamininden fakir (günde 1 mg veya daha az) diyet vermek suretiyle yapılan denemeler, skorbüt belirtilerinin **dört aydan evvel ortaya çıkmadığını** göstermiştir. Bu latent süre içinde plazmadaki askorbik asid düzeyi çok önceden sıfıra inmiştir. İlk görülen belirtiler, kıl foliküllerinde hiperkeratoz ve genişleme olmuştur. Altıncı aydan sonra foliküller çevresinde kanama ve yedinci aydan sonra dişeti bozuklukları ortaya çıkmaya başlamıştır; cilt üzerinde yapılan deneysel insizyonların nedbeleşmesinin geciktiği saptanmıştır. Bu deneylerde günde 10 mg askorbik asid verilmeye başlandığı zaman bozuklukların çoğunun 1-2 haftada, dişeti bozukluklarının ise çok daha sonra kaybolduğu gözlemlenmiştir.

Gebelik ve laktasyon halleri ile ağır infeksiyon, travma ve cerrahi girişim gibi **stres hallerinde ve hipertiroidizmde** günlük gereksinimin 10 mg'nin üstüne çıktığı kabul edilmektedir. Erişkinlerde günlük C vitamini rasyonu 45 mg olarak saptanmıştır; bu, yüksek bir değerdir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda potasyumdan zengin sebze ve meyvelerin diyetten çıkarılması, bu besinler genellikle C vitaminden zengin oldukları için vitamin eksikliğine neden olabilir.

Kullanılışı

Askorbik asid müstahzarları tablet, draje, damla, efervesan tablet ve ampul şeklindedirler. Bu farmasötik şekiller içinde bazı müstahzarlarda 1 gram kadar askorbik asid veya sodyum askorbat bulunması gereksizdir. Yukarıda belirtildiği gibi günde yaklaşık 75 mg dozunda doygunluk sağlar ve daha fazlası böbreklerden hızlı atılır; ayrıca bir kezde ağızdan alınan doz aşırı ise biyoyararlanım azalır.

Skorbütün önlenmesi ve tedavisi: Askorbik asidin vitamin olarak yani spesifik, biricik rasyonel kullanılış yerini oluşturur. Skorbütlü erişkinlerde günde 4-5 kez ağızdan 100 mg dozunda kullanılır; tedavi süresi 5-7 gündür. Bundan sonra diyet yeterli miktarda askorbik asid içerecek şekilde ayarlanır ve günde 10 mg'lık idame dozunda ilave askorbik asid (suplemantasyon) verilir. Bu doz tedavi amacıyla da kullanılabilir; fakat iyileşme yukarıda belirtilen dozda yapılan tedaviye oranla daha geç olur.

Üst solunum yolları infeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi: Bu konuda oldukça fazla sayıda ve kontrollu nitelikte denemeler yapılmıştır. Bazı denemeler askorbik asid tedavisinin, nezle ve grip gibi durumlarda hastalığın süresini kısalttığını ve bazı semptomlarını hafiflettiğini göstermiş ise de bunun doğru olmadığını gösteren sonuçlar da vardır. Bu nedenle söz konusu durumlarda **tedavi edici değerinin olmadığı** genellikle kabul edilir; **profilaksi sağladığı iddiası** da yeterli dayanaktan yoksundur.

İdrarın asidleştirilmesi: Bazı bazik ilaçlarla zehirlenme durumlarında onların böbrekten itrahını hızlandırmak için ağız yolundan günde 2 g dozunda askorbik asid vermek suretiyle idrar belirgin şekilde asidleştirilebilir. Aynı işleme idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde de başvurulabilir.

Methemoglobinemi: İdiyopatik veya ilaç ya da diğer kimyasal etkenlere bağlı methemoglobinemilerin tedavisinde tek başına veya **metilen mavisine** yardımcı olarak askorbik asid kullanılır. Bu kullanılış yerinde askorbik asidin indirgeyici özelliğinden yararlanılır; methemoglobin bu ilaç tarafından hemoglobine dönüştürülür. Bu indikasyonda askorbik asid 0.5-1 g i.v. dozunda kullanılır; ağız yolundan günde 0.3-0.5 g verilmek suretiyle tedaviye devam edilebilir. Ağır durumlarda daha güçlü indirgeyici etkisi olan metilen mavisi kullanılmalıdır.

Yanıkların tedavisi: Ağır yanıklardan sonra yaraların nedbeleşmesinin hızlandırılması için günde 150-250 mg dozunda askorbik asid kullanılabilir.

Diğer kullanılış yerleri: Askorbik asid, α-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan vitaminlerin yaşlanmaya bağlı **kataraktа ve makula dejenerasyonuna** karşı koruma sağladığını gösteren bulgular elde edilmişse de bunlar, sözkonusu amaçla bu vitaminlerin kullanılmasını tavsiye etmek için yeterli değildir.

Yan tesirleri: Askorbik asid,yan tesirleri oldukça az olan bir ilaçtır. Fazla miktarda (günde 2 g'ın üstünde) alındığında diyare ve karın ağrısı yapabilir. Yüksek dozla tedavi sırasında idrarda **oksalat itrahı artar** (oksalüria); idrarın asidleşmesi oksalatın ve sistin'in çökmesine neden olur. Bu durum oksalat nefrolitiyazisi olgularında istenilmeyen bir durumdur. İdrarın asidliği önlense de oksalat taşı oluşmasına neden olabilir. Demir absorpsiyonunu artırır; hemokromatoz, talasemi veya sideroblastik anemisi olan hastalarda bu nedenle sakıncalıdır. Eritrositlerinde **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği** olanlarda hafif hemoliz yapabilir. İdrarı asidleştirmesi diğer

ilaçlarla etkileşmesine neden olabilir. Aşırı dozda sistemik asidoz yapabilir.

Yüksek dozda askorbik asid ile tedavi gören gebelerden doğan bebeklerde skorbüt oluşmasının kolaylaştığı saptanmıştır. Bu olay bebeğin intrauterin yaşam sırasında yüksek konsantrasyonda askorbik aside adapte olmuş olmasına bağlıdır. Uzun süre yüksek dozda askorbik asid alan erişkinlerin de bu vitamine adapte oldukları ve bu gibi kimselerde, günlük mutad miktarda vitamin almaya başladıklarında skorbüt oluşabildiği bildirilmiştir.

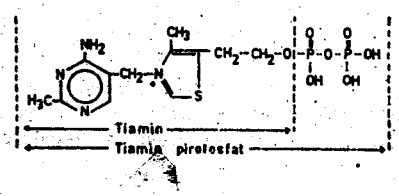
İdrarda askorbik asid bulunduğunda bakırın indirgenmesi esasına dayanan glukozüri testleri yanlış pozitif sonuç verir. Fazla miktarda bulunduğunda, glukoz oksidazı inhibe ettiği için bu enzimle yapılan glukozüri testlerinin de yanlış negatif sonuç vermesine neden olur.

Yüksek dozda askorbik asid hafif **hemakromatozlu hastalara** verilirse, kardiyomyopati yapar; bunun nedeni, hücrenin demir deposunun fazla olduğu durumlarda askorbik asidin antioksidan değil prooksidan etki yapmasıdır.

2. TİAMİN

Kimyasal yapısı bakımında bir metilen köprüsü ile birbirine bağlanmış ve sübstitüe edilmiş pirimidin ve tiazol halkası içeren bir bileşiktir. Doğal olarak sentez edilen maddeler içinde tiazol halkası içeren tek maddedir. Isıya dayanıksızdır; özellikle kalevi ortamda çabuk parçalanır. Yiyecek olarak kullanılan bütün bitkilerde ve hayvansal dokularda az da olsa bulunur. Tane halindeki hububat türlerinin (pirinç ve buğday tanesi gibi) özellikle kabuk (kepek) veya botanikteki deyimiyle perikarp kısmında nisbeten fazla bulunur. Bu taneler veya unlar kepekten arıtılırsa tiamin içerikleri önemli ölçüde azalır. Karaciğer ve et içinde az miktarda bulunur. B vitaminlerinin çoğu gibi tiamin de maya içinde oldukça fazla miktarda vardır. Beyazlatılmış (kepeksiz) undan yapılmış ekmek, makarna ve benzeri besinlerin azalan tiamin içeriğini telafi etmek için bunların içine tiamin katılması tavsiye edilir. **Vitamin bakımından zenginleştirme** denilen bu yöntem bazı ülkelerde rutin olarak uygulanmaktadır.

Kalın barsakta barsak florasındaki bakteriler tarafından sentez edilirse de buradan absorbe edilemez ve yararlı olamaz.



Farmakokinetik Özellikleri

Tiamin duodenumdan ve ince barsağın yukarı kısmından kendine özgül doyurulabilir bir transport olayı ile absorbe edilir. Besin içindeki vitaminin bir kısmı absorbe edilmeden feçesle atılır. Alil veya propil disülfür türevleri ile diasetil türevi barsaktan daha fazla absorbe edilir. Kalın barsaktan absorbe edilmediğinden, barsak florasındaki bakterilerin sentez ettiği tiaminin bir yararı yoktur. Alkolizm ve folik asid eksikliği tiamin absorpsiyonunu azaltır. Günde minimal gereksinmeye uyan miktarda tiamin alındığında, eliminasyonu, önemsiz derecededir. Fazla miktarda alındığında ise vücutta tutulmaz, değişmemiş tiamin veya pirimidin içeren metabolitler halinde böbreklerden itrah edilir. Tiamin eksikliği halinde, dışardan injeksiyonla verilen tiamin dozunun normal bir kimsede tutulana oranla daha büyük bir yüzdesi vücutta tutulur; idrarla atılma oranı azalır. Bu bulgu tiamin eksikliğinin teşhisi için kullanılan **tiamin yükleme testi**nin esasını oluşturur.

Fizyolojik Önemi

Tiamin vücutta ATP'ye bağımlı pirofosfotransferaz tarafından fosfatlanmak suretiyle **tiamin difosfat (diğer adıyla tiamin pirofosfat)**'a dönüşür. Tiaminin aktif şeklini oluşturan bu madde, aktive edilmiş asetaldehid gruplarının bir molekülden bir başkasına transferini sağlayan enzimlerin koenzimi olarak işlev yapar ve vücutta karbonhidratların ara metabolizmasında önemli rol oynar. Başlıca aşağıdaki olayların meydana gelmesini sağlar i) **α-Keto asidlerin (piruvat ve α-ketoglutarat gibi) oksidatif dekarboksilasyonu.** Bir mülti-enzim kompleksi olan **piruvat dehidrojenaz kompleksi** tarafından katalize edilen bu olay sonunda piruvattan **laktat** oluşur. Benzer bir tiamin pirofosfatlı enzim, α-ketoglutarat'ın dekarboksilasyonu sonucu süksinil KoA'ya dönüşmesini ve lösin, izolösin ve valin gibi dallanmış zincirli amino asidlerin α-ketokarboksilat türevlerinin oksidatif dekarboksillenmesini sağlar. ii) **Glukozun direkt oksidasyonunda (pentoz fosfat veya heksoz monofosfat şantında) rol oynayan transketolaz enziminin aktivasyonu.** Bu olay sonucu pentoşekerlerden gliseraldehid-3-fosfat oluşur. Adıgeçen metabolik şant, hücrede NADPH oluşmasına katkıda bulunur.

Tiamin eksikliğinde yukarıda belirtilen iki çeşit olay yavaşlar veya durur ve hücrelerde substratlar dönüşüme uğramadığı için birikir. Bu arada hücrelerde **piruvat birikir.** Laktat azalır ve plazmada piruvat/laktat oranı yükselir; ayrıca pentoşekerler ve dallanmış-zincirli aminoasidlerin α-ketokarboksilat türevleri birikir.

Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları

Günlük tiamin gereksinimi başlıca iki faktöre bağımlı olarak değişir: (i) Metabolizma hızı ve günlük kalori

alımı: Ağır iş yapma, sportif etkinlik, hipertiroidizm, ateşli hastalıklar, gebelik ve laktasyon gibi bazal metabolizmanın yükseldiği ve karbonhidrat metabolizmasının hızlandığı durumlarda tiamin gereksinimi artar. Günlük kalori alımının her bir bin kilokalorisi yaklaşık 0.5 mg tiamin gereksinimi yaratır. Gebelik ve laktasyon halinde normal gereksinmeye ilave olarak günde 0.3 mg tiamin alınması gerekir. (ii) Kalori alımında artma olmaksızın günlük diyet içindeki karbonhidrat oranının artması ve günlük kalori gereksiniminin karbonhidratlar veya alkolle karşılanması: Bu durumlarda da tiamin gereksinimi artar. Protein veya yağdan zengin diyetle beslenme ise tiamin gereksinimini azaltır. Parenteral olarak glukozla beslenen hastalarda da tiamin gereksinimi artmıştır. Kişi başına alkol tüketimi yüksek olan ülkelerde alkollü içkilere tiamin katılması önerilmiştir.

Normal bir erişkinde günlük tiamin gereksinimi yukarıdaki koşullara göre değişmek üzere ortalama bir değer olarak 1.0–1.5 mg kadardır. Tiamin eksikliğine bağlı **patolojik bozukluklar:** (i) besin içinde tiaminin yetersiz miktarda olması sonucu **primer olarak** meydana gelebilir ve (ii) ayrıca, yukarıda sayılan durumlarda olduğu gibi gereksinimin artmasına bağlı olarak ortaya çıkabilirler veya uzun süren kusma, gastrektomi, mide karsinomu, pilor tıkanması ve kronik ishal durumunda olduğu gibi, absorpsiyonun azalması sonucu gelişebilirler; bu durumlarda gelişen eksiklik **sekonder nitelikte**dir.

Alkolizm hem primer ve hem de sekonder nitelikte tiamin eksikliğine yol açan önemli bir faktördür. Alkoliklerde iştahın azalması ve günlük kalori gereksiniminin önemli bir bölümünün etil alkol şeklinde karşılanması bir yandan vitamin alımını azaltırken, öte yandan vitamin gereksinimini artırır,

Eksiklik halinde en belirgin bozukluk, **periferik sinir sisteminde** görülür. Santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve mide–barsak kanalında da organik ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkar. Hafif eksiklik halinde veya ağır bir eksikliğin başlangıcında çabuk yorulma, irritabilite, bellek zayıflaması, uyku bozukluğu, ağrı, iştahsızlık, sindirim bozukluğu ve konstipasyon görülür.

Eksikliğin belirgin şekline **beriberi** adı verilir. Bu sendrom en fazla bozulan sisteme göre **dört şekilde olur:**

(i) Kuru beriberi: Duyusal ve motor sinirleri ilgilendiren polinörite bağlı belirtiler ön plandadır. Özellikle ait ekstremitelerde ağrı ve parestezıler gelişir; bacak kaslarına basıldığında ağrı duyulur ve bu kasları ilgilendiren kramplar olur. Refleksler ve vibrasyon duyusu azalır veya kaybolabilir. İleri dönemde üst ekstremitede de benzer belirtiler başlar.

(ii) Yaş beriberi: Kalp ve damarlardaki bozukluk ön plandadır. **Yüksek debili konjestif kalp yetmezliği** ve buna bağlı olarak yaygın ödem (özellikle akciğerlerde ve bacaklarda) ile assit oluşur. Hastalığın başlangıcında periferik damarlarda yaygın arteriyoler vazodilatasyon vardır; kalp yetmezliği oluştuğunda cilt damarlarında vazokonstriksiyon oluşur. Beslenme yetersizliğine bağlı beriberide **sağ kalp yetmezliği** egemen olduğu halde, alkoliklerde gelişen beriberide sol kalp yetmezliği egemendir. Her iki durumda da yetmezlik ilerlediği takdirde kombine yetmezlik gelişir.

(iii) Beyin beriberisi (Wernicke ensefalopatisi veya sendromu): Beyinde organik bozukluğa bağlı olarak progresif ataksi, spastik parapleji, dil ve göz kaslarında felç,mental konfüzyon ve Korsakoff psikozunda görülenlere benzer bellek bozuklukları ortaya çıkar. Koma ve ölümle sonuçlanabilir. Çiğ balık eti (tiamini yıkan tiaminaz içerir) ile beslenen, hayvanat bahçesi tilkilerinde meydana gelen "Chastek felci"nde beyinde oluşan fokal lezyonlar Wernicke ensefalopatisindeki lezyonlara çok benzer.

(iv) İnfantil beriberi: Tiamin eksikliği olan annelerin sütü ile beslenen bebeklerde ilk yaş esnasında görülen kalp yetmezliği ve nörolojik bozukluklarla kendini gösteren bir beriberi çeşididir.

Yukarıdaki bozukluklar tiamin eksikliğinden başka oldukça çeşitli nedenlere bağlı olarak da meydana gelirler. Tiamin eksikliğine bağlı olanlar, tiamin tedavisine hızla cevap vermeleri ile, diğer nedenlere bağlı olanlardan ayırt edilirler. **Gelişmemiş ülkelerde** beriberi nedeni genellikle yetersiz beslenmedir, **gelişmiş batı ülkelerinde** ise alkolizmdir. Alkol direkt kardiyotoksik etkisiyle de konjestif kalp yetmezliği yapabilir (bak. s. 1839). Alkoliklerdeki beriberi, biranın diğer içkilere göre daha fazla karbonhidrat içermesi nedeniyle, özellikle bira içenlerde görülür.

Beriberinin teşhisine yarayan basit bir test yoktur. Nisbeten basit sayılan serum piruvat/laktat oranının saptanmasına dayanan test yanıltıcı olabilir. En güvenilir test eritrositlerin in vitro transketolaz etkinliğinin ölçümü esasına dayanan **transketolaz testidir.** Kalp kateterizasyonu sırasında i.v. tiamin injeksiyonundan sonra periferik damar rezistansının artması kalp yetmezliğinin beriberiye bağlı olduğunu gösterir.

Kullanılışı

Tiamin gereksiniminin arttığı hallerde **beriberi**den korunmak için ve bu hastalık geliştiğinde onun tedavisi için kullanılır.

Beriberiye öncülük eden hafif belirtilere karşı günde ağızdan 10–20 mg dozunda verilir. Beriberili hastaların tedavisi için ilk günlerde günde iki kez 50–100 mg i.v. dozunda ve daha sonraki günlerde i.m ve nihayet oral olarak aynı dozda tiamin verilir. Tedaviye hastalık belirtileri geçene kadar devam edilir; genellikle 4–6 haftalık uygulama yeterli olur.

Alkolik hastalarda alkole maruz kalma, kötü beslenme zemini üstünde belirgin hipoglisemi ve komaya neden olabilir. Bu durumda i.v. 50 g glukoz infüzyonu uygulanır; ancak, bu uygulama sözkonusu hastalarda, birlikte tiamin injeksiyonu yapılmadığı takdirde Wernicke sendromunu tetikleyebilir. Bazı kliniklerde bilinmeyen nedene bağlı koma olgularında hipoglisemi olasılığının yüksekliği nedeniyle rutin olarak glukoz ve birlikte tiamin injeksiyonu yapılır.

Tiaminin önemli bir toksik tesiri yoktur. Yüksek dozda i.v. verildiğinde hipotansiyon ve periferik dolaşım yetmezliği yapabilir. Seyrek olarak, anafilaktik reaksiyona yol açabilir.

Gebelerde kötü veya yetersiz beslenme ya da gebelik kusması nedeniye yeterli vitamin alamama sonucu gelişen **gebelik nöriti,** kuru beriberideki nörolojik belirtileri gösterir ve tiamin tedavisine cevap verir. Aynı durum alkolik nöritinde de geçerlidir. Çocukluk çağının kalıtsal ve ölümcül bir hastalığı olan **subakut nekrotizan ensefalomyelopati** çok nedenli bir dejeneratif hastalıktır. Bazı olgularda, tiamin pirofosfatın sinir sisteminde tiamin trifosfata dönüşmesini katalize eden enzime karşı kanda dolaşan bir inhibitör bulunması patojenezinde rol oynar; bu olgular tiaminle uzun süreli tedaviye iyi cevap verirler.

3. RİBOFLAVİN

Molekülünde D–ribitol bağlanmış üç halka içeren ve sarı–yeşilimsi fluoresans gösteren ısıya dayanıklı bir pigmenttir. Görülür ışığa maruz kaldığında çabuk parçalanır.

Süt ve sütün fermantasyonu ile elde edilen besinlerde (peynir ve yoğurt gibi) fazla bulunur. Sütün pastörizasyonu uygun şekilde yapılmadığı takdirde veya süt şişe içinde ışığa maruz kaldığında içindeki riboflavin önemli ölçüde parçalanabilir. Fermentasyon yapan anaerobik bakteriler oldukça fazla riboflavin sentez ederler. Maya oldukça fazla riboflavin içerir.Karaciğerde,böbrek, kalp ve et içinde de bulunur. Bitkisel besinler içinde (hububat türleri hariç) az, fakat yaygın olarak bulunur.

Farmakokinetik Özellikleri

İnce barsağın üst kısmından doyurulabilir bir transport mekanizmasıyla absorbe edilir. Vücutta önemli ölçüde depo edilmez. Metabolizma şekli iyi aydınlatılmamıştır. Büyük kısmı vücutta değişmeden böbrekten hızlı bir şekilde itrah edilir; itrahı kısmen tübüler salgılama suretiyle olur.

Fizyolojik Önemi

Vücutta çeşitli maddelerin ara metabolizmasında rol oynayan ve **flavoproteinler** denilen çok sayıda enzimin, koenzim kısmını oluşturur. Aktif şekli, **riboflavin fosfat (diğer adıyla flavin mononukleotid, FMN) ve flavin adenin dinukleotid (FAD)**'dir. Birinci türev, Warburg'un sarı enziminin, sitokrom c redüktazın ve L–amino asid dehidrojenazın koenzimidir, ikincisi ise yağların oksidasyonunda ilk basamağı katalize eden asil–koenzim A dihidrojenaz enziminin koenziminin bir bölümünü oluşturur; ayrıca D–amino asid dehidrojenaz,ksantin oksidaz ve diğer bazı enzimlerin koenzimidir. Riboflavin ve FAD'nın, barsakta besin içindeki çinkonun çözünürlüğünü ve absorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir; bu olayın fizyolojik önemi belli değildir.

Günlük gereksinim ve eksiklik halleri

Günlük minimal gereksinim tiaminde olduğu gibi metabolizma hızına ve günlük kalori alımına bağımlı olarak değişir. Minimal miktarın günde 1000 kilokalori başına yaklaşık olarak 0.3 mg olduğu kestirilmiştir. Tiamin gereksiniminin arttığı durumlarda riboflavin gereksinimi da artar.

Eksikliği en sık görülen vitaminlerden biri olarak kabul edilir, fakat eksiklik belirtileri oldukça hafif ve selim bozukluklar şeklindedir. Bazen tiamin eksikliğine bağlı bozukluklarla birlikte ortaya çıkarlar. Riboflavin eksikliğinin ilginç bir şekli, hiperbilirubinemi tedavisi için **fototerapi yapılan yenidoğanlarda,** vücuttaki vitaminin ışıkla yıkımının artması sonucu oluşan riboflavin eksikliği belirtileridir.

Eksiklik halinde başlıca aşağıdaki yerlerde lezyonlar oluşur:

(i) **Ağız ve dil (orolingual) lezyonları:** Dudakların birleştiği köşelerde mukoza iltihaplanır (keilit). Dil ve yanak mukozasında Candida infeksiyonuna bağlı perleş adı verilen beyaz benekler şeklindeki lezyonlar ve diğer stomatit belirtileri ortaya çıkar. Glossit gelişebilir. (ii) Göz: Korneada vaskülarizasyon ve iltihap oluşur. (iii) **Seboreik dermatit:** Burun, nazolabiyal kıvrım, göz kapakları, kulak kepçesi, skrotum ve vulva üzerinde, ciltte pullanma ve yağlanma gibi seboreik dermatit belirtileri, kızarma ve foliküllit meydana gelir.

Böbreklerde eritropoietin yapımının azalması nedeniyle anemi gelişebilir.

Kullanılışı

Eksikliğine bağlı bozuklukların önlenilmesi için günde 2–4 mg verilmesi yeterlidir. Bu bozuklukların tedavisi için ise günde ağızdan 10–30 mg dozunda verilir. Parenteral yoldan da verilebilir; ancak eksiklik belirtile-

ri fazla ciddi olmadığı için bu yoldan kullanılması genellikle gerekmez. Riboflavin avitaminozuna, genellikle diğer **B vitaminlerinin** eksikliği de eşlik ettiğinden tedavide riboflavin ile birlikte diğer B kompleks vitaminleri de verilmelidir. Zaten tek başına riboflavin içeren müstahzarların bulunmaması da böyle bir uygulamayı zorunlu kılar.

4. PİRİDOKSİN

Hidroksillenmiş ve iki metilalkol grubu bağlanmış bir piridin türevidir. Besinler içinde ve vücutta piridoksin fosfat ve kısmen de aktif türevleri olan **piridoksal 5'-fosfat ve piridoksamin fosfat** halinde bulunur. Besinlerde ayrıca piridoksin glikozid halinde de bulunur.

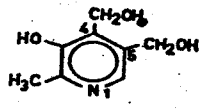
Maya ve hububat (buğday ve mısır gibi) içinde görece fazla miktarda piridoksin ve türevleri mevcuttur. Yeşil yaprak şeklindeki sebzelerde, süt ve yumurtada daha az miktarda bulunur. Barsak florasındaki bakteriler tarafından da sentez edilir ve bundan, absorbe edilerek yararlanılır.

Farmakokinetik Özellikleri

Besinlerdeki **piridoksin fosfat ve diğer fosfatlanmış türevleri** barsakta önce defosforile edilir (fosfatsızlanır) ve sonra pasif difüzyonla kolayca absorbe edilir. Karaciğer hücrelerinde piridoksin, piridoksal ve piridoksamin; büyük ölçüde, aktif koenzim şekli olan **piridoksal 5'-fosfat'a** dönüştürülür. Ayrıca, piridoksal, inaktif bir metabolit olan 4-piridoksik aside oksidlenir ve bu metabolit idrarda piridoksin'in başlıca metabolitidir. Plazmadaki total piridoksin ve türevlerinin % 75'i 5'-piridoksal fosfat şeklindedir. Vücuttaki piridoksin ve türevlerinin çok büyük bir kısmı çizgili kaslarda toplanmıştır. Açlık veya egzersiz yapılması kas "havuzu"ndaki piridoksin düzeyini düşürür. Karaciğerde kaslardakinin yaklaşık 1/40'ı kadar toplanmıştır.

Fizyolojik Önemi

Piridoksinin aktif koenzim türevi (formu) olan piridoksal 5'-fosfat, amino asidlerin absorpsiyon, metabolizma ve transportunda rol oynayan çok sayıdaki enzim türlerinin koenzim kısmını oluşturur. Birçok hücre türünde piridoksin, piridoksal ve piridoksamini aktif piridoksal 5'-fosfata dönüştüren enzimler bulunur. Sözkonusu koenzimin biyolojik fonksiyonlar ile ilgili en önemli özellikleri amino asidlerin amino grubu ile **Schiff bazı oluşturmak** suretiyle kolayca bağlanabilmesidir. Bu temel özellikleri nedeniyle amino asidlerin transaminasyonu, dekarboksilasyonu ve rasemizasyonu piridoksinden türeyen koenzimin aracılığı ile katalize edilir. Bu koenzimi içeren enzimler vücutta **aşağıdaki olaylardan sorumludurlar :**



Piridoksin

(i) Tirozin, L-dopa, 5-hidroksitriptofan, arjinin, glutamik asid ve diğer bazı amino asidlerin dekarboksilasyonu: Bu olaylarda piridoksal 5'-fosfat, **kodekarboksilaz görevi** yapar. İlk iki amino asidin dekarboksilasyonu katekolaminlerin sentezinde rol oynar; üçüncünün dekarboksilasyonu sonucu serotonin oluşur. SSS'deki bazı nöronlarda glutamat dekarboksilaz tarafından glutamik asidin dekarboksilasyonu sonucu önemli ve yaygın bir inhibitör mediyatör olan **GABA** meydana getirilir (bak. 54. Konu). α-amino-β-ketoadipik asidin dekarboksilasyonu sonucu delta-aminolevulinik asid oluşturan dekarboksilaz da piridoksine bağımlıdır; bu olay **hem sentezi**nin ilk basamağını oluşturur.

(ii) Amino asidlerin transaminasyonu: Piridoksal fosfat bu olayı yapan enzimlerde kotransaminaz görevi yapar.

(iii) Triptofan metabolizması: Triptofanın bir minör metaboliti olarak vücutta oluşan kinurenin ve türevleri antranilik aside dönüştürülür. Bu dönüşümü yapan kinureninaz enziminin koenzimi piridoksal fosfattır. Antranilik asid ve türevlerinden **niasin** oluşur. Piridoksin eksikliğinde kinurenin; hidroksikinurenin ve ksanturenik asid halinde böbreklerden itrah edilir; bu metabolitlerin idrardaki miktarı önemli ölçüde artar. Ağız yolundan belirli miktarda (10 g) triptofan verilip idrarla atılan hidrosikinurenin'in ölçülmesi esasına dayanan triptofan yükleme testi bu vitamin eksikliğinin teşhisine yarar. Piridoksin eksikliğinde **triptofandan niasin sentezi de bozulur.**

(iv) Kükürtlü amino asidlerin metabolizması: Serinin, metioninden kükürt transferi (transsülfürasyon) suretiyle **sisteine dönüşümünü** yapan enzim ile sisteinden veya **homosistein**den kükürdü koparan enzim de piridoksine bağımlıdır. Eksikliğinde homosistein'in yıkımı azalır ve kan düzeyi yükselebilir.

(v) Amino asidlerin absorpsiyon ve taşınması: Bu maddelerin barsaktan absorpsiyonu ve vücutta hücreler içine taşınması ile ilgili olaylarda piridoksin ve türevleri önemli rol oynarlar.

Diğer etkileri: Emziren kadınlarda süt salgılanmasını azaltabilir. Bu yan tesir, emzirme sırasında kanda yükselen prolaktin düzeyini düşürmesine bağlıdır. Piridoksinin, henüz aydınlatılmamış bir mekanizma ile, ön hipofizden **prolaktin salgılanmasını** inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu yan tesir, multivitamin preparatları içindeki ufak

dozdaki piridoksinle de ortaya çıkar. Gelişmiş ülkelerde, annelerin oldukça sık bir şekilde şikayet ettikleri bebeğe yeterince süt emzirememe durumuna, bu ülkelerde gebelik sırasında rutin olarak kullanılan multivitamin preparatlarına gebelikten sonra da devam edilmesinin yol açtığı bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Parkinson hastalarında piridoksin'in **levodopa tedavisi üzerindeki bozucu etkisi**ne 69. Konuda değinilmiştir.

Piridoksal fosfat çeşitli steroidal hormonların reseptör proteini ile bağlanarak bu reseptörlerin konformasyonunu, steroid hormon bağlamasını ve DNA'ya bağlanmasını modüle eder. Final etkisi **steroid reseptörü** tarafından özgül **proteinlerin sentezi**nin indüklemesini baskı altında tutmak şeklindedir. Premenstrüel sendroma karşı etkili olduğu ileri sürülmüşse de sözü edilen sendromdaki etkinliğini incelemeye yönelik denemelerde pek etkili bulunmamıştır.

Piridoksal ve piridoksal fosfat eritrositlerde hemoglobin molekülüne bağlanırlar ve onun oksijene afinitesini değiştirirler; ancak bu olayın fizyolojik önemi halen belli değildir.

Diabetes mellituslu hastalarda serum piridoksin düzeyi normalden düşüktür. Bunlara yüksek dozda sürekli piridoksin verilmesi, diyabetlide uzun süre yükselmiş kan glukoz düzeyinin bir göstergesi olan eritrositlerdeki **glikozillenmiş hemoglobin (hemoglobin A_{1c}) düzeyi**ni düşürür. Kan dışında dokulardaki proteinlerin non-enzimatik glikozillenmesinin, diyabete bağlı çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına katkıda bulunma olasılığı vardır. Ancak piridoksinin alyuvarlarda ve diğer yerlerde glikozillenmeyi azaltıcı etki yapmasının diyabet tedavisinde öneminin olup olmadığı bilinmemektedir. Piridoksin'in immün sistemin normal düzeyde çalışmasına katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar bulunmuştur.

Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları

Vücudun, barsak florasındaki bakteriler tarafından sentez edilen piridoksinden yararlanmasından dolayı, besin içinde alınması gereken günlük piridoksin miktarının kesinlikle saptanması zordur. Bu durum nedeniyle ve günlük gereksinimi oluşturan ufak miktardaki piridoksinin besinler içinde yeterinden fazla bulunması nedeniyle, normal koşullarda primer piridoksin gereksiniminin 1-2 mg kadar olduğu kestirilmiştir. Proteinden zengin diyet, metabolizmanın hızlanması ve gebelik günlük gereksinimini artırır. Kırmızı et bir piridoksin kaynağı olduğundan, kırmızı eti azaltanlar diğer bir kaynak olan sebze alımını artırmazlarsa eksiklik gelişebilir.

İzoniazid, hidralazin ve penisilamin gibi ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda, bu ilaçların, piridoksal ile birleşerek **hidrazon oluşturması** ve piridoksal-hidrazonun itrahının hızlı olması nedeniyle piridoksin kaybının artması sonucu veya malabsorpsiyon halinde absorpsiyon azalması sonucu piridoksin eksikliği belirtileri ortaya çıkar. Çocuklarda genetik bozukluk sonucu piridoksine bağımlı enzimlerin yeterli derecede oluşmamasına bağlı eksiklik halleri tanımlanmıştır. Bu çocuklarda günlük minimal piridoksin gereksiniminin 10 mg kadar olduğu saptanmıştır.

Piridoksin eksikliğinde **başlıca aşağıdaki bozukluklar** görülür: **(i) Periferik nörit:** Periferik sinirlerde protein metabolizmasının bozulmasına bağlıdır. **(ii) Hiperirritabilite ve konvülsiyonlar:** SSS'de inhibitör nöromediyatör olan GABA sentezinin azalmasına bağlıdır. **(iii) Hipokrom mikrositik anemi:** Hem metabolizmasının bozulmasına bağlıdır. Kanda demir konsantrasyonu yükselmiştir. **(iv) Cilt ve mukoza lezyonları:** Riboflavin eksikliğinde görülenlere benzerler.

Piridoksin eksikliğinin koroner hastalığı riskini artırdığı ileri sürülmüşse de bunun birlikte oluşabilecek folik asid eksikliğinden bağımsız olup olmadığı bilinmemektedir.

Kullanılışı

Piridoksin müstahzarları tablet, draje veya injeksiyonluk solüsyon (ampul) şeklinde bulunur.

Eksikliğine bağlı bozuklukların tedavisi ve profilaksisi: Primer ve sekonder eksiklik belirtilerinin düzeltilmesi için günde ağızdan 50-100 mg dozunda verilir. İzoniazid ve benzeri anti-piridoksin etkili ilaçları alanlara periferik nörit ve konvülsiyon meydana gelmesini önlemek için günde 50-100 mg piridoksin verilmesi tavsiye edilir.

Bazı konjenital metabolizma bozukluklarına bağlı nisbi piridoksin eksikliği halleri: Bu durumlarda metabolik bozukluk nedeniyle piridoksin'in vücutta ütilizasyonu azalmıştır; bu nedenle günlük gereksinim normal kişilerin gereksiniminin üstündedir. Bu tür bozukluğu olan bebeklerde diyetle normal kişilerin gereksinimine yetecek miktarda piridoksin alınmasına rağmen hiperirritabilite, epileptiform konvülsiyonlar, anemi, homosistinüri ve ksanturenik asidüri görülür. Bu olgularda tedavi ve profilaksi için günde 10-20 mg piridoksin devamlı olarak oral verilir.

İzoniazid zehirlenmesinin tedavisi: Tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazidin periferik nörit şeklindeki yan tesirini önlemek için piridoksin, yukarıda belirtildiği gibi, **onunla birlikte kullanılabilir.** Akut izoniazid zehirlenmesi sırasında gelişen konvülsiyonların tedavisi için **yüksek dozda parenteral** kullanılabilir. **Antidotal etkisi,** glutamik asidin GABA'ya dekarboksilasyonunu artırmasına bağlıdır. Ancak deney hayvanlarında piridoksin'in aynı zamanda GABA yıkımını hızlandırması nedeniyle izoniazidin konvulsif etkisini artırdığı da bulunmuştur. Piridoksin'in i.v. yoldan 200 mg veya ağızdan 300 mg gibi aşırı dozlarda bile bir toksik tesir göstermediği saptanmıştır.

Gebelik kusması: Gebelik kusması ve radyasyon hastalı-

ğında görülen kusmaya karşı parenteral olarak verilen 50-100 mg dozunda piridoksinin etkili olduğu bildirilmişse de bunun plasebodan fazla bir terapötik değeri olduğu kanıtlanmamıştır. Bu amaçla kullanılması tavsiye edilmez.

5. NİASİN VE NİASİNAMİD

Piridoksin gibi piridin çekirdeği içerirler. Niasin, piridinil karboksilik asiddir; niasinamid bu asidin amid türevidir. Bu maddelerin kimyasal adı sırasıyla, nikotinik asid ve nikotinamiddir.

Maya, et, karaciğer, süt, tavuk eti, yumurta, domates ve yeşil yaprak halindeki sebzelerde bulunur. Vücutta iki şekilde sentezi yapılır: i) Barsak florasındaki bakteriler niasin sentez ederler ve bundan, absorbe edilerek yararlanılır. ii) Karaciğerde triptofandan niasin sentez edilir. İnsanda **60 mg triptofandan 1 mg niasin** sentez edildiği kestirilmiştir. Yukarıda sayılan hayvansal besin maddeleri triptofandan da zengindirler. Buna karşılık mısır ve mısır unu hem niasin hem de triptofan bakımından çok fakirdir.

Farmakokinetik Özellikleri

Niasin ve niasinamid barsaktan kolayca absorbe edilirler. Niasin karaciğerde kısmen niasinamide dönüştürülür. Vücutta yaygın olarak dağılırlar; belirgin derecede birikme göstermezler. Dokularda NAD ve NADP gibi dinükleotid türevleri (koenzim) şeklinde bulunurlar. Karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilirler. En önemli metabolitleri N-metilnikotinamid ve bunun oksidasyon ürünleridir; bu maddeler böbrek tubuslarından salgılanmak suretiyle itrah edilirler.

Fizyolojik Önemi, Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları

Hücrelerde oksidlenme-indirgenme olaylarında önemli rol oynayan ve birer redoks sistemi oluşturan iki koenzimin bileşimine girerler. Bunlar **nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) ile onun fosforile edilmiş türevi olan nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP)**'dir. Bu koenzimler molekül başına iki atom hidrojen ve elektron almak suretiyle kolayca indirgenmiş duruma geçerler. **İndirgenmiş koenzimler** sırasıyla **NADH ve NADPH** simgesiyle gösterilirler. Hidrojen ve elektron vermek suretiyle oksidlenmiş duruma dönerler; **oksidlenmiş koenzimler** sırasıyla **NAD^+** ve **$NADP^+$** simgesiyle gösterilirler.



Nikotinik asid Nikotinamid

Hücrelerde iki koenzimin de oksidlenmiş ve indirgenmiş şekilleri **denge halinde** bulunurlar; çeşitli enzimatik olaylarda metabolitlerin dönüşümünde **hidrojen ve elektron donörü veya akseptörü görevi** yaparlar. NAD ve NADP birbirlerine de dönüşebilirler. Bunların rol aldığı enzimatik olayların bir türü, karaciğerde sitokrom P450'ye bağımlı monooksijenazlar (CYP enzimleri) tarafından yapılan ilaç ve vücuda giren diğer ksenobiyotiklerin oksidasyonu olaylarıdır, (bak. 5. Konu).

Bu temel fonksiyonları nedeniyle niasin ve niasinamid sinir sistemi, cilt ve mukozaların normal durumlarını sürdürebilmeleri için gerekli vitaminlerdir.

Alkolün, alkol dehidrojenaz tarafından asetaldehide oksidasyonu NAD-NADH sisteminin yardımıyla olur ve hücrede varolan koenzim miktarı hız kısıtlayıcı etkeni oluşturur:

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}OH + NAD^+ \rightarrow CH_3\text{-}CHO + NADH$$

Kısmen barsak florasından sağlanmaları nedeniyle, besin içinde alınması gereken günlük niasin veya niasinamid miktarını saptamak zordur. Günde 12-20 mg vitamin veya eşdeğeri olan miktarda protein alınması eksiklik belirtilerini önlemek için yeterli kabul edilmektedir. Kısmen, besin içinde alınan proteinlerin bileşimine giren triptofandan vücutta sentez edildiği için günlük gereksinim bu fraksiyonu da dikkate almak suretiyle **niasin eşdeğeri** şeklinde belirlenir. Günlük besinle alınan 60 mg triptofan yaklaşık 1 mg niasine eşdeğerdir. Diyetle protein alınmasının (özellikle triptofan içeren proteinlerin) azalması günlük niasin gereksinimini artırır.

Eksiklik halleri, besin içinde niasinin az olması yanında proteinlerin yetersiz olması durumunda da ortaya çıkar. O halde niasin eksikliği, genellikle aynı zamanda protein eksikliği hali demektir. Mısır tanesi daha önce belirtildiği gibi, hem niasinden ve hem de triptofan içeren proteinden çok fakirdir. Bu nedenle niasin eksikliği, halkın **mısır ununa dayalı diyetle** beslendiği bölgelerde (örneğin ülkemizde Doğu Karadeniz bölgesinin kırsal kesiminde) daha sık görülür. Ayrıca, triptofanı niasin'e dönüştürme yolağının ara basamaklarından biri olan 3-hidroksikinurenin'den ara ürün olarak 3-hidroksiantranilat oluşumu, koenzim olarak piridoksal fosfat gerektirir; bu nedenle **piridoksin eksikliği** sekonder olarak **niasin eksikliğine neden olabilir**.

Kronik diyare, alkolizm, karaciğer sirozu, parenteral glukoz solüsyonu ile beslenme, izoniazid tedavisi ve karsinoid tümör sekonder olarak niasin eksikliğine neden olurlar. Adı geçen tümörü olan hastalarda triptofanın serotonine dönüşmek suretiyle kaybı fazlalaşmış ve niasine dönüşme oranı azalmıştır.

Niasin, fakat niasinamid değil, vitamin olarak kullanılan dozunun çok üstündeki dozlarda antilipidemik ilaç olarak da kullanılır (bak. 44.Konu); bu dozda belirgin vazodilatör etki de yapar.

Hafif eksiklik hallerinde iştahsızlık, hafif mide-barsak ve cilt bozuklukları ile tiamin eksikliğinin erken döneminde görülen nörolojik belirtiler ortaya çıkar.

Eksikliğin en belirgin şekli **pellagra** adı verilen hastalıktır. Bunun başlıca belirtileri şunlardır:

(i) Dermatit ve stomatit: Çok çeşitli şekillerde olur. Ciltte eritematöz ve büllöz döküntüler, deskuvamasyon, intertrigo, ciltte hipertrofi, hiperkeratoz, pigmentasyon ve bazen atrofi görülür. Dermatit güneşe, basınca ve friksiyona maruz kalan cilt bölgelerinde daha belirgindir. Dilde belirgin şekilde kızarma ve şişme ile kendini gösteren glossit hali vardır. Dil altında, yanak mukozasında ve alt dudaklarda ülserasyon olur. Bütün ağız mukozası kızarmıştır. Vajina uretra mukozası da bozulabilir.

(ii) Gastrointestinal belirtiler: Diyare en sık görülen belirtidir. Bulantı, kusma, hipersalivasyon, karında distansiyon ve ağrı ve farenks, özofagus, mide ve barsak mukozasında ülserasyon gelişebilir.

(iii) SSS bozukluğu: Amnezi, konfüzyon, mental depresyon, dezoriyantasyon ve konfabülasyon gibi demans belirtileri ortaya çıkabilir. Belirgin nörolojik bozukluklar meydana gelebilir. İlerlemiş olgularda halüsinasyonlar görülebilir. Demans, diyare ve dermatit pellagranın üç D'li belirtisidir.

Kullanılış

Tablet ve injeksiyonluk solüsyon şeklindeki müstahzarları vardır; ancak, tek başına niasin veya niasinamid içeren müstahzar Türkiye'de halen yoktur. B vitaminlerini içeren kombine müstahzarları kullanmak gerekir.

Pellegra: Niasin ve niasinamid ağız yolundan bölünmüş dozlar halinde günde 300-350 mg dozunda verilirler. Tam bir iyileşme için 4-6 haftalık uygulama yeterlidir. Kardiyovasküler yan tesirleri bulunmayan nikotinamid, pellagra tedavisinde niasine tercih edilir. Diyare varsa günde 2-3 kez 25-50 mg dozunda i.v. yoldan verilir.

İlginç olarak pellagranın sinirsel ve gastrointestinal belirtileri, tedaviye başladıktan sonra 24 saat gibi nisbeten kısa bir süre içinde belirgin şekilde düzelirler. Pellegra ile birlikte tiamin veya piridoksin eksikliği belirtileri de varsa bu vitaminler de tedaviye dahil edilmelidir. Makrositik anemi varsa, bunlara folik asid de eklenir.

Vazodilatör ve hipolipidemik ilaç olarak kullanılışı: Niasin'in bu farmakolojik etkileri nedeniyle kullanılışına 44. ve 49. Konularda değinilmiştir.

Yan tesirleri: Belirgin vazodilatör etkisi nedeniyle niasin (fakat niasinamid değil) farmakolojik dozda yüzde ve boyunda kızarma ve vücutta kaşıntı yapabilir. Günde 3 gram gibi, eksikliğinin tedavisinde kullanılmayan yüksek dozlarda uzun süre uygulanırsa karaciğer fonksiyon bozukluğu ve sarılık nisbeten sık ortaya çıkar. Diğer yan tesirlerine 44. Konuda değinilmiştir.

6. PANTOTENİK ASİD

Beta-alanin ile pantoik asidin amid bağı ile birleşmesinden meydana gelmiştir. Besinler içinde yaygın olarak bulunur. En fazla bulunduğu besinler hububat türleri ve leguminosa türleri (baklagiller)'dir.

Nükleotid yapıda önemli bir koenzim olan **koenzim A'nın (CoA. SH'nin)** bileşimine girer. Koenzim A, **asetil-koenzim A** şeklinde karbonhidrat metabolizmasında, asetilkolin sentezinde, kolesterol sentezinde, adrenal korteksindeki **steroid hormonların sentezinde,** ilaçların ve diğer ksenobiyotiklerin karaciğerde **asetilasyonunda** ve onların tiamin fosfatın da katıldığı **oksidatif dekarboksilasyon suretiyle biyotransformasyonunda** ve ayrıca, **süksinilkoenzim A** şeklinde **sitrik asid siklusunda** ve **hem sentezinde** rol oynar. Koenzim A'nın lipidlerin oksidasyonla yıkılmasında da önemli görevi vardır. Pantotenik asid içeren **asil-taşıyıcı protein** adlı bir koenzimin de yağ asidleri sentezine katkısı vardır.

Pantotenik asidin yukarıda belirtilen önemli metabolik fonksiyonlarına rağmen insanda eksikliğine bağlı belirli bir patolojik bozukluk gösterilmemiştir. Eksiklik belirtilerinin diğer B vitaminlerinin (tiamin ve niasin gibi) eksikliği ile birlikte ve onların belirtileri tarafından maske edilmiş şekilde ortaya çıkabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür.

Pantotenik asid antagonisti olan **omega-metilpantotenik asidi** insana vermek suretiyle halsizlik, yorgunluk, kasların koordinasyonunda yetersizlik, flatulans, karın ağrısı, bulantı, ruhsal durumda psikoza kadar giden bozukluklar ve uykusuzluk oluştuğu saptanmıştır.

Gerçek bir eksiklik tablosu olmadığından günlük gereksinim belirlenmemiştir. Gerekliliği kanıtlanmadığı halde mültivitamin preparatlarına **D-pantotenik asid veya rasemik şekli** kalsiyum veya sodyum tuzu ya da dekstro-pantotenik asidin alkol şekli olan **dekspantenol** halinde 5-10 mg dozunda katılır. Dekspantenol, karaciğerde D-pantotenik aside dönüşür. Cilt ve mukozaların ülser ve iltihap halleri ile güneş yanığına karşı kullanılmak üzere çıkarılmış pastil ve %2-5 ilaç içeren cilt merhemi ve solüsyonu şeklinde dekspantenol müstahzarları varsa da bunların spesifik bir terapötik değerlerinin olduğu kanıtlanmamıştır. Cilde uygulanan müstahzarlar seyrek de olsa temas dermatiti ve diğer lokal alerjik reaksiyonlara neden olabilir; dekspantenol, uygulama yerinden kısmen absorbe olabilir.

7. BİOTİN

İnsanlar için vitamin olup olmadığı uzun yıllar tartışma konusu olmuş bir maddedir. 1924'te insanlarda deneysel olarak biotin eksikliği sendromu oluşturulmuştur. Bunun için deneklere günde 200 g kurutulmuş çiğ yumurta akı diyete katılarak verilmiş ve 5 haftalık uygulamadan sonra eksiklik belirtileri ortaya çıkmıştır (çiğ yumurta akında bulunan, fakat yumurta kaynatıldığında denatüre olan **avidin** adlı protein, biotini sıkıca bağlayarak onun barsaktan absorpsiyonunu engeller). Daha sonra spontan beslensel biotin eksikliği olguları ve konjenital metabolik bozukluk zemini üzerinde oluşan biotin eksikliği olguları yayınlanmıştır.

Biotin besinler içinde yaygın olarak bulunur ve ayrıca **barsak florasındaki bakteriler tarafından** nisbeten fazla sentez edilir. Bu nedenle parenteral beslenme, barsak rezeksiyonu ve belirli bazı metabolik bozukluklar gibi özel durumlar dışında eksikliği belirtileri oluşmaz. Deney hayvanlarında, barsak florasını azaltan antibakteriyel ilaçların verilmesi kolayca biotin eksikliği oluşturulabilir. Günlük gereksinimi kesinlikle ölçülmemiştir; 60-75 µg kadar olduğu kestirilmiştir. **Kombine karboksilaz eksikliği ve holokarboksilaz sentaz eksikliği** adı verilen **konjenital metabolizma bozukluğu olgularında** günlük gereksinim 10 mg'a kadar yükselir. Nadir görülen bu olgularda beslensel biotin eksikliğine duyarlık artmıştır. Belirtilen karboksilaz eksikliklerinde primer bozukluk, biotin'in barsaktan absorpsiyonunda ve/veya vücutta transportunda ve hücreler tarafından ütilizasyonundadır.

Biotin aşağıdaki koenzimlerin karboksilasyonunu yapan **biotin-içeren karboksilazların** sentezi için gereklidir: i) asetilkoenzim A: özellikle yağ asidlerinin sentezinde önemlidir, ii) propiyonilkoenzim A: propionat oksidasyonunda önemlidir, iii) 3-metilkrotonilkoenzim A: lösin'in oksidasyonunda önemlidir, iv) piruvat karboksilaz: glukoneojenez sırasında piruvat'ın metabolize edilmesinde rol oynar. Sözkonusu karboksilazların sentezinde, biotin'in apoenzimlerin uygun bir lizil rezidüsüne bağlanmasını **holokarboksilaz sentaz** enzimi sağlar.

Biotin eksikliği sendromunun belirtileri esansiyel yağ asidi veya çinko eksikliğinde görülenlere benzer. Alopesi, ciltte deskuvamasyon ve grimsi soluk bir renk alma, ağız ve burun çevresinde eritem, keratokonjonktivit, letarji, ruhsal depresyon, halüsinasyon, iştahsızlık, paresteziler, hiperestezi, kas ağrıları ve laktik asidoz ortaya çıkar. Holokarboksilaz sentaz enziminin konjenital eksikliğinde, bunların substratı olan metabolitler (laktat, β-metilkrotonat, β-hidroksiizovaleret ve β-hidroksipropionat gibi) vücutta birikirler ve idrarla itrahları artar. Bu tür enzim eksikliği olan çocuklarda dermatit, büyüme gecikmesi, alopesi, kas kontrolunun kaybı ve bazı olgularda immün yetmezlik durumları görülür.

Kullanılışı

Biotin, beslensel eksikliğe bağlı olarak özel durumlarda seyrek bir şekilde görülen biotin eksikliğinin tedavisinde günde 60-100 µg dozunda kullanılır. Yukarıda sayılan konjenital metabolik bozukluklarda biotin'in absorpsiyonu ve/veya transportu ve ütilizasyonu bozulmuş olduğundan bu tür biotin eksikliği olgularında günde 10 mg gibi yüksek bir dozda kullanılır. Konjenital metabolizma bozukluğuna bağlı biotin eksikliğinin başlıca iki tipi vardır: i) Akut neonatal tip: Kombine karboksilaz eksikliğine bağlıdır. ii) İnfantil veya juvenil tip: Esas olarak holokarboksilaz sentaz eksikliğine bağlı olması muhtemeldir.

8. KARNİTİN

Kimyaca, beta-hidroksi-gama-trietilamonyum butirat'tır. Et, süt ve süt ürünlerinde bulunur ve diyet içinde alınır. Ayrıca, vücutta, proteinler içindeki lizin'den sentez edilir; bu olay için C vitamini, niasin, piridoksin, demir ve S-adenozilmetionine gerek vardır. En önemli fonksiyonu hücrelerde yağ asidlerinin oksidasyonu için gerekli olmasıdır; bu olay için yağ asidlerinin **karnitin asil transferazlar** aracılığı ile **asilkarnitin türevi** haline geçmesi ve bu şekilde mitokondrilere translokasyonları gerekir. Karnitin mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon olayını ve karbonhidratların aerobik metabolizmasını artırır. Karnitin'in diğer bir fonksiyonu, organik asidlerin böbrekten itrahını kolaylaştırmasıdır.

Primer karnitin eksikliği, nadir görülen bazı kalıtsal hastalıklarda ortaya çıkar; yağın iskelet kası ve kalp kasında depolanmasına, myopati, kardiyomyopati, karaciğer bozukluğu, ketojenezisin bozulması ve açlık sırasında hipoglisemiye yol açar. **Sekonder karnitin eksikliği,** böbrek tubulus lezyonları veya hemodiyaliz nedeniyle karnitin kaybının aşırı derecede artmasına bağlı olarak veya bazı kalıtsal metabolizma hastalıklarında kanda organik asidlerin artması sonucu karnitin kullanımının artmasına bağlı olarak gelişir.

Diyette günlük rasyon değeri, eksikliğinin seyrek görülmesi nedeniyle saptanmamıştır. Eksikliğine, miyadından önce doğmuş düşük doğum ağırlıklı prematür bebekler duyarlıdır. Proteinlerden fakir hububat esasına dayanan diyet, lizin ve metioninin eksikliği nedeniyle, karnitin eksikliğine yol açabilir.

Primer ve sekonder eksikliğine bağlı bozuklukların düzeltilmesi için L-karnitin (levokarnitin) i.v. veya oral yoldan günde 40-100 mg/kg verilir. Koroner hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği veya periferik damar hastalıkları gibi myokard veya çizgili kasta karnitin azalması olan ve enerji metabolizmasının bozulduğu durumlarda bir yararının olduğu halen inandırıcı bir şekilde gösterilmemiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. B VİTAMİNLERİ

1. Tiamin müstahzarları:
- Benexol Tablet (Roche): 250 mg tiamin ve 250 mg piridoksin içeren tablet.
- Bevigen Tablet ve Ampul (Aksu): 250 mg'lık tablet ve 250 mg/2 ml'lik ampul. 20 Tablet/kutu ve 3 ampul/kutu.
- Vi-Plex B_1 Ampul 200 ve 250 mg (Tems): 200 mg/2 ml'lik ve 250 mg/5 ml'lik ampuller. 3 Ampul/kutu (200 mg'lık) ve 5 Ampul/kutu (250 mg'lık).
- Benexol benzerleri: Vitaben Tablet (İ.E), Benol (Akpa), Benoral (Santa Farma), Benovit (Tems), Bevitab (Koçak).

2. Riboflavin müstahzarları:
- Kombine B vitamini müstahzarları içinde bulunur; tek başına müstahzarı yoktur.

3. Piridoksin müstahzarları:
- Libavit B6 Ampul (Liba): 300 mg/2ml'lik ampul tablet. 3 Ampul/kutu.
- Vi-Plex B_6 Ampul 50, 200 ve 250 mg (Tems): 50 mg/2 ml'lik, 200 mg/2 ml'lik ve 250 mg/3 ml'lik ampuller. 5 ampul/kutu (üçü de).

4. Niasin ve niasinamid müstahzarları:

Sadece niasin veya niasinamid içeren müstahzar Türkiye'de yoktur. Gerektiğinde kombine B vitamini müstahzarları kullanılır.

5. Pantotenik asid müstahzarları:
- Bepanthene (Roche): 100 mg pastil, % 5'lik pomad ve % 5'lik cilt solüsyonu. 20 Pastil/kutu, 30 g/tüp (pomad) ve 50 ml/şişe (solüsyon).

6. Kombine B vitamini müstahzarları:
- Becozyme forte Draje (Roche): 10 mg tiamin, 15 mg riboflavin, 10 mg piridoksin, 50 mg nikotinamid, 10 µg B_{12} vitamini, 25 mg kalsiyum pantotenat ve 0.15 mg biotin içeren draje. 30 Draje/kutu.
- Becozyme forte Ampul (Roche): 10 mg tiamin, 4 mg riboflavin, 4 mg piridoksin, 40 mg nikotinamid, 8 µg B_{12} vitamini, 0.5 mg biotin ve 6 mg D-pantenol içeren 2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Becozyme forte Şurup (Roche):5 ml'de 5 mg tiamin, 2 mg riboflavin, 2 mg piridoksin, 20 mg niasinamid, 2 mg piridoksin ve 3 mg pantenol içeren şurup. 100ml/şişe.
- Becozyme Damla (Roche): 20 ml oral solüsyon/şişe.
- Bemiks -C Draje (Eczacıbaşı). Yukarıdaki vitaminleri daha yüksek miktarda içeren ve 100 mg C vitamini katılmış draje. 20 Draje/kutu.
- Bemiks Kompoze Ampul (Eczacıbaşı): 25 mg tiamin, 2 mg riboflavin, 5 mg piridoksin, 50 mg niasinamid, 10 mg kalsiyum pantotenat ve 15 µg B12 vitamini içeren 2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Bemiks Gouttes (Eczacıbaşı): 10 ml oral solüsyon/şişe.
- Diğer kombine B vitamini müstahzarlarının adları ve farmasötik şekilleri*:

  Becovigen (ampul, draje)
  Tonodex (şurup, ampul)
  Polybion draje
  Vitabiol-C fort draje
  Nuritrex-B_{12} (ampul)
  Beheptal (draje ve ampul)

II. C VİTAMİNİ

1. Sadece C vitamini içeren müstahzarlar:
- Redoxon Efervesan Tablet (Roche): 1 g'lık efervesan tablet. 10 Tablet/kutu.
- Redoxon Çiğneme Tableti (Roche): 500 mg'lık çiğneme tableti. 10 Tablet/kutu.
- Redoxon Ampul (Roche): 500 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Cecon (Abbott): 1 ml (40 damlada) 100 mg C vitamini içeren oral solüsyon (çözücü propilen glikol). 10 ml/şişe.
- Vi-Plex C Ampul (Tems): 500 mg/5 ml'lik ampul. 5 ampul/kutu.

2. B kompleks +C vitamini müstahzarları:
- Becozyme C Tablet (Roche): 15 mg tiamin, 15 mg riboflavin, 10 mg piridoksin, 50 mg niasinamid, 25 mg kalsiyum pantotenat, 150 µg biotin, 10 µg B_{12} vitamini, 1.5 mg folik asid ve 200 mg C vitamini içeren lak kaplı tablet. 30 Tablet/kutu.
- Bevitin C Tablet (Abbott): 15 mg tiamin, 10 mg riboflavin, 5 mg piridoksin, 100 mg niasinamid, 20 mg kalsiyum pantotenat, 4 µg B_{12} vitamini ve 500 mg C vitamini içeren film kaplı tablet. 20 Tablet/kutu.

III. MÜLTİVİTAMİN MÜSTAHZARLARI

- Bak. : 91. Konunun sonu.

IV. MÜLTİVİTAMİN + MİNERAL MÜSTAHZARLARI

- Bak. : 91. Konunun sonu.

XII. BÖLÜM

ANTİANEMİK İLAÇLAR

93. KONU ANTİANEMİK İLAÇLAR I: DEMİR, 1503
94. KONU ANTİANEMİK İLAÇLAR II: MEGALOBLASTİK ANEMİLERE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR ve ERİTROPOİETİN, 1517

93. Konu
ANTİANEMİK İLAÇLAR I: DEMİR

Beslensel Faktörlerin Eksikliğine Ait Temel Bilgiler • Demir Eksikliğine Bağlı Anemiler • Pernisyöz Anemi ve B12 Vitamini Eksikliğine Bağlı Diğer anemiler • Eksiklik Anemilerinde Tedavi İlkeleri • Demirin Farmakolojik Yönü • Vücutta Bulunuş Şekilleri ve Fizyolojik Önemi • Farmakokinetik Özellikleri • Günlük Gereksinim • Demir Preparatları • Kullanılışı • Yan Tesirleri • Akut demir zehirlenmesi • Kronik demir zehirlenmesi (kronik demir yüklenmesi) • Müstahzar Örnekleri •

Beslensel Faktörlerin Eksikliğine Bağlı Anemilere Ait Temel Bilgiler

Anemi, kanda (i) alyuvarların total sayılarının veya (ii) kan hacmine göre nisbi sayılarının (hematokritin) ya da iii) total hemoglobin içeriklerinin (veya kanın hemoglobin konsantrasyonunun) azalması şeklinde nitelendirilen ve bütün ülkelerde oldukça sık görülen bir kan hastalığıdır. Anemik hastalarda hematokrit'teki ve hemoglobin konsantrasyonundaki azalmalar birbiriyle çok sıkı korrelasyon gösterdiği için bunlardan sadece biri üzerinden değerlendirme yapılabilir. Alyuvarlarla ilgili ölçüm ve değerlendirmelere temel teşkil eden alyuvar sayısı, hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu ve ortalama hücre hacmi değerlerinin normovolemik erişkinlerde normal aralıkları Tablo 93.1'de gösterilmiştir. Tabloda görüleceği üzere, androjenik hormonların hematopoietik etkisi nedeniyle, değerler erkeklerde ve kadınlarda değişkenlik gösterir. Yüksek irtifada yaşayanlarda düşük O2 basıncına adaptasyon nedeniyle aralığın üst sınırları daha yüksektir. Bazı gelişmekte olan ülkelerde belirli nüfus kesimlerinde çoğunluğun anemik olduğu ve bazı gelişmiş ülkelerde hastaneye başvuranların en az 1/3'ünde anemi bulunduğu saptanmıştır (Linderbaum, 1992). Anemi, **kendi başına** meydana gelebileceği gibi **altta yatan başka bir hastalığın göstergesi** veya **belirtisi** de olabilir.

En sık görülen tipi, beslensel (nütrisyonel) faktörlerin eksikliğine bağlı olan anemilerdir. Bu faktörlerden en önemlileri demir, B_{12} vitamini ve folik asiddir. Kısaca belirtmek gerekirse demir hemoglobin yapımı için, **folik asid** DNA sentezindeki önemi nedeniyle kemik iliğindeki prekürsör hücrelerin gelişip bölünmesi için ve **B_{12} vitamini** hücrelerde folik asid ütilizasyonu için ve dolayısıyla DNA sentezi için gereklidir. Demir eksikliğine bağlı anemi, diğer iki faktörün eksikliğine bağlı anemilere göre çok daha sık görülür; gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen anemi türüdür ve genelde de sık görülen hastalıklardan biridir. Demir eksikliği, kemik iliği içindeki ana hücrelerin gelişmesini önemli derecede bozmaksızın onların hemoglobini az retikülositleri ve eritrositleri kana salıvermelerine yol açar. Etkileri birbirine bağımlı olan folik asid ve/veya B_{12} vitamininin eksikliği ise kemik iliğinde bulunan alyuvar yapımı ile görevli kırmızı seri (eritroid) prekürsör hücrelerinin çoğalma ve gelişmelerini önemli derecede bozar. Bu durumda kemik iliğinde normoblastlar, megaloblastlara dönüşürler; demir eksikliği olmadığı sürece hemoglobin yapımı bozulmamıştır. Anemiler klinik bakımdan **iki kategoriye ayrılırlar:** i) Anemiye karşı kemik iliğinin cevabının uygun olduğu yani alyuvar üretiminin arttığı anemiler ve ii) Anemiye karşı kemik iliğinin cevabının yetersiz olduğu yani alyuvar üretiminin artırılamadığı anemiler. Bu iki kategorinin **ayırımı için kullanılan kriter**, birinci kategoride kemik iliğinin hiperaktif olmasına bağlı olarak kanda mutlak retikülosit sayısının artması, ikincisinde ise kemik iliği yetmezliğine bağlı olarak bu sayının artmaması (normal düzeyde kalması veya azalması) dır.

Birinci kategoride, kan kaybına bağlı akut veya kronik **hemorajik anemiler** ile hemolize bağlı olan akut ve kronik **hemolitik anemiler** bulunur.

İkinci kategorideki anemilere, **kemik iliği yetmezliğine bağlı anemiler** adı verilir. Bunlar arasında etyolojilerine göre ayırt edilen aşağıdaki anemi türleri bulunur. (i) Aşağıda açıklanan beslensel faktörlerin eksikliğine bağlı anemiler. (ii) Kemik iliğinin kimyasal etkenler tarafından depresyonu, organik lezyonları, veya böbrekte yeterli eritropoietin yapılamaması (kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi) sonucu ilikte alyuvar yapımının azalması (**aplastik veya hipoplastik anemiler ve böbrek hastalığı anemisi**) (iii) Kronik infeksiyon (tüberküloz ve akciğer absesi gibi), kanser, romatoid artrit, lupus eritematosus, inflamatuvar kolon hastalığı sırasında ortaya çıkan birçok temel bozukluğa bağlı anemiler de bu gruba sokulurlar.

Beslensel (nütrisyonel) faktörlerin eksikliğine bağlı anemiler, sadece kemik iliği yetmezliğine bağlı anemiler arasında değil, fakat aynı zamanda bütün anemi türleri arasında **en sık ve en yaygın olarak görüleni**dir. Eksikliği halinde anemi yapan **beslensel faktörlerin en önemlileri** yukarıda değinildiği gibi demir, B_{12} vitamini ve folik asiddir.

Bu bölümde **yukarıda sayılan beslensel faktörlerin eksikliğine bağlı anemiler**in tedavi yönünden önemli bazı özellikleri üzerinde durulacaktır ve bundan önce çeşitli anemilerde eritrositlerdeki temel değişiklikler ve semptomatolojiye kısaca değinilecektir.

Çeşitli anemilerde eritrositlerdeki temel değişiklik-

ler: Etiyolojilerine göre ayırt edilen başlıca şekilleri yukarıda belirtilen anemilerde **temel bozukluk**, eritrosit üretiminin azalması veya eritrosit ömrünün kısalması ya da hemoraji ile vücuttan eritrosit kaybolmasıdır. Anemi olgularında eritrositlerin durumunu değerlendirmek için önce üç parametre ölçülür; bunlar kanın hemoglobin oranı(g/L), hematokrit (%) ve eritrosit sayısıdır (sayı/mm^3). Bunlara dayanarak **üç gösterge** hesapla bulunur: (i) ortalama alyuvar hacmi (OAH, "mean corpuscular volume"), (ii) ortalama alyuvar hemoglobin içeriği (OAHb, "mean corpuscular hemoglobin") ve (iii) ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (OAHbK) (bu değerin normal, düşmüş veya artmış olmasına göre anemin sırasıyla normokrom, hipokrom veya hiperkrom nitelikte olduğu söylenir). Eritrositlerdeki, bu üç göstergeye yansıyan temel değişikliklere göre **üç tür anemi** ayırt edilir: (i) **Normositik anemi:** Bu durumda üç gösterge normal sınırlar içinde olmasına rağmen eritrositlerin dokulara oksijen taşıma kapasitesi düşüktür. (ii) **Mikrositik hipokrom anemi:** Her üç gösterge de normal sınırın altındadır. (iii) **Makrositik anemi:** OAH ve OAHb artmıştır; fakat OAHbK normaldir. Anemilerde kemik iliğinin üretim hızı ve etkinlik düzeyi hakkında kanda retikulosit sayımı yapılarak bilgi edinilebilir. Retikülosit sayısı eritrosit sayısına kıyasla onun yüzdesi olarak belirlenir; normal değeri, % 0.5 ve 1.5 arasındadır. Ayrıca, mutlak değer (sayı) üzerinden değerlendirme yapılabilir. Retikülosit sayısı artmışsa anemi rejeneratif niteliktedir, düşmüşse hiporejeneratiftir.

TABLO 93.1

Erişkinlerde alyuvarlarla ilgili ölçülerin normal aralıkları[1]

Ölçüm	Erkek	Kadın
Alyuvar sayısı (µl'de)	4.500.000-6.000.000	4.000.000-5.400.000
Hematokrit (%)	40-52	36-48
Hemoglobin (gram/dl)	13.5-17.7	12.0-16.0
Ortalama hücre hacmi (femtolitre)	80-100	80-100

1. Lindenbaum, 1992'den alınmıştır. A.B.D'de deniz düzeyinde yaşayan sağlıklı beyazlarda Coulter elektronik sayacı ile yapılan ölçümlerin 2 standard hatasının ortalamaya eklenmesi ve çıkarılması ile aralıkların sınırları belirlenmiştir. Halen Türkiye'de bu standarda uyan bir şekilde aralık değerler saptanmamıştır. Hacettepe Ü. Hastaneleri Klinik Patoloji Laboratuvarlarının kabul ettiği aralık sınırları yukardakilere çok yakın veya eşittir.

Anemilerin ortak klinik belirtileri: Anemilerde temel fizyopatolojik olay, alyuvarlardaki nitel ve/veya nicel bozukluklar nedeniyle kanın akciğerlerden dokulara oksijen taşıma kapasitesinin azalması ve sonuçta **doku hipoksisi** gelişmesidir. Demir eksikliği anemilerinde ayrıca, doku solunumunda rol oynayan hemli enzimlerin düzeyi azalmıştır. Bu temel değişmeye bağlı olarak ilerlemiş anemilerin **ortak belirtileri** olan çabuk yorulma ve güçsüzlük (asteni), baş dönmesi, tinnutus, çarpıntı (palpitasyon), taşikardi, eforla gelen dispne, zonklayıcı baş ağrısı, uyku kalıbının bozulması, libido azalması, çabuk sinirlenme, duygulanım bozukluğu, zihinsel konsantrasyonun bozulması meydana gelir. Hastalarda ayrıca, iştahsızlık, uyuşukluk, bayılma eğilimi, görme alanında lekeler görme ve mide ve barsakta şişkinlik duyumsama gibi yakınmalar da olabilir. Anemi ağırlaşırsa doku hipoksisi, belirgin bir periferik damar dilatasyonuna ve periferik damar rezistansında azalmaya yol açar. Hipertansiyonlu bir hastada bu durum normotansiyona yol açabilir; fakat anemi tedavi edilince hipertansiyon geri gelir. Buna karşılık, anemi gelişmesi; periferik damar hastalığı, koroner kalp hastalığı ve demensiyanın semptomlarını kötüleştirir. Ağır anemik hastaların bir kısmında; myokardda oksijenlenmenin bozulması ve kalp debisinin artması nedeniyle yüksek debili konjestif yetmezlik gelişebilir. Hematokrit % 20'ye veya daha aşağıya düşmüşse anemililerde kalp debisinde belirgin artma olur.

Yukarıda sayılan **kardiyovasküler adaptasyon olayları** anemi yavaş geliştiğinde meydana gelirler. **Akut kan kaybı**na (yaralanma, masif gastrointestinal kanama vb. gibi) bağlı akut anemilerde ise kardiyovasküler adaptasyon ve ayarlamalara zaman kalmaz; bu durumda belirgin bir hipovolemi, ciddi postüral hipotansiyon, terleme, susama,hava açlığı, huzursuzluk, terleme ve kanın ciltten iç organlara yönlendirilmesi nedeniyle belirgin solukluk ortaya çıkar. Yaşamı tehdit eden bu acil durumda intravasküler hacmin en kısa zamanda düzeltilmesi gerekir; bu, genellikle kan veya konsantre alyuvar süspansiyonu verilerek yapılır. Kronik anemili hastalarda ise intravasküler hacim normal ve normale yakın olduğu için kan transfüzyonuna genellikle gerek yoktur; böyle bir uygulama, santral kan hacmini artırarak, özellikle yaşlı kalp hastalarında konjestif kalp yetmezliğini tetikleyebilir veya onu kötüleştirebilir.

Ağır anemili hastaların **mutad fiziksel muayene bulguları**, cilt ve mukozalarda solukluk, orta derecede taşikardi, nabız basıncında artma,sistolik ejeksiyon üfürümleri, venöz "hum"lar ve hafif periferik ödemdir. Kronik anemilerde plazma hacmi, kan hacmini normal düzeyde veya normale yakın tutmak için artar. Hipoksiye bağlı olarak 2,3-difosfogliserat (2,3-DPG)'nin eritrositlerdeki üretimi ve düzeyi artar; bu madde oksijenin hemoglobinden kopmasını kolaylaştırır, hemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa kaydırır ve böylece kan dokulardan geçerken oksijenin dokuya daha hızlı transferini sağlar.

Demir eksikliği veya B_{12} vitamini ve folik asid eksikliği anemilerinde, anemi eksikliğin sadece kemik iliğine yansımasını gösterir; bu durumlarda, aşağıda belirtildiği

gibi, eksikliğin diğer organ sistemlerine yansımasına bağlı spesifik bozukluklar da ortaya çıkar.

Demir Eksikliğine Bağlı Anemiler

Bu tür anemiler ülkemizde ve dünyanın diğer bölgelerinde en sık görülen hematolojik hastalık türünü oluştururlar. Demir eksikliği anemisine en elverişli nüfus kesimi gebe kadınlar ve bebeklerdir; gelişmekte olan ülkelerde bu kesimde hastalığın oranı % 29-40 kadardır; gelişmiş ülkelerde ise % 10'un altındadır.

Demir eksikliği anemilerinde eritrositlerin cüssesi, normal kimselerde olduğundan daha ufaktır, içlerindeki hemoglobin miktarı ve konsantrasyonu azalmıştır. Bu nitelikleri nedeniyle demir eksikliği anemileri **mikrositik hipokrom** tiptedir. Eritrositlerin, hipokrom olarak nitelendirilmelerinin nedeni, hemoglobin azlığından dolayı mikroskopta (özellikle ince olan orta kısımlarının) soluk olarak görülmesidir.

Diyette demir alımı azaldığında, ilk zamanlar kanda mutad olarak ölçülen kimyasal ve sitolojik parametreler normaldir; fakat demir depoları boşalmaya başlamıştır ve diyetle alımdaki eksiklik depoların mobilizasyonu ile kompanse edilir. Daha sonraki dönemde eritrositlerin görünüşü ve hemoglobin konsantrasyonu normal olduğu halde depolar boşalmıştır, kemik iliğindeki demir düşmeye başlamıştır, kemik iliğinde sideroblastlar azalmıştır. Kanda transferin düzeyi yükselmiştir ve satürasyonu azalmıştır; plazma demir düzeyi yarının altına inmiştir. Bu iki subklinik dönemden geçtikten sonra demir alımı hala eksik düzeyde ise mikrositik hipokrom eritrositler ve demirle ilgili tüm biyokimyasal parametrelerde bozukluğun eşlik ettiği klinik anemi tablosu ortaya çıkar.

Demir eksikliği anemisinde kemik iliği hiperaktif durumdadır; polikromatik normoblast hücreler çoğalmıştır. Bu aşırı etkinliğe rağmen kana yeterli sayıda retikülosit (dolayısıyla eritrosit) verilemez. Periferik kanda alyuvar sayısı azalır. DNA sentezi ve çekirdek bölünmesinde bir engel bulunmadığı için kemik iliğinde megaloblast oluşması sözkonusu değildir.

Eritrositlerin her birinin normal ortalama ömrü 120 gün kadardır; başka bir deyişle bu hücrelerin her gün 1/120'si yıkılmak suretiyle kandan kaybolur. Alyuvarların kandaki toplam sayılarının normal bir düzeyde sürdürülmesi için hergün kaybolan eritrositlerinkine eşit sayıda yeni eritrositlerin kemik iliğinden kana salıverilmesi gerekir. Bu salıverilen eritrositler **retikülosit** adı verilen genç hücrelerdir. Kemik iliğinde retikülosit oluşumu ve salıverilmesi azaldığı için kanda alyuvarlar yanında bu hücrelerin sayısı da azalmıştır.

Biyokimyasal parametrelerde ortaya çıkan en önemli değişiklikler şunlardır: (i) kanda **hemoglobin konsantrasyonu** azalmıştır (11 g/dl'nin altında) ve ayrıca serum demir düzeyi azalmıştır (normal düzey 90-140 µg/dl'dir). (ii) Serumun demir bakımından doygunluğu (**transferrin satürasyonu**) azalmıştır (% 20'nin altında). (iii) Serum, demire karşı açtır ve **total demir bağlama kapasitesi** artmıştır (normalde kapasite 250-400 µg/dl'dir). (iv) Vücudun demir deposu azalmıştır (normali erkekte 13 mg/kg ve kadında 4 mg/kg). Bunun bir göstergesi olan **serum ferritin düzeyi** azalmıştır (12 µg/L'den düşük). (v) Serumdaki demir konsantrasyonu ile ters orantılı bir biçimde barsaktan **demir absorpsiyonu** hızlanmıştır (absorpsiyon bozukluğu halleri hariç). (vi) Alyuvarların **protoporfirin içeriği** artmıştır. (vii) Serumda "transferrin reseptörü" konsantrasyonu belirgin derecede fazlalaşmıştır.

Demir eksikliği anemileri **başlıca aşağıdaki durumlarda** ortaya çıkarlar: (i) Kronik kan kaybı sonucu demir deposunun boşalması: En başta gelen nedeni oluşturur; kadınlarda fazla ve sık menstrüasyon bu nedenle demir eksikliği anemisine götürür. (ii) Gereksinimin arttığı durumlar: Gebelik sırasında, çabuk büyüme nedeniyle bebeklik döneminde, ve kronik ateşli hastalıklarda demir gereksinimi artmıştır. Laktasyon sırasında süt içinde demir kaybı olmakla beraber bu sırada menstrüasyonun kesilmiş olması kaybı kısmen telafi eder ve gereksinim pek artmaz. (iii) Absorpsiyonun azalması: Aklorhidri, kancalı kurt infestasyonu, kronik ishal, total veya subtotal gastrektomi, bazı raşitizm olguları ve antasid ilaçlarla uzun süren tedavi gibi durumlarda demir absorpsiyonu azalır. Çay içilmesi, yenilen besinler içinden demir tuzlarının absorpsiyonunu azaltır. Bu olayın çay içindeki tanin'in demirle kompleks yapmasına bağlı olması muhtemeldir. Bununla beraber, devamlı çay içmenin demir eksikliği anemisine yol açtığı gösterilmemiştir. (iv) Besin içinde demir azlığı: Yeterli derecede besin alamama, karbonhidrattan zengin ve proteinden fakir diyetle beslenme gibi durumlarda görülür. Kepeksiz buğday unu ve ondan yapılan ekmek az demir içerdiğinden bazı Batı ülkelerinde ekmek, içine yaklaşık olarak yüzbinde 3-4 oranında demir katılarak zenginleştirilmiştir. Ekmeğe dayalı diyet, ülkemizde Batı ülkelerindekine göre çok daha yaygın olduğu için böyle bir uygulama Türkiye'de halk sağlığı yönünden daha da önemlidir; fakat ekmeğin maliyetini artırması, sorun oluşturabilir.

Pernisyöz Anemi ve B_{12} Vitamini Eksikliğine Bağlı Diğer Anemiler

Pernisyöz anemi daha ziyade 50 yaşından yukarı kimselerde görülen ve oluşmasında genellikle otoimmünitenin rolü bulunan **makrositik** nitelikte bir anemidir. Bu hastalıkta primer lezyon mide mukozasındadır; mukoza atrofiktir veya tümör dokusu tarafından istila edilmiştir. Histamin veya betazol injeksiyonuna cevap vermeyen bir aklorhidri mevcuttur. Mide mukozasından

asid salgılanması yanında, **intrinsik faktör** diye adlandırılan endojen maddenin mide içine salgılanması da durmuştur. Normal durumda, besinler içindeki **B_{12} vitamini (eski adıyla ekstrinsik faktör)**, midenin fundus kısmından salgılanan intrinsik faktörle kompleks yaptıktan sonra ince barsağın ileum kısmından absorbe edilir. İntrinsik faktör yokluğunda besinler içinde kısıtlı miktardaki B_{12} vitamini absorbe edilemez ve zamanla pernisyöz anemi gelişir. Total veya subtotal gastrektomi de pernisyöz anemiye neden olabilir. Pernisyöz anemili hastalarda günlük besin içindeki B_{12} vitamini miktarı eksik olabilir veya olmayabilir.

Pernisyöz anemi dışında diğer bazı durumlarda da B_{12} vitamini eksikliğine bağlı makrositik nitelikte anemi gelişebilir. Bunun örnekleri malabsorpsiyon sendromu, B_{12} vitamini içeren hayvansal kaynaklı besinleri yememe, rejyonal ileit (Crohn hastalığı), mide ve ileum rezeksiyonu gibi durumlardır. Barsak divertikülozisi ve mide-barsak kanalı üzerindeki cerrahi girişimle oluşturulan kör-kangal gibi durumlarda kalın barsak florası ince barsağa kadar uzanır; flora içindeki mikroorganizmalar intrinsik faktör-B_{12} vitamini kompleksini ayrıştırarak vitaminin absorpsiyonunu engelleyebilirler. Ülkemizde görülmeyen bir barsak tenyası türü olan Diphyllobotrium latum da aynı nedenle B_{12} vitamini eksikliği anemisine neden olur.

Azot protoksid ile uzun süre anestezi edilen hastalarda kemik iliğinde megaloblastik değişikler oluştuğu ve bu maddeye uzun süre maruz kalan kimselerde, myelonöropati ile kendini gösteren B_{12} vitamini eksikliği hali ortaya çıktığı son zamanlarda bildirilmiştir. Azot protoksid, B_{12} vitamininin kobalt atomunu oksidleyerek vitamini inaktive eder.

Pernisyöz anemi ve benzeri B_{12} vitamini eksikliği hallerinde alyuvarların cüssesi normalden büyüktür ve hemoglobin içeriği artmış olabilir. Serumda B_{12} vitamini düzeyi ileri derecede azalmıştır. Demir metabolizmasında ve hemoglobin yapımında bir bozukluk yoktur. Kemik iliği **hiperplastik** durumdadır; normoblastların yerini **megaloblastlar** almıştır. Kemik iliği yönünden **megaloblastik bir anemi** sözkonusudur. Kemik iliği hücrelerindeki temel bozukluk B_{12} vitamini eksikliği nedeniyle, **folik asid ütilizasyonunun bozulması** ve buna bağlı olarak, hücre çoğalması için gerekli DNA sentezinin ve mitozun yavaşlamasıdır. Eritroid seri hücreleri frajildir ve kemik iliği içinde erken olarak yıkılırlar ("intramedüller hemoliz").

Anemiye eşlik eden önemli bir bozukluk SSS (özellikle omuriliğin arka ve yan yolaklarında) ve periferik sinir sisteminde gelişen organik lezyonlara bağlı **nörolojik sendromdur.** Bu sendrom anemili olguların yaklaşık yarısında görülür. Sindirim kanalı mukozasında epitel hücrelerinin yenilenmesinin yavaşlamasına bağlı olarak malabsorpsiyon sendromu, glossit ve benzeri bozukluklar oluşabilir.

Folik Asid Eksikliğine Bağlı Anemi

Besinler içinde yeteri kadar folik asid alınamaması ya da alkolizm veya askorbik asid eksikliği gibi durumlarda olduğu gibi folik asidin vücuttaki biyotransformasyonunun bozulması ve barsaktan, absorpsiyonunun azalması (malabsorpsiyon sendromu ile fenitoin, fenobarbital ve diğer bazı ilaçlarla tedavi sırasında olduğu gibi); gebelik, kronik karaciğer hastalıkları ve folik asid antagonisti olan metotreksat, pirimetamin, trimetoprim (ve onu içeren ko-trimoksazol) ve benzeri ilaçlarla tedavi folik düzeyi asid eksikliği anemisine neden olabilir. Folik asid eksikliğinde alyuvarların folat düzeyi 125 mg/L'nin altına inmiştir.

Hematolojik bozukluklar, folik asid ile B_{12} vitamini arasındaki ilişki nedeniyle pernisyöz anemide görülene benzer; **makrositik** nitelikte bir anemi vardır. **Nörolojik bozukluklar genellikle görülmez.** Folik asid pernisyöz aneminin hematolojik bozukluklarını düzeltir; nörolojik bozukluklarına dokunmaz veya daha kötüleştirir.

Folik asid eksikliğine bağlı anemide pernisyöz anemiden farklı olarak, kemik iliğinde **eritroid serinin hücreleri yanında, myeloid serinin hücreleri de** belirgin bir biçimde bozulmuşlardır; ilikte megaloblastlar yanında **dev metamyelositler** de belirir. Kanda **lökopeni** olur; polimorf lökositlerin çekirdeklerinin segmentasyonu fazlalaşmıştır. Trombositopeni de gelişebilir. B_{12} vitamini eksikliğinde myeloid hücrelerdeki bozukluk fazla belirgin değildir.

Folik eksikliği anemisinde de **kemik iliği hiperplastik durumdadır.** Gastrointestinal bozukluklar gelişebilir; fakat **aklorhidri olmaz.**

Eksiklik Anemilerinde Tedavi İlkeleri

Yukarıda belirtilen üç tür anemide sadece eksik olan faktörü vermek suretiyle tedavi yapılır. Bu faktörlerin sadece birinin eksikliğine bağlı anemide diğerlerinin de verilmesi gereksizdir; hatta zararlı olabilir. Tedaviden önce aneminin tipini ve etyolojisini belirlemek gerekir; polifarmasiye kaçan tedavinin bugün varolan teşhis yöntemleri karşısında anemi tedavisinde yeri yoktur. Eksik olan maddenin saptanmasından sonra onunla tedaviye başlandığında kan tablosundaki düzelme çok çabuk (genellikle birkaç gün içinde) başlar.

Eksikliğin sekonder nitelikte olduğu durumlarda mümkünse primer bozukluğun düzeltilmesi gerekir.

Eksiklik anemilerinde kullanılan ilaçlara bundan sonraki iki konuda değinilmiştir.

Demirin Farmakolojik Yönü

İnsan ve diğer pekçok canlı türü için esansiyel bir elementtir. Kanın en önemli fonksiyonel komponentini oluşturur; dokuya oksijen taşınması ve böylece dokudaki oksidasyon olaylarının sürdürülmesi için gereklidir. Vücutta ve besinler içinde büyük kısmı organik maddelerle birleşmiş durumda bulunur.

Besin maddeleri arasında en fazla demir içerenler, kasaplık hayvanların karaciğer, böbrek, kalp ve dalak gibi iç organları, yumurta sarısı ve bira mayasıdır. Bitkisel besinlerden kuru baklagil tohumları (kuru fasulye gibi) ve buğday jermi de fazla demir içerirler. Sayılan besinlerin 100 g'ında bulunan demir miktarı 5 mg'ın üstündedir. Daha az oranda olmak üzere tavuk, balık ve diğer deniz ürünleri dahil bütün et türlerinde, kabuğundan (veya kepeğinden) ayrılmamış buğday tanesi ve ondan yapılan unda, yulafta, yeşil sebzelerde, incir, ceviz ve fındıkta da bulunur. Buna karşılık sütte, sütten yapılan ürünlerde ve yeşil olmayan sebzelerin çoğunda demir içeriği düşüktür (1 mg/100 g'dan az).

Vücutta Bulunuş Şekilleri ve Fizyolojik Önemi

İki değerli demir iyonu, **hem'in** fonksiyonel (prostetik) grubunu oluşturur. **Hemoglobin** şeklinde, kanın oksijeni akciğerlerden dokulara taşımasını sağlar. Hemoglobin 64.5 kilodalton molekül ağırlığında bir proteindir ve molekül başına 4 ferro iyonu (Fe^{2+}) içerir. Normal insanda, **alyuvarlar içinde** 100 ml (bir dl) kanda erkeklerde ortalama 15 g ve kandınlarda 14 g kadar hemoglobin bulunur. **Hemoglobin, gramı başına** 3.4 mg demir içerir. Başka bir deyişle kanın mililitresinde yaklaşık 0.5 mg demir bulunur; bu değeri eritrositlerin kitlesine göre belirtmek gerekirse, hematokrit ölçümü sırasında çöktürülmüş eritrositlerin mililitresinde 1.1 mg demir vardır. **Kandaki toplam hemoglobin**'in ortalama miktarı, normal cüsseli (70 kg) erişkin erkekte 650 g ve kadında 600 g kadardır; bu erkeklerde yaklaşık 2.2 g ve kadınlarda 2.0 g demire eşdeğerdir. Hemoglobin şeklinde tutulan demir, vücuttaki toplam demirin erkeklerde yaklaşık % 60'ını ve kadınlarda % 75'ini oluşturur.

Vücuttaki demirin erkeklerde yaklaşık % 25'ini, kadınlarda % 15'ini **dokularda yerleşmiş fonksiyonel demir** oluşturur. Bu, çizgili kas ve özellikle myokard hücrelerinde bulunan **myoglobin**'in ve dokularda yaygın olarak bulanan **hemli veya hemsiz demire-bağımlı enzimlerin** içerdiği demirden ibarettir. **İskelet kasları ve myokardda** normal cüsseli bir erişkin erkekte 40 g kadar myoglobin bulunur ve 130 mg demir içerir; bu değerler kadınlarda yaklaşık % 20 daha düşüktür. Hemoglobin gibi hem bileşiği olan myoglobin, oksijen tüketim hızı nisbeten yüksek olan ve duruma göre daha da yükselebilen sözkonusu yapılarda hücre içinde oksijenin gereksinmeye uygun bir şekilde kullanılmasını ve oksijen açığının kısmen kompanse edilmesini sağlar. **Demirli enzimlerin içerdiği toplam demir,** erişkin bir erkekte 300 mg kadardır; bunun büyük bir kısmı hemli enzimlerde (sitokrom c, katalaz, peroksidaz gibi) ve daha az bir kısmı hemsiz enzimlerde (ksantin oksidaz ve mitokondrilerin α-gliserofosfat oksidazı gibi) bulunur. Bu enzimler hücrelerde oksidasyon, enerji oluşumu ve enerji transferini gerçekleştirirler ve çeşitli metabolitlerin yıkılmasını sağlarlar.

Vücutta varolan **depolanmış demirin** büyük bir kısmı başta **retiküloendotelyal sistem ve karaciğer hücreleri** olmak üzere dokularda depo edilmiştir; az bir kısmı plazmada transferrin-demir kompleksi şeklindedir. Dokularda demir, **ferritin** adı verilen bir proteine bağlı olarak depolanır. Ferritin nisbeten cüsseli bir moleküle sahiptir; apoferritin kısmının molekül ağırlığı 450 kilodaltondur. Ferritin molekülü, kitlesinin yaklaşık % 30'una varabilen bir oranda ferrik oksid fosfat türevi şeklindeki demir bileşiği içerir. Hücrede toplanan demir miktarı arttığında, ferritin molekülleri kümeler (agregatlar) oluştururlar ve böylece **hemosiderine** dönüşürler. Dokulardaki depo demirin normal durumda 1/3'ü hemosiderinle, 2/3'ü ferritin ile birleşmiş şekildedir. Vücutta demir birikmesi olursa oran, hemosiderin'in lehine olarak değişir ve **hemakromatozis** gelişebilir. Erkekler bu duruma kadınlardan daha elverişlidir. Depo demirin direkt bir fizyolojik fonksiyonu yoktur; vücutta **yedek demir** görevi yapar ve demir alımının azaldığı durumlarda eksikliği bir süre telafi eder.

Farmakokinetik Özellikleri

Demir gerek besinsel madde ve gerekse ilaç olarak, farmakokinetik özellikleri yönünden, diğer maddelere göre önemli ve ilginç farklılıklar gösterir. Kısaca belirtmek gerekirse vücuda girişi ve özellikle vücuttan çıkışı çok kısıtlanmış olan bir maddedir; organizmada varolan demir stoku kapalı bir devre içinde tekrar tekrar kullanılır ("recycling" yapılır). Tek sözcük ile hücreler için " sırnaşık" bir metaldir.

Absorpsiyon: Besinler içinde demir, daha çok **ferrik** (Fe^{3+}) demir şeklindedir ve genellikle organik maddelerle **tuz veya şelasyon yapmak suretiyle** bağlanmış durumdadır. Midenin asid ve pepsin salgılaması aşağıdaki olaylar nedeniyle demir absorpsiyonunu artırır. Midenin **asid ortamı,** proteinlerin pepsin tarafından sindirimi ile oluşan amino asidler ve besinler içinden serbest kalan diğer asidik maddeler,bağlı demiri, serbest ferrik demir haline veya daha kolay-ayrılabilir ferrik demir haline getirirler. Proteinlerin kısmi sindirimi sonucu midede oluşan amino asidlerin diğer bir katkısı demirle suda çözünen şelatlar yaparak ve ferrik demiri ferro demire indirgeyerek onun absorpsiyonuna yardım etmeleridir . Açıklanan nedenlerle proteinden zengin olan etli yiyecekler ve askorbik asid demirin barsaktan absorpsiyonunu kolaylaştırırlar. Etin yaptığı etki, kısmen mide asid salgısını artırma-

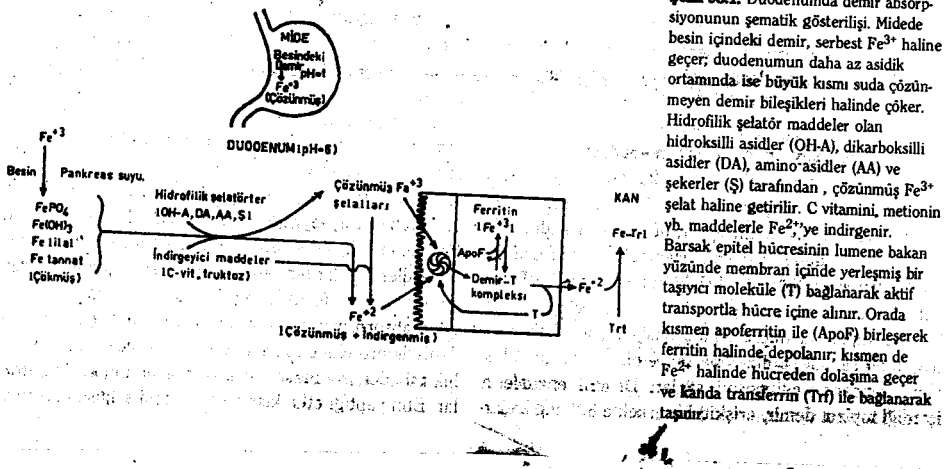
sına bağlıdır. Besinler içinde **hem şeklinde bulunan demir,** aşağıda belirtildiği gibi ayrışmaksızın mukoza epitel hücrelerine girer.

Besinler içinde bulunan demir iki şekildedir; şöyle ki i) et ve diğer hayvansal besinlerin çoğunda **hem** demiri şeklindedir, ii) başta bitkisel besinler olmak üzere diğer besinlerde **hem-olmayan (non-hem) şekildedir.** Demirin barsaktan absorpsiyonu **iki ayrı yolak** üzerinden olur. **i) hem absorpsiyon yolağı** ve ii) mide-barsak kanalında **ferro veya ferrik demir tuzu haline gelmiş demirin absorpsiyon yolağı.**

Hem demiri; hayvansal besinlerin içindeki hemoglobin, myoglobin, ve diğer hemli proteinlerden kaynaklanır. Mide suyu içindeki aside ve proteazlara maruz kalma, hem'i apoprotein'inden koparır. Serbest kalan hem, gastrointestinal epitel hücreleri tarafından hızlı bir şekilde ve yüksek bir oranda uptake yapılır. Bu nedenle **hem demirinin biyoyararlanımı,** hem-olmayan demirinkine göre daha yüksektir ve besinler tarafından pek etkilenmez. Besinlerdeki hem-olmayan demirden mide-barsak kanalında oluşan ferro veya ferri tuzlarının biyolararlanımı ise düşüktür ve önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Şöyle ki midenin asidik ortamında ferro demir de, ferri şeklinde olan da suda çözünür durumdadır. Gastrektomililerde veya başka nedenlerle aklorhidrik olanlarda demir absorpsiyonu azalır. Duodenumda lumendeki sıvının pH'si yükseldiği için ferrik demir kolayca; suda çözünmeyen ferrik hidroksidlere dönüştürülür ve absorpsiyon olanağını kaybeder. Besinlerde bulunan **askorbik asid** veya proteinlerin hidrolizi sonucu salıverilen **metionin ve sistein gibi indirgeyici maddeler** asid ortamda ferrik demir iyonunu kısmen, **ferro demir iyonuna indirgerler.** Ferro demir iyonu, daha az asidik veya nötral bir ortamda da suda çözünür ve dolayısıyla absorpsiyona daha elverişli durumdadır. Hem-olmayan demirden türeyen demir tuzları; incebarsağın mideden daha az asidik olan (pH'si yaklaşık 5-7) ortamında, besinlerde bulunan fosfatlar, oksalatlar, taninler, hububat türü besinlerde bulunan fitik asid, nötral deterjan lifler ve diğer bazı maddeler tarafından, büyük bir kısmı suda çözünmeyen kompleksler halinde çöktürülür. Buğdayın nisbeten fazla fitik asid içermesi nedeniyle, undan yapılan besinler içindeki demirin ancak % 5'i absorbe edilebilir. Normal bir diyette bulunan demirin ortalama % 6'sı hem demiri olduğu halde, yukarıda belirtilen durum nedeniyle absorbe edilen demir içinde hem demirinin payı beklenilenden çok daha yüksektir (% 37). Ağızdan demir bileşikleri ile birlikte antasid ilaçlar alınmamalıdır; bu ilaçlar demirin büyük bir kısmını barsakta suda çözünmeyen kompleksler halinde çöktürürler. Tetrasiklinler ve fluorokinolonlar gibi antibiyotikler demirle şelat oluşturarak onun absorpiyonunu azaltabilirler. Demir sülfat, ağızdan birlikte alınan tiroksinle suda zor çözünen bir kompleks yapar ve tiroksin'in biyoyararlanımını ve terapötik etkinliğini düşürür.

Demirin absorpsiyonu esas olarak **duodenumda ve jejunumun duodenuma yakın bölgesinde** olur; biraz da midede absorbe edilir. Duodenumda ferrik demirin indirgeyici maddeler tarafından ferro demire indirgenmesi devam eder; ayrıca, ferrik demir, orada hidroksilli veya dikarboksilli organik asidler, amino asidler ve şekerler tarafından suda çözünen ferrik şelatlara dönüştürülür.

Yukarıda belirtilen yerlerdeki mukoza epitel hücreleri içine alınması, **enerjiye bağımlı ve düzenlenebilir bir şekilde aktif transportla** olur. Bu transportun hızı, vücudun gereksinimine uygun olarak çalışan bir mekanizma



Şekil 93.1. Duodenumda demir absorpsiyonunun şematik gösterilişi. Midede besin içindeki demir, serbest Fe^{3+} haline geçer; duodenumun daha az asidik ortamında ise büyük kısmı suda çözünmeyen demir bileşikleri halinde çöker. Hidrofilik şelatör maddeler olan hidroksilli asidler (OH-A), dikarboksilli asidler (DA), amino-asidler (AA) ve şekerler (Ş) tarafından, çözünmüş Fe^{3+} şelat haline getirilir. C vitamini, metionin yb. maddelerle Fe^{2+}'ye indirgenir. Barsak epitel hücresinin lumene bakan yüzünde membran içinde yerleşmiş bir taşıyıcı moleküle (T) bağlanarak aktif transportla hücre içine alınır. Orada kısmen apoferritin ile (ApoF) birleşerek ferritin halinde depolanır; kısmen de Fe^{2+} halinde hücreden dolaşıma geçer ve kanda transferrin (Trf) ile bağlanarak taşınır.

ile düzenlenir. Mide-barsak kanalının epitel hücrelerinde etkinlik gösteren ve demir absorpsiyonunu kısıtlayan bu mekanizma **"mukoza bloku"** diye adlandırılır. Sözü edilen durum nedeniyle, demir ilaç olarak yeterli dozda verildiğinde; ilk dozdan sonra gelen diğer dozların biyoyararlanımı (absorpsiyon oranı) daha düşüktür ve dozlar tekrarlandığında giderek daha da azalır. Ancak dozlar arasındaki interval uzun olursa azalma pek belirgin olmaz.

Mukoza epitel hücresi içine alınan **demirin oradaki yazgısı,** iki seçenekten birine uyar. Birincisi demirin sitosoldaki **ferritin'in içine katılması**dır; bu şekildeki demirin çoğu dolaşıma geçme olasılığını yitirir ve barsak epitle hücresi 3-5 günlük ömrünü tamamlayıp lumene atılınca ferritin içindeki demir de atılmış olur. İkinci seçenek demirin **ferritin'e katılmadan serbest kalması**dır; bu şekildeki demir mukoza kapilerleri içinde dolaşan **kana transfer edilir** ve orada ferrik demir halinde **transferrin ile birleşir.** Serbest demirin hücre içinde lumene bakan yüzden, serozal yüze nasıl taşındığı belli değildir; hücre içinde transferrin-benzeri bir molekül tarafından taşındığı ileri sürülmüştür.

Günlük demir absorpsiyonu, günlük ortalama kayba kural olarak eşittir. Şöyle ki normal durumda erkekler barsaktan **günde yaklaşık 1 mg ve kadınlar yaklaşık 1.4 mg demir absorbe ederler.** Bu miktar, günlük diyetteki demirin kabaca % 5-10'una eşdeğerdir. **Günlük demir gereksinimi,** erişkin sağlıklı erkeklerde 5-10 mg ve premenopozal kadınlarda 7-20 mg kadardır. Vücutta demir eksikliği varsa, demir depoları boşalmışsa veya eritropoiez hızlanmışsa, besinler içinden absorbe edilen günlük demir miktarı bir tavan değere kadar (normaldekinin beş katına kadar) artar. Demir depolarının çok fazla boşaldığı **ağır demir eksikliği anemilerinde** tavan 40 mg'ın üstüne yükselebilir; her gün bu miktar demir absorbe edildiğinde sözkonusu klinik durumda kemik iliğinde alyuvar yapım hızı normalin 2-3 katına çıkabilir. Doğaldır ki besinler içinde veya ilaç içinde bu kadar demir yoksa absorpsiyon hızı artmış olsa bile günlük absorpsiyon bu değere ulaşamaz. Öte yandan, demir depolarının aşırı yüklendiği durumlarda veya eritroid hipoplazi varsa, absorbe edilen günlük demir miktarı normaldekinden daha düşük olur.

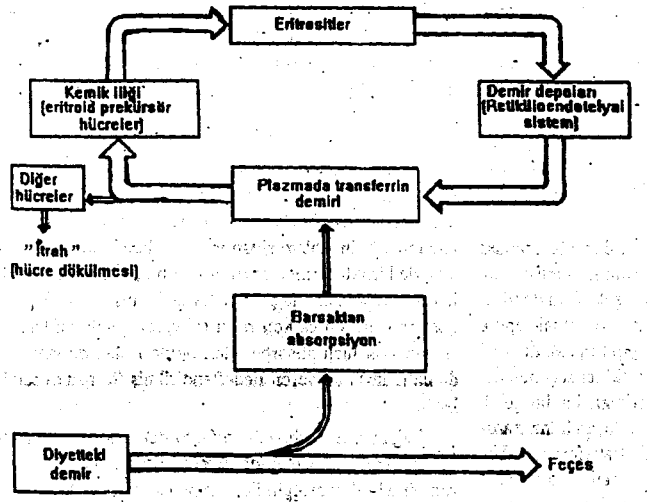
Demir'in absorpsiyonunda **ikincil bir mekanizma,** ilaç şeklinde ağızdan fazla miktarda demir verildiğinde etkinlik kazanır. Bu durumda demir **pasif difüzyonla kontrolsuz bir şekilde absorbe edilir** ve fazla demir yüklenmesi sonucu vücutta hemosideroz oluşabilir.

Demir tuzları, **yavaş (kontrollu) salıveren tablet veya kapsül** halinde verildiğinde mide-barsak kanalındaki suda çözünmüş demir konsantrasyonu fazla yükselmediğinden bulantı, kusma, epigastrik ağrı, diyare ve konstipasyon gibi lokal etkiye bağlı belirtiler aynı miktar demirin klasik hemen-salıveren farmasötik şekilde verilmesine göre daha seyrek görülür. Böyle bir uygulamanın demirin absorpsiyon yapan barsak segmentine daha düşük konsantrasyonda arzedilmesi gibi bir sakıncası varsa da pasif difüzyonla bu yerin ötesinden olan absorpsiyon sözkonusu sakıncayı telafi edebilir. Nitekim yapılan incelemeler, kontrollu salıveren farmasötik şekilde alınan demirin, absorpsiyonunun azalmadığını, hatta besinlerle birlikte alınma durumunda bu şekildeki demirin, klasik şekilde alınana göre daha fazla absorbe edildiğini göstermiştir. Ayrıca kontrollu salıveren şekillerin bazıları, barsağın hızlı absorbe eden bölgesi olan **duodenumda daha fazla salıveren hedeflendirilmiş (targeted) şekiller**dir.

Dağılımı: Absorbe edilen ferro demir kanda oksidlenerek ferrik demir halinde, **transferrin** adlı demir bağlayan bir a1-glikoprotein ile kompleks yapar ve plazmada bu şekilde taşınır. Kanda demirin oksidlenmesi, bakır bağlayan bir globülin olan seruloplazmin tarafından katalize edilir.Transferrin'in molekül ağırlığı 76 kilodalton'dur ve molekül başına 2 tane Fe^{2+} bağlayabilir.

Plazmadaki **transferrine bağlı demir**in çok az bir kısmı barsak mukozasından gelir. Büyük bir kısmı (% 95'ten fazlası), makrofajların zedelenmiş veya yaşlanmış eritrositleri fagositlenmesinden (yutmasından) sonra onlar içinde serbest kalan ve tekrar kana verilen **("recycling" yapan) demir**dir. Eritrositlerin normal ömrü 120 gün olduğundan makrofajlar tarafından günlük demir alımı, kandaki total hemoglobin demirinin kabaca % 1'i kadardır (20-22 mg/gün). Sözkonusu makrofajlar dalakta, karaciğerde ve diğer bazı organlarda retikloendotelyal sistem içinde bulunurlar. Bunların içinde hemoglobin demiri, ferrik demire oksidlenir ve sonra hem ile globin birbirinden ayrılır. En sonunda demir ve biliverdin oluşur. Normal koşullarda makrofajlar, aldıkları demire yakın miktardaki demiri kana verirler ve bu demir transferrin ile kompleks yapar. Ancak, demire karşı değişen gereksinimi karşılamak için makrofajlar fagositledikleri eritrositlerden gelen demirin bir kısmını ferritin ve hemosiderin şeklinde depolarlar. Akut hemoraji ve sonrasında olduğu gibi, kaybı karşılamak için yıkılandan daha fazla demiri kana verirler. Aplastik anemide olduğu gibi yıkılana göre daha az eritrosit üretiliyorsa makrofajlar içinde tutulma artar.

Plazmada transferrin konsantrasyonuna bağımlı olan **total demir bağlama kapasitesi** 250-400 µg/100 ml'dir ve sekse göre farklılık göstermez. Halbuki normal erişkinlerde plazmada proteine bağlı total demir, kadın-



Şekil 93.2 Demirin vücuttaki yazgısı (recycling).

larda 90–120 μg/100 ml ve erkeklerde 120–140 μg/100 ml kadardır. O halde normalde kapasitenin yaklaşık 1/3'ü dolu durumdadır. Demir eksikliği anemilerinde **üç özellik** göze çarpar: (i) proteine bağlı demir konsantrasyonu azalır, (ii) total bağlama kapasitesi (transferrin konsantrasyonu) artar ve (iii) boş kalan kapasite fazlalaşır. Transferrin karaciğer hücrelerinde yapıldığından hepatoselüler zedelenme hallerinde plazmanın total demir bağlama kapasitesi azalır. Bu durumda plazmanın demir konsantrasyonu da düşer.

Plazmada demir **dinamik bir denge** halinde tutulur. Barsaktan gelen demirle yeni transferrin-demir kompleksi oluşurken, öte yandan, plazmada transferrin ile birleşmiş şekilde taşınan demirin büyük bir kısmı (yaklaşık % 80'i), retikülositler dahil kemik iliğindeki prekürsör hücrelere ve geri kalan kısmı depolanmak üzere karaciğerdeki retikuloendoteliyal hücrelere ve hepatositlere transfer edilir.

Plazmadan **demir-transferrin kompleksi (diferrik transferrin) uptake**'i yapan yukarıda adıgeçen hücrelerin yüzeyinde, bu kompleksi yüksek afiniteli bir şekilde bağlayan **transferrin reseptörleri** vardır. Kompleksin bu hücrelere girişi, reseptör-aracılı endositoz olayı ile olur. İnsan retikülositlerinin herbirindeki reseptör sayısı yaklaşık 300.000'dir ve kemik iliğindeki gelişmekte olan hücrelerde daha da büyük sayıda reseptör bulunabilir. Hücre içine giren kompleks orada non-lizozomal asidik bir vezikül içine alınır ve demir kompleksten koparılır; geriye kalan apotransferrin-reseptör kompleksi membrana geri döner ve tekrar kullanılır **(recycling).** Transferrin uptake'i yapan hücrelerin sitoplazma membranında **reseptör dansitesi (sıklığı)** adaptif değişmeler gösterir. Demir eksikliği veya hemolitik anemide reseptör dansitesi artar, buna paralel olarak serumda transferrin reseptör fragmenti düzeyi yükselir ve bu olaydan tanıda yararlanılabilir. Demir, **eritroid hücreler içinde iki olaya maruz kalır :** (i) mitokondrilere transfer edilerek orada protoporfirine katılır ve sonuçta hem'e dönüştürülür ve (ii) ferritin ile birleştirilerek depo edilir. Bu son şekildeki demir muhtemelen hem sentezinde kullanılmaz.

Eritroid prekürsör hücrelerde, hücrenin demir gereksinimi arttığında sitoplazma membranı üzerindeki reseptörlerin sıklığı da artar; diğer hücrelerde reseptör sıklığı değişme göstermez ve onların demir uptake kapasitesi kısıtlıdır. Hemolitik anemilerde kemik iliğindeki eritroid hücrelere demirin giriş hızı bu sayede 5–10 kat artar; aplastik anemide ise bunun tersi olur.

İntravenöz yoldan radyoaktif demir (^{59}Fe) vermek suretiyle insanlarda yapılan incelemelerde, dışardan verilen demirin normal deneklerde plazmadaki yarılanma ömrünün yaklaşık 1.5 saat olduğu bulunmuştur. Demir eksikliği anemilerinde ve kemik iliğinin hiperplastik olduğu diğer anemi türlerinde bu süre ileri derecede kısalır. Aplastik anemilerde ise uzar. Bu durum da **plazmadaki demir dengesini etkileyen en önemli kayıp (drenaj) yerinin** kemik iliği olduğunu gösterir.

Depolanma: Yukarıda açıklandığı gibi dalak ve diğer bazı organların retikuloendotelyal sistemindeki makrofajlar içinde, karaciğer hücrelerinde (hepatositlerde) ve kemik iliğindeki prekürsör hücrelerde demir **ferritin** şeklinde ve ondan türeyen **hemosiderin** şeklinde depolanır.

Ferritin, bütün memeli hücrelerinde bulunmuş ve demir depolanması ile ilgili olan hücrelerde daha fazla olduğu saptanmıştır.

Depolanmayı sağlayan **demire-bağlanmamış ferritin (apoferritin) makromolekülü ;** içindeki boşluğu (santral kaviteyi) çevreleyen **24 alt-birimden oluşan küresel bir protein**dir. Her bir apoferritin molekülünün, santral kavitesi 4.500 demir atomu depolayabilir. Bu nedenle yüksek kapasiteli bir bağlanma yeri teşkil eder; diğer bir önemli özelliği de demiri oldukça çabuk bağlayıp, çabuk salıvermesidir. Hücrelerin içinde ve plazmada ferritin, kısmen apoferritin (demirsiz) durumdadır. Plazmadaki ferritin, reaktif protein özelliği gösterir. Ferritin'in plazmada demirin taşınmasındaki katkısı, transferrin'inkinin yanında çok düşük kalır. Plazmadaki transferrin'i düzeyi, vücuttaki demir depolarının durumuna paralel değişme gösterir; bu nedenle demir eksikliği anemilerinde düzeyi çok düşer, aşırı demir yüklenmesi halinde ise artar. Eritroid hücrelerin içindeki ferritin agregatları, kemik iliği yaymaları Prusya mavisi ile boyandığı zaman, " siderotik granüller" halinde ışık mikroskobunda görülebilir. Demir eksikliği anemisinde eritroblastların bu granülleri kaybolur.

Depolanmış toplam demir miktarı (demir rezervi), erkeklerde 13 mg/kg (yaklaşık 1 g) ve kadınlarda 4 mg/kg'dır. Bu duruma göre depo demiri (ferritin+hemosiderin şeklindeki demir) vücuttaki toplam demirin, erkeklerde % 20–25'ini ve kadınlarda % 10–15'ini oluşturur; demirin kalan kısmı hemoglobin ve myoglobin içinde, hemli enzimlerde ve transferrin şeklinde plazmada bulunur.

Eritrosit üretiminin, yıkımına göre daha fazla olduğu durumlarda **depo demir mobilize edilir ve ferro demir halinde plazmaya geçer;** ancak ferritin şeklinde dokuda tutulan demirin mobilizasyonu, plazmada transferrin ile kompleks yapmış demirinkinden daha yavaştır. Vücuda dışardan aşırı miktarda demir girdiği takdirde bunun bir kısmı karaciğerde **hemosiderin halinde** toplanır. Hemosiderin, demir/protein oranı yüksek olan ve suda çözünmeyen demir agregatından oluşur; ferritinden türer. Ancak ferritin'in hemosiderine dönüşmesi ile ilgili kimyasal reaksiyonlar halen aydınlatılmamıştır. İnsandan, yinelenerek kan alınırsa dokulardaki hemosiderin depoları mobilize edilir. Ancak, demirin hemosiderinden ayrılması, ferritinden ayrılmasına göre daha zordur.

İtrah: Vücuda günlük demir girişi, günlük kayba göre düzenlenir. Normal durumda günde 1–1.5 mg dolayında demir kaybı olur. Demir plazmada **transferrin'e çok sıkı bir şekilde bağlandığı için,** normal durumlarda böbreklerden, karaciğerden veya ter bezlerinden çok az miktarda itrah edilir. Ancak **proteinüri**ye neden olan böbrek hastalıklarında, idrarda protein ile birlikte demir de itrah edilir ve bu, demir eksikliği anemisine yol açacak miktarda olabilir.

Demirin vücuttan kaybı esas olarak; **demir (ferritin) içeren hücrelerin dökülmesi** sonucu olur. Alışıldık anlamda bir itrah, yukarıda belirtildiği gibi, pek sözkonusu değildir. Şöyle ki barsaktaki epitel hücrelerinin ömrü 3–5 gün kadardır yani her gün bu hücrelerin 1/5–1/3'ü lumene dökülür; onlarla birlikte vücutta demir kaybı olur. Üriner kanaldaki hücre dökülmesi ve cildin üst tabakasının dökülmesi de demir "itrahı"na katkıda bulunur.

Kadınlarda **her bir menstrüasyon esnasında yaklaşık** 35–75 ml kadar kan kaybı olur; bunun demir olarak eşdeğeri, 17–37 mg kadardır. Bu miktar bir ayın günlerine yayılırsa kadınlarda günde yaklaşık 0.5–1 mg'lık bir **gereksinim fazlalığı** bulunduğu sonucuna varılır.

Günlük Gereksinim

Günlük demir gereksinimi, normal kişilerde **diyete, yaşa, seks ve diğer bazı faktörlere** bağlı olarak değişkenlik gösterir.

TABLO 93.1

Tavsiye edilen günlük demir rasyonları (mg elementel demir olarak)[1]

Yaş ve durum	Miktar (mg)	Yaş ve durum	Miktar (mg)
Bebekler		**Kadınlar**	
0-6 ay	6	11-50 yaş	15
7-12 ay	10	51 ve yukarısı	10
Çocuklar		**Gebeler**	30
1-10 yaş	10	**Emzirenler**	19
Erkekler			
11-18 yaş	12		
19 ve yukarısı	10		

1. Food ve Nutrition Board, 1989'dan alınmıştır (referans için Tablo 94.2'nin başlığına bakınız).

Erişkin erkekler ve postmenopoz dönemindeki kadınlar demir gereksinimi en düşük olan grubu oluştururlar. Menstrüasyon nedeniyle üretken çağdaki kadınlarda gereksinim daha fazladır. Gebelik durumu, o sırada menstrüasyonla demir kaybı olmamasına rağmen, gelişen fötusun çektiği demir nedeniyle gereksinimi önemli ölçüde artırır. Laktasyon sırasında da menstrüasyon kesilmiş olduğundan bu yoldan demir kaybı olmaz; bu durum sütten olan kaybı kısmen telafi eder ve gereksinim gebelik sırasında olduğu kadar fazla artmaz. Süt içinde kaybolan demir miktarı günde ortalama 0.5 mg kadardır. Bebeklerde çabuk büyüme nedeniyle, vücudun cüsesine ve kan hacmine göre demir gereksinimi nisbi olarak epey fazladır. Çocuklarda gereksinim, erişkin erkeklerdekine aşağı yukarı eşittir.

Karbonhidrattan zengin diyet, az demir içermesi ve absorpsiyon oranını düşürmesi nedeniyle, ilave demir alınmasını gerektirir. Bu nedenle bazı batı ülkelerinde una kg başına 29-36 mg demir katmak suretiyle **demirden zenginleştirilmiş un** kullanılır. Süt ve süt ürünleri ile beslenenlerin de günlük demir alımı düşük kalır; bebeklere, hem hızlı büyümeleri nedeniyle ve hem de günlük diyet içinde sütün ağırlığı nedeniyle ilave demir verilmesine gerek vardır. Proteinden zengin diyet, özellikle etten zenginse, etin gerek nisbeten fazla demiri içermesi ve gerekse, daha önce belirtildiği gibi demiri, biyoyararlanımı yaklaşık beş kez daha yüksek olan hem-demiri şeklinde içermesi nedeniyle yeterli demir alınmasını sağlar.

Demir gereksinimi, diyetin nitel ve nicel durumu nedeniyle ülkeler arasında değişiklik gösterir. A.B.D. ve İngiltere'de ilgili resmi kurulların tavsiye ettiği günlük demir rasyonları bu konuda genel bir bilgi vermek için basitleştirilmiş olarak Kitabın 5. Baskı 3. Cilt s. 3008'de gösterilmiştir. Besinlerin demirle aşırı derecede zenginleştirilmesinin erkeklerde hemokromatozise yol açabildiği İsveç'te saptanmıştır.

Demir Preparatları

Demir eksikliği anemilerinin tedavisinde kullanılan demir preparatları genellikle ağız yolundan kullanılırlar; draje, tablet, eliksir veya şurup halinde bulunurlar. Parenteral kullanılmaya özgü demir bileşikleri de yapılmıştır.

Demir bileşiklerinin değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında bileşiğin kitlesinin eşdeğeri olan **elementel demir miktarı**ndan yararlanılır.

Ağız yolundan ilaç olarak kullanılan demir bileşiklerinin belli başlıları ve demir içerikleri Tablo 98.2'de gösterilmişir. Bu bileşiklerde demir, **genellikle ferro demir halindedir.** Suda fazla çözünen ferrik amonyum sitrat ve ferri hidroksid polimaloz hariç diğer ferrik demir tuzları ağızdan **anemi tedavisinde kullanılmazlar.** Çünkü suda çözünürlükleri ve absorpsiyon dereceleri daha düşüktür; genellikle kuvvetli astrenjan ve tahriş edici etkileri vardır.

Demir tuzları ağızdan günde 3 kez ve tercihen **yemeklerden sonra** verilirler. Daha sık verilmeleri halinde mukoza bloku nedeniyle biyoyararlanımları azalır. Aç karna verilmeleri, biyoyararlanımlarını artırır; fakat bu durumda mide-barsak kanalı üzerindeki tahriş edici etkileri de artar. Çay demir tuzlarının absorpsiyonunu azaltır; çay içindeki tanin'in demirle kompleks yapmasına bağlı olduğu sanılan bu durum nedeniyle demir preparatları çayla birlikte alınmamalıdırlar. C vitamini demir absorpsiyonunu artırır; bu nedenle bazı demir müstahzarlarına katılmıştır. Günlük doz elementel demir üzerinden erişkinlerde ortalama 200 mg'dır; çocuklarda 6 mg/kg'dır.

Demir sülfat heptahidrat ($FeSO_4.7H_2O$) En ucuz demir tuzudur. Suda çözünür; absorpsiyonunun elementel demir hesabıyla diğerlerine oranla fazla olması bu özelliğine bağlıdır. Lezzeti hoş değildir. Hava ile temasta çabuk oksidlenir, bu nedenle müstahzarına antioksidan madde katılır.

Kuru demir sülfat: Kristal suyu içermeyen ve demir yüzdesi heptahidrat şekline göre %50 daha fazla olan ferro sülfattır.

Diğer demir bileşikleri: Diğer demir bileşiklerinin demir sülfata göre bir üstünlükleri yoktur. Fumarat ve glukonat tuzlarının demir sülfata göre mide-barsak kanalını daha az tahriş ettiği iddia edilmişse de çeşitli bileşikler eşit elementel demir içeren miktarlarda alındıklarında bu fark belirgin sayılmaz.

İndirgenmiş demir: Toz edilmiş metalik demirdir. Mide-barsak kanalında kısmen, suda çözünür bileşiklere dönüşerek absorbe edilir. Absorpsiyon derecesi partikül büyüklüğü ile ters orantılıdır. Diğer demir preparatlarına göre tek üstünlüğü toksisitesinin düşük olması ve aşırı dozda alanlarda akut zehirlenme yapma olasılığının bulunmamasıdır. Günde 3 kez 0.5 g verilir.

Parenteral demir preparatları: Demir eksikliğinde oral preparatların aksine rutin olarak kullanılmazlar. Seyrek olarak, kullanılmaları gerekir. Kan tablosunda yaptıkları düzelme, ağız yolundan yeterli dozda demir verildiğinde olana göre belirgin derecede daha **çabuk değildir.**

Aşağıdaki **özel durumları olan olgularda kullanılırlar :** (i) Ağızdan demir alması **sakıncalı veya yararsız olan hastalar:** Mide-barsak rezeksiyonu yapılmış olması, kronik gastrit veya enterit ya da sindirim sisiteminde kanama yapan ülser halleri ve malabsorpsiyon gibi durumlarda ağızdan demirli ilaç alınması, absorpsiyon azlığı nedeniyle yararsızdır veya lokal tahriş edici etkisi sonucu iltihap ve ülseri kötüleştirmesi nedeniyle sakıncalıdır. (ii) Günlük **demir kaybı,** barsaktan absorbe edilen demirle karşılanamayacak kadar fazla olan kronik kanamalı hastalar. (iii) Ağız yolundan **düzenli bir şekilde ve yeterli süre demir alacağına güvenilmeyen** hastalar (uyuniç sorunu yaratan hastalar). (iv) **Gebelik sırasında** geç olarak farkedilen ağır demir eksikliği anemisi. (v) **Antasid ilaçlar ve tetrasiklinler** gibi mide-barsak kanalında demirle etkileşerek onun absorpsiyonunu azaltan ilaçlarla uzun süre tedavi edilmesi gereken hastalığı bulunan anemili olgular.

TABLO 93.2

Oral kullanılan demir bileşikleri, yüzde olarak elementel demir içerikleri ve mutad günlük dozları (absorpsiyon oranı, demir deposu deplete durumda olan bireylerdeki yaklaşık değeri gösterir).

Bileşik	Demir yüzdesi	Absorpsiyon oranı	Günlük doz
Demir (ferro) sülfat (heptahidrat)	20	% 20	0.3 g günde 3 kez
Kurutulmuş demir sülfat	30	% 30	0.2 g günde 3 kez
Demir fumarat	33	% 33	0.2 g günde 3 kez
Demir glukonat	12	% 11.5-39	0.6 g günde 3 kez
Demir askorbat	12	?	0.55 g günde 3 kez
Demir (ferri) hidroksid polimaltoz	33	?	0.305 g günde 3 kez
Ferrik amonyum sitrat	12	?	1 g günde 3 kez

İnjeksiyonluk solüsyonlarda demir **iyonize-olmamış**tır; organik maddelerle **kompleks yapmış durumda**dır. İyonize demir, astrenjan (protein çöktürücü) etkisi nedeniyle, daha az tahriş edici olan ferro tuzu şeklinde bile,doku içine veya damara injekte edilmez.

Aynı zamanda hem parenteral ve hem de oral demir preparatı kullanılmaz. Böyle bir uygulama gereksiz olduğu gibi, oral demir plazmanın demir bağlama kapasitesini doyurarak, parenteral yoldan verilenin toksisitesini artırır. Hasta ağız yolundan demir verilmesi suretiyle tedavi edilmekte ise parenteral demir uygulanmasına başlamadan en az iki gün önce **ağızdan ilaç verilmesi kesilir.**

Parenteral kullanılan iki demir preparatından biri olan **demir-dekstran kompleksi** (Ferrum Hausman Ampul), ferrik hidroksidin kısmen hidrolize edilmiş dekstranla birleştirilmesi suretiyle elde edilen **kolloidal solüsyon** halinde bulunur. Mililitresinde 100 mg elementel demir eşdeğeri kompleks içeren 2 ml'lik ampuller halinde hazırlanmıştır. Prezervatif olarak fenol içeren şekli sadece i.v. verilir. Fenol içermeyen şekli derin olarak kas içine de 2-5 ml dozunda injekte edilebilir; injeksiyon yerinden absorpsiyonu oldukça yavaştır.

İntravenöz injeksiyon yavaş olarak veya infüzyon şeklinde yapılır. Bazen hastanın total gereksinmesi olarak hesaplanan miktar tek kezde i.v. infüzyonla verilebilir.

Anafilaktik reaksiyon olasılığı nedeniyle, tedaviye başlamadan önce hastanın dayanıklılık derecesi ufak dozda ilaç injekte edilerek denenmelidir.

Diğer bir parenteral demir bileşiği **demir-sorbitol kompleksi** (Jectofer)'dir. Mililitresinde 100 mg elementel demir eşdeğeri kompleks içeren solüsyon halinde hazırlanmıştır. Sadece intramüsküler yoldan ve derin şekilde uygulanır. Demir-dekstran kompleksinden daha hızlı bir şekilde absorbe edilir. Plazmada serbest demire dönüşmesi hızlı olduğu için ona göre daha toksiktir. İntravenöz yoldan verilmez.

Kullanılışı

Demir bileşikleri demir eksikliğine bağlı anemilerin spesifik ilacıdır. Diğer nedenlere bağlı mikrositik hipokrom anemilerde yararlı değildirler. Demir eksikliğine yol açtığı bilinen durumlarda aneminin önlenmesi için de kullanılırlar.

Oral yoldan yapılan rutin tedavide, verilen dozun ağır anemili hastalarda başlangıçta % 25-30'unun absorbe edileceği kabul edilir ve hastaya günde 25 mg demir absorbe etmesine olanak verecek dozda ilaç verilir. Ancak uygulamada müstahzarların tavsiye edilen günlük dozları gereksiz derecede yüksek tutulmaktadır. Tedavi ilerledikçe demir depolarının dolması ve mukozal blokun artmasıyla günlük absorbe edilen demir miktarı giderek azalır; ayrıca hafif anemili olgularda absorbe edilen demir miktarı başlangıçta bile, yukarıda ağır anemililer için belirtilen miktardan düşüktür. Eğer hemoglobin düzeyinin, 3 g/dl'den daha fazla bir boyutta azalmasına neden olacak derecede orta veya ağır bir anemi varsa, mutad terapötik dozda verilen demir, hemoglobin düzeyini başlangıçta, aşağıda belirtilen latent süreden sonra günde 0.2 g/dl miktarında artırır.

Hastanın tedaviye yanıtının değerlendirilebilmesi için en az 3-4 hafta ilaç verilmelidir; eğer bu süre içinde tedaviye bağlı olarak kan hemoglobin içeriği 2 g/dl'lik veya daha fazla bir artma gösterdiyse hastanın yeterli cevap verdiği kabul edilir. Aksi takdirde hastanın uyuncunun yetersiz olduğu veya teşhisin hatalı olduğu düşünülmelidir. Terapötik dozda ilaç verilmesine, hemoglobin düzeyi normal sınıra çıkana kadar devam edilir. Hemoglobin düzeyindeki ve hematokritteki **artma, tedavinin ilk haftasının sonuna doğru, yani gecikme ile başlar.** Bununla birlikte hafif bir **retikülositoz** gelişir. Tedaviye başlamadan önce kanda varolan mikrositik hipokrom alyuvarlar nedeniyle, alyuvarların görünümündeki değişme daha geç belirginleşir.

Hemoglobin konsantrasyonu normale döndükten sonra, demir depolarının dolması için tedaviye yarı dozda demir verilerek en az iki ay daha devam edilir. Depoların dolması yavaş olduğu için toplam tedavi süresi ağız yolundan ilaç verildiğinde **ortalama altı ay** kadardır.

Sekonder olarak demir eksikliğine yol açan durumlarda primer neden düzeltilemiyorsa demir küründen sonra ilacın kesilmesi, yeniden aneminin ortaya çıkmasına neden olur. Böyle durumlarda ağızdan ufak dozda demir verilmesine, primer neden ortadan kalkmadığı sürece devam edilir.

Gebelik ve malabsorpsiyon sendromu gibi durumlarda aneminin altında yatan neden demir eksikliği ile birlikte folik asid eksikliği olabilir. Demir tedavisi ile eritrosit yapımının hızlandırılması folik asid yetmezliğini gizli halden belirgin hale getirebilir. Onun için sözkonusu durumlarda demir ile birlikte folik asid de verilmesi tavsiye edilir.

Parenteral tedavide dozlamın saptanması: Parenteral tedavi gereken durumlarda önce, bir dl (100 ml) kanda eksik olan hemoglobin miktarına (**hemoglobin açığına**) göre kür boyunca verilecek **toplam demir dozu** hesap edilir. Bu hesaplama için özel empirik formüllerden yararlanılır. **Basit bir formül** aşağıda gösterilmiştir.

İnjekte edilecek total doz (mg demir) = (15– Hastanın Hb'si, g/dl) x vücut ağırlığı, kg x 3

Bu formülde "15– hastanın Hb'si" değeri hastanın hemoglobin (Hb) açığını gösterir. Toplam doz bir tek i.v. infüzyonla verilebilir ve böylece tedavi bitirilebilir. Bu yapılmadığı takdirde toplam doz, günlere bölünerek günde bir kez i.m. olarak ve i.v. infüzyonla verilir. Günlük mutad parenteral doz erişkinlerde 100-250 mg kadardır; bebek ve çocuklarda 5-6 mg/kg'dır.

Parenteral demir tedavisinde toplam dozun önceden hesaplanması, gereğinden fazla demir verilerek hemosideroz oluşturma tehlikesini önlemek bakımından önemlidir. Ağız yolundan yapılan tedavide vücuda demir girişi mukozal blok tarafından kontrol edildiği için toplam dozun önceden hesaplanmasına kesin bir gerek yoktur.

Yan Tesirleri

Ağız yolundan demir tedavisi uygulandığında en sık görülen yan tesirler bulantı, epigastrik ağrı ve özellikle diyaredir. Bu gastrointestinal yan tesirler olguların % 5-10'unda ortaya çıkarlar. Dozun azaltılması ve ilacın yemeklerden sonra alınması ile önlenebilirler. Feçeste kalan demir, kalın barsakta demir sülfür haline geçerek **feçesi siyaha boyar.** Bu durum, yanlış olarak sindirim kanalında kanama olduğu izlenimini verebilir; ayrıca feçeste gizli kan arama testlerini bozar.

Parenteral yoldan demir uygulandığında olguların yaklaşık % 0.5'inde akut anafilaksi belirtileri ortaya çıkar. Ayrıca ensefalopati belirtileri görülebilir. Bu nedenlerle parenteral uygulamadan mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir. Demir komplekslerinin intramüsküler injeksiyonu lokal ağrı ve iltihabi reaksiyona neden olabilir. İnjeksiyon derin yapılmazsa, kastan, ciltaltına sızan demir orada koyu renkli kalıcı leke yapabilir.

Akut demir zehirlenmesi: Genellikle draje veya şurup gibi çekici demir preparatlarının çocuklar tarafından aşırı miktarda alınması sonucu olur. Ciddi bir zehirlenme şekildir. İlacın alışından sonra bir saat içinde kusma, şiddetli karın ağrısı, kanlı ishal, metabolik asidoz, dehidratasyon ve kardiyovasküler kollaps gelişir, 4-5 saat içinde koma ve ölüm olabilir. Fakat olguların çoğunda, sayılan belirtiler kısa zamanda düzelirler. Bazen düzelme dönemi geçici olur ve 8-16 saat devam eder. Hasta bunun ardından karaciğer yetmezliği, kardiyovasküler kollaps ve konvülsiyonlar ile kendini gösteren zehirlenmenin üçüncü dönemine girer ve bunun sonucu ölebilir.

Şiddetli tahriş barsak mukozasında nekroz ve ülsere neden olduğundan akut zehirlenmeyi atlatan olgularda zamanla nedbeleşmeye bağlı barsak tıkanıklığı ortaya çıkabilir.

Demir mide-barsak mukozasına ilave olarak karaciğer ve beyinde de organik lezyonlara neden olur.

Akut zehirlenmenin tedavisi: Demirin antidotu **deferoksamin (desferrioksamin)** adlı ilaçtır. Bu madde vücutta iyon halindeki demiri kuvvetli bir şekilde şelasyon yapmak suretiyle bağlar ve böbreklerden atılmasını sağlar. Ağız yolundan (lokal) ve parenteral (sistemik) olarak aynı zamanda uygulanır. Viyal içinde kuru toz halinde 500 mg desferrioksamin mezilat içeren Desferal adlı injeksiyonluk müstahzarı vardır. Mezilat türevi suda çok fazla çözünür.

İki gram deferoksamin'i 1 litre suda çözerek hazırlanan solüsyonla **mide yıkanır.** Mide sondası çıkarılmadan önce, 10 g ilacın 50 ml sudaki solüsyonu midede bırakılmak suretiyle deferoksamin lokal uygulanır. Bu şekilde verilen ilaç absorbe edilmeden kalır ve mide-barsak kanalındaki demiri bağlar ve onun kana geçmeden feçesle dışarı atılmasını sağlar. **Demirin absorpsiyonunu önlemenin ucuz bir yöntemi,** sodyum bikarbonat veya fosfat solüsyonu ile mide yıkanarak mide-barsak kanalındaki demirin çöktürülmesidir. Bu uygulamaya ilave olarak **15–40 mg/kg (erişkinlerde 1–2 g) dozunda i.v. infüzyonla veya i.m. yoldan parenteral deferoksamin uygulanır.** Bu doz gerekirse 12 saat sonra tekrar edilir. Deferoksamin, sistemik olarak verildiğinde hipotansiyon, ürtiker, kaşıntı ve ciltte yaygın eritem gibi akut alerjik, bazen de anafilaktik belirtiler oluşturabilir. Ayrıca, karın ağrısı, diyare, ateş, dizüri, bacak krampı ve taşikardi yapabilir. İnsanda **teratojenik** etkisi vardır; gebelerde veya gebelik olasılığı bulunan kadınlarda kullanılması kontrindikedir.

Elde deferoksamin yoksa, **kalsiyum disodyum EDTA** 12 saat ara ile 25-35 mg/kg (erişkinlerde 1 g) dozunda i.v. infüzyonla verilir. İnfüzyon yapmak için bu ilacın injeksiyonluk solüsyonu 250-500 ml izotonik glukoz veya sodyum klorür solüsyonu içinde dilüe edilir ve en az bir saat sürecek şekilde yavaş uygulanır. Buna ilave olarak, demiri mide ve barsakta çöktürmek için mide yıkama sondası içinden **% 1'lik sodyum bikarbonat solüsyonu,** yumurta akı veya süt verilir.

Kronik demir zehirlenmesi (kronik demir yüklenmesi): Hemosideroz diye de adlandırılır. Ciltte bronz renginde diskolorasyon yapacak derece ise **hemokromatozis** adını alır.

Vücuda kronik olarak aşırı miktarda demir girmesi ve dokularda depolanmasına bağlı bir sendromdur. Bu durumda demir, hemosiderin pigmenti halinde karaciğer ve diğer bazı organların parenkima hücrelerinde ve retikuloendotelyal hücrelerinde toplanır.

Demir eksikliği bulunmayan anemilerin demir ile tedavisi, demir eksikliği anemilerinde ise aşırı dozda ve gereğinden uzun süren tedavi, talasemili ve diğer tür hemolitik anemili veya aplastik anemili hastalarda fazla sayıda kan transfüzyonu yapılması ve genetik bozukluğa bağlı olarak barsakta blok mekanizmasının bulunmaması gibi çeşitil durumlarda ortaya çıkar. Parenteral demir preparatları ile aşırı dozda tedaviden sonra da meydana gelebilir.

Tedavisi için günde bir 0.5-1g i.m. injeksiyon şeklinde **deferoksamin** uygulanır. Hastadan aralıklı olarak **500 ml kan alınır.** Bu miktar kan alınması vücuttan yaklaşık 250 mg demir kaybolması demektir. Uzun süren deferoksamin tedavisi sonucu seyrek olarak nörotoksisite belirtileri ve gözde katarakt geliştiği bildirilmiştir.

Kronik zehirlenmesinde kullanılmak üzere geliştirilen ve ağızdan alınabilmesi nedeniyle deferoksamine üstünlük gösteren **deferipron** halen deneme dönemindedir.

Vücutta depo demirin artmasının **erkeklerde bazı kanserlerin** (kolon, akciğer, mesane ve özofagus gibi) **riskini artırdığı** epidemiyolojik incelemelerde bulunmuştur; kadınlarda da böyle bir ilişki bulunabilir. Sözkonusu durumun bir nedenin, demirin karsinojenik oksijen radikallerinin oluşmasını katalize etmesi olduğu ileri sürülmüştür. Diğer bir neden, fazla demirin kanser hücrelerinin bölünüp gelişmesini teşvik etmesi olabilir. Bu son nedene benzer bir nedenle, demir fazlalığının infeksiyon gelişmesi şansını da artırdığı ileri sürülmüştür.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

A. ORAL MÜSTAHZARLARI

1. **Demir (ferro) sülfat ve demir glisin sülfat müstahzarları:**
   - Ferro Sanol Draje (Adeka): 40 mg elementel demir eşdeğeri (225 mg) d.g.s. içeren draje. 50 Draje/kutu.
   - Ferro-Sanol Damla (Adeka): Ml'de 30 mg elementel demir eşdeğeri (170 mg) d.g. s. içeren oral solüsyon. 30 ml/şişe.
   - Ferro Sanol-B şurup (Adeka): Bir ölçekte 20 mg elementel demir eşdeğeri (112.5 mg) d.g.s. ve B vitaminleri içeren şurup. 150 ml/şişe.
   - Ferro Sanol Duodenal Kapsül (Adeka): 100 mg elementel demir eşdeğeri d.g.s. içeren kapsül. 20 Kapsül/kutu.
   - Ferro-Vital (Eczacıbaşı) : 65 mg d.s. içeren tablet. 100 Tablet/kutu.
2. **Demir (ferro) fumarat müstahzarları:**
   - Fersamal (GlaxoSmithKline) : 65 mg elementel demir eşdeğeri (200 mg) d.f. içeren tablet. 100 Tablet/kutu.
   - Vi-fer (Deva): 175 mg d.f., 20 mg folik asid, 30μg B_{12} vitamini ve diğer bazı B vitaminlerini içeren kapsül. 30 Kapsül/kutu.
3. **Demir (ferro) glukonat müstahzarları:**
   - Ferro-Vital Daje (Eczacıbaşı) : 24 mg elementel demir eşdeğeri (200 mg) d.g. ve B1, B2, B6, B12, C vitaminleri, nikotinamid ve 0.3 mg folik asid içeren draje. 50 Draje/kutu.
4. **Ferrik amonyum sitrat müstahzarları:**
   - Ferro Aroma (Aroma): 5 ml'de 8 mg elementel demir eşdeğeri (150 mg) f.a.s. içeren şurup. 150 ml/şişe.
   - Samson (Şanlı) : 5 ml'de 13 mg elementel demir eşdeğeri (108 mg) f.a.s. içeren şurup. 150 ml/şişe.
   - Tonoferrin (İ.E.) : 15 ml'de 36 mg elementel demir eşdeğeri (300 mg) f.a.s. içeren şurup. 250 ml/şişe.

5. Demir (ferri) hidroksid polimaltoz kompleksi müstahzarları:

- Ferrum Hausmann Draje (A. İbrahim) : 40 mg elementel demir eşdeğeri d.h.p. içeren draje. 20 Draje/kutu.
- Ferrum Hausmann Fort Draje (A. İbrahim) : 100 mg elementel demir eşdeğeri d.h.p. ve 0.35 mg folik asid içeren draje. 20 Draje/kutu.
- Ferrum Hausmann Şurup (A. İbrahim): Bir ölçekte 50 mg elementel demir eşdeğeri d.h.p ve 2 mg piridoksin içeren şurup. 150 ml/şişe.
- Ferrum Haussmann Damla (A. İbrahim) : Ml'de 50 mg elementel demir eşdeğeri d.h.p. içeren konsantre oral solüsyon. 30 ml/şişe. Bu preparatın ayrıca tek dozluk oral viyal şekli de vardır.

B. İNJEKSİYONLUK MÜSTAHZARLAR

1. Demir-dekstran kompleksi müstahzarları:

- Ferrum Hausmann Ampul (A. İbrahim) : 100 mg (elementel demir eşdeğeri)/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu (i.m. injeksiyon için).

2. Demir-sorbitol kompleksi müstahzarları:

- Jectofer (Eczacıbaşı): 100 mg (elementel demir eşdeğeri)/2 ml'lik ampul. 10 Ampul/kutu.

C. DEMİR ANTİDOTU

1. Deferoksamin müstahzarları:

- Desferal Flakon (Novartis): 500 mg kuru toz halinde deferoksamin içeren viyal+5 ml çözücü ampulu. 10 Viyal+çözücü ampul/kutu.

94. Konu

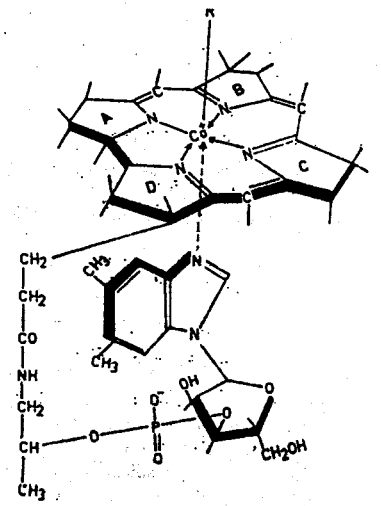
ANTİANEMİK İLAÇLAR II: MEGALOBLASTİK ANEMİLERE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR VE ERİTROPOİETİN

B_{12} Vitamin (Kobolaminler) • Giriş • Fizyolojik Önemi • Farmakokinetik Özellikleri • Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları • Preparatları • Kullanılışı • 2. Folik Asid • Fizyolojik Önemi • Farmakokinetik Özellikleri • Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları • Kullanılışı • Kalsiyum Folinat • Etkileşme • 3. Eritropoietin (Epoetin) • Diğer Hematopoietik Faktörler • Müstahzar Örnekleri •

1. B_{12}-VİTAMİNİ (KOBALAMİNLER)

Molekül ağırlıkları 1400 dalton dolayında olan çeşitli türevler halinde bulunan, karmaşık yapıya sahip kırmızı renkli bir vitamindir. Çok ufak miktarları ile etki yapması yönünden, en güçlü etkinlik gösteren vitamin olarak kabul edilir.

Molekülü üç bölümden oluşur : (i) Bir kobalt atomu ile onu saran indirgenmiş ve sübstitüe edilmiş dört pirol halkasından oluşan çekirdek kısmı. **Korrin** adı verilen bu kısım kimyaca ve mikroorganizmalar içindeki biyosentez biçimi bakımından porfirinlere benzer. Pirol halkaları planar niteliktedirler yani aynı düzlem üzerindedirler. Bütün B_{12} vitaminlerinde ve koenzimlerinde kobalt tek değerli iyonize kobalt (Co^+) şeklindedir. (ii) Düzlemin altında kalan hem kobalt atomuna ve hem de, fosfatlı bir zincir aracılığı ile pirol halkalarından birine bağlı olan **nukleotid grubu:** Bu grup tipik bir nukleotid değildir ve riboza bağlanmış bazik bir madde olarak **5,6-dimetilbenzimidazol** içerir. (iii) Düzlemin üstünde bulunan ve koordinasyon tipi bağlarla **kobalt atomuna bağlı olan ufak bir grup:** Vitamin etkisi için bu gurubun mutlaka bulunması gerekmez. Bundan yoksun olan ve sadece diğer iki cüsseli gruptan oluşan bileşiğe kobalamin adı verilir; bu sözcük giderek artan bir şekilde B_{12} vitamini ile eşanlamlı olarak kullanılmaktadır. Kobalamine sözkonusu üçüncü grubun bağlanması, daha etkin olan esas B_{12} vitamini türevlerinin (vitamerlerin) oluşmasını sağlar.



Şekil 94.1. B_{12} vitaminlerinin kimyasal yapısı.

Başlıca **4 kobalamin türevi** ayırt edilir ve bunlar kobalamine bağlanan ufak (üçüncü) grubun adıyla belirlenir: **syanokobalamin, hidroksokobalamin, deoksiadenozil-kobalamin** ve **metilkobalamin.** İlk ikisi stabil bileşiklerdir ve **ilaç olarak** kullanılabilirler; deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin, B_{12} vitamininin dokularda bulunan **aktif koenzim şekilleri**dir. Hidroksokobalamin vücutta da fazla stabildir. Eliminasyonu syanokobalamine göre daha yavaştır, ancak transkobalamin ile vücutta yaptığı komplekse karşı antikor oluştuğundan ve bunun sonucu etkisine tolerans meydana geldiğinden, ilaç olarak pek tavsiye edilmez. Bu nedenle ilaç olarak daha çok, **syanokobalamin kullanılır.**

B_{12} vitamini diğer vitaminlerin aksine bitkiler içinde sentez edilemez. İlaç olarak kullanılan B_{12} vitamini **Streptomyces griseus** kültürlerinden izolasyonla elde edilerek hazırlanır. Bu mikroorganizmadan streptomisinin üretimi için de yararlanılır. İlk zamanlar B_{12} vitamini elde etmek için kasaplık hayvanların karaciğeri kullanılmıştır.

B_{12} vitaminleri nötr ve asid ortamda ısıya dayanıklıdırlar; besinin ısıtılması sonucu fazla kaybolmazlar. pH'si 9 olan veya daha kalevi olan ortamda ısıtılırlarsa çabuk parçalanırlar.

Besinsel kaynakları: Diyet içinde alınan B_{12} vitamininin kaynağı esas olarak hayvansal besinlerdir. En fazla, sığır karaciğer ve böbreğinde bulunur (40-50 µg/100 g). Et, yumurta ve süt ile peynir ve yoğurt gibi sütten yapılan yiyecekler, daha az oranda olmak üzere, B_{12} vitamini içerirler. Kasaplık etlerin ve iç organların içindeki vitamin kaynağı, hayvanların midelerinin geviş getirmeyle ilgili olan rumen bölümündeki mikroorganizmalar tarafından yapılan ve barsaktan absorbe edilen vitamindir. İnsanda kalın barsaktaki barsak florasının mik-

roorganizmaları günde yaklaşık olarak 3-6 μg B_{12} vitamini üretirler. Günlük gereksinimi karşılamaya yetebilecek olan bu miktar vitaminden, absorbe edilememesi nedeniyle yararlanılamaz. Su içinde bulunan bazı saprofit bakteriler az miktarda vitamin sentez edebilirler. Bu nedenle, su B_{12} vitamini bakımından minör bir kaynak sayılabilir.

Bitkisel besinlerde, baklagil türleri hariç, normal olarak B_{12} vitamini bulunmaz, baklagil türü, bitkiler ise köklerinde simbiyotik bir şekilde yaşayan toprak bakterilerinin yaptığı B_{12} vitaminini asimile ederler. Sadece bitkisel kaynaklı yiyeceklerle beslenenler B_{12} vitaminini bu tür bitkisel besinlerden (fasulye ve benzerleri gibi) ve sudan sağlayabilirler. Ancak, bitkisel kaynaklı besinler (özellikle hububat türleri) mikroorganizmalar tarafından veya böcekler ve onların feçesi ile kontamine edilmişlerse B_{12} vitamini içerebilirler.

Anne sütü bu vitamini genellikle plazmadakinden daha yüksek bir konsantrasyonda içerir. Vitaminin ufak miktarları ile etkili olabilmesi nedeniyle bu kaynaktan alınan vitamin bebekler için genellikle yeterlidir.

Fizyolojik Önemi

B_{12} vitamininin en önemli temel fonksiyonu, folik asid ile birlikte hücre bölünmesi veya çoğalması için gerekli DNA sentezini desteklemesidir. Bu vitaminlerin eksikliğine en fazla duyarlı olan sistem, hücre çoğalma (turnover) hızının en yüksek olduğu hematopoietik sistemdir. Hematopoietik sistemin bölümleri içinde adıgeçen vitaminlere en duyarlı olanı **eritropoietik bölüm**dür. B_{12} vitamini kemik iliğinde eritrosit yapımı ile görevli **normoblast hücrelerin normal şekilde gelişmesi ve bölünmesi** için gereklidir. Bu hematopoietik etkisi, **dolaylı bir mekanizma** ile oluşur; B_{12} vitamini, DNA sentezi için normoblastlara gerekli olan **folik asidin ütilizasyonu**nu sağlar. Aynı mekanizma aracılığı ile B_{12} vitamini, kemik iliğinde lökosit ve trombositlerin prekürsörü olan ana hücrelerin gelişmesinde de rol oynar. Ayrıca, barsağın epitel hücreleri gibi, hızlı çoğalmaları ve hızlı "turnover"ları nedeniyle kemik iliği hücrelerine benzeyen hücrelerin çoğalmaları ve yenilenmeleri için de gereklidir.

İkinci önemli etkisi, santral ve periferik sinir sistemindeki bazı nöronların normal yapı ve fonsiyonlarını sürdürmelerini sağlamasıdır.

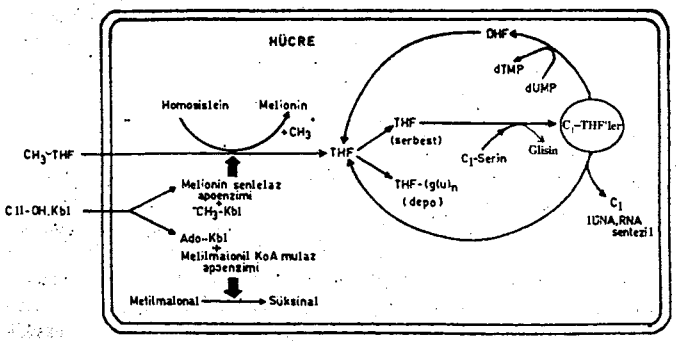
Hematolojik ve nörolojik etkilerin birbirinden bağımsız olduğuna genellikle inanılmaktadır. Bunu destekleyen başlıca olgular şunlardır: (i) Pernisyöz anemi ve B_{12} vitamini eksikliğine bağlı diğer megaloblastik anemi olgularında anemi ile birlikte her zaman nörolojik bozukluk bulunmaz. Nörolojik sendrom bazen belirgin hematolojik bozukluk olmadan da meydana gelebilir. (ii) İki tür bozukluğun birlikte bulunduğu olgularda bunların şiddeti arasında genellikle bir paralellik yoktur. (iii) Folik asid B_{12} vitamini eksikliğine bağlı anemilerde hematolojik bozukluğu düzelttiği halde nörolojik bozukluğu genellikle iyileştirmez, hatta bazen kötüleştirebilir.

Hücre içinde folik asid ütilizasyonunun sağlanması ve DNA sentezi : Folik asidin etkin şekli olan tetrahidrofolattan hücre içinde sentez edilen **THF türevleri,** DNA sentezi ve purin ve pirimidin bazlarının sentezi için gerekli **tek-karbon ekleme reaksiyonlarını** gerçekleştirirler. Bu türevlerin sentezi, B_{12} vitamininin aktif koenzim şekli olan metilkobalamin aracılığı ile yapılır. Metiltetrahidrofolat'ın **tek-karbon donörü** olan diğer türevlere, diğer adıyla **folat kofaktörlerine** (5,10-metilentetrahidrofolat ve benzerleri gibi) dönüşebilmesi için önce, metil grubunu kaybederek **tetrahidrofolat** haline getirilmesi gerekir. Bu olay **homosistein'in metionin'e dönüştürülmesi olayı**na kenetli olarak, ileride folik asid bölümünde gösterildiği şekilde olur.

Bu reaksiyona **metionin sentaz reaksiyonu** adı verilir. Folat kofaktörleri birbirlerine ve sonunda tetrahidrofolata belirli bir düzene göre **(folat kofaktörleri siklusu)** dönüşürler (Şekil 94.2). Bu siklus, DNA yapımı için gerekli olan timidilatın sentezi, DNA purin ve pirimidin bazlarının sentezi ve serinden glisin oluşumu reaksiyonlarına kenetlemiş bir şekilde sürdürülür.

B_{12} vitamini eksikliğinde, hücre içine dışardan alınan veya tetrahidrofolatın metilkobolamin tarafından metillenmesiyle hücre içinde oluşan **metiltetrahidrofolat,** yaşamsal önemi olan folat kofaktörlerine dönüştürülemez ve hücre içinde birikir. Bu olaya **"metilfolat tuzağı"** adı verilir. Bunun sonucu folat kofaktörleri siklusu ve ona kenetli DNA sentezine yönelik olaylar yavaşlar veya durur. Bu durum kemik iliğinde B_{12} vitamini eksikliğinin yol açtığı, **normoblastların megaloblastlara dönüşümü** olayının temelini teşkil eder. Eritrosit prekürsörü ana hücrelerde ("stem cells") çekirdeklerin bölünmesi yavaşlar, fakat sitoplazmanın olgunlaşma hızı bozulmamıştır. Sonuçta anormal yapılı büyük hücreler oluşur ve **normoblastların yerini alır (megaloblastik eritropoiez);** bu arada bazı hücreler ölür. Kemik iliğinden kana geçen hücreler de anormaldir. Böylece kanda makrositik ve poikilositik alyuvarlar ve hücre fragmentleri ortaya çıkar. Alyuvarlar büyük hacimli (110 femtolitrelik sınırın üstünde) ve genellikle hemoglobinden fakirdir. B_{12} vitamini eksikliği, çok fazlaysa kemik iliğinde granülosit ve trombosit üreten ana hücrelerin proliferasyonu da bozulur ve sonuçta sadece anemi değil, fakat pansitopeni meydana gelir.

Süksinilkoenzim A oluşumu: B_{12} vitamini içeren bir izomeraz enzimi (metilmalonil KoA mutaz), memeli hücrelerinde metilmalonil KoA'nın süksinilkoenzim A'ya dönüştürülmesini katalize eder. Bu enzimin koenzimi, metilkobalamin değil, deoksiadenozilkobalamin'dir. Metilmalonik asid bazı amino asidlerin (valin, treonin, izolösin vb. gibi) propionik asidle birleşmesi sonucu oluşur.



Şekil 99.2. Folik asid ve B_{12} vitamininin kanda ve diğer vücut sıvılarında en fazla bulunan şekli olan metilfolat (CH_3-THF)'nin ve hidroksokobalamin (OH-Kbl)'in hücreye girişinin ve hücre içindeki fonksiyonlarının şematik olarak gösterilişi. THF: tetrahidrofolat, CH_3-Kbl: metilkobalamin. TC II: transkobalamin II. THP-$(glu)_n$:THF'nin hücre içinde depolanan poliglutamat şekli. DHF: dihidrofolat. C_1: tek karbonlu radikaller. dUMP: dezoksiuridin monofosfat (uridilat), dTMF: dezoksitimidin monofosfat (timidilat).

B_{12} vitamini eksikliğinde metilmalonik asid vücutta birikir ve böbrekten itrahı artırdığından **metilmalonilüri** gelişir; ağır eksikliğe bağlı olarak birikme fazla olursa, ketoasidoz olur. B_{12} vitamini ile tedavi, metilmalonilüriyi ve ona eşlik eden bozuklukları düzeltir.

Metionin ve myelin sentezi: Yukarıda belirtildiği gibi, B_{12} vitamini içeren koenzimler homosistein'den metionin sentezi için gereklidirler. Buna bağlı olarak SSS'de ve periferik sinirlerde sinir liflerinin myelin kılıfının sentezi için B_{12} vitamini gerekir. Bu vitaminin eksikliğinde insanda esas olarak omuriliği ve serebral korteksi tutan ve **demyelinizasyon ve artmış nöron yıkımının** eşlik ettiği bir nörolojik bozukluk olan **subakut kombine dejenerasyon** gelişir. Bu durumun temelinde yatan neden, metionin ve onun türevi olan S-adenozilmetionin oluşumundaki azalma sonucu myelin'in ve nöron membranı fosfolipidlerinin transmetilasyonunun bozulmasıdır.

Santral sinir sisteminde B_{12} vitamini eksikliği sonucu gelişen bozukluklara bağlı semptom ve işaretlerin başlıcaları şunlardır: eller ve ayaklarda paresteziler, vibrasyon ve pozisyon duyumsamanın azalması ve buna bağlı hafif ataksi, derin-tendon reflekslerinin azalması. Bunlar esas olarak omuriliğin bozulmasına bağlıdırlar. Tedavi yapılmayıp vitamin eksikliği uzarsa, serebral kortekte dejenerasyonlar başlar. Buna bağlı olarak bellek kaybı ve konfüzyon olabilir; ayrıca halusinasyonlar, delüzyonlar ve diğer psikoz hallerinde B_{12} vitamini eksikliği düşünülmeli ve gerekirse plazma B_{12} vitamini düzeyi ölçülmelidir. Yukarıda belirtilen sinirsel bozukluklar, uzun süre tedavi yapılmadan kalırlarsa, beyin ve omurilikteki dejenerasyon irreversibl döneme geçebilir. Sözkonusu bozukluklar, anemi ile birlikte olabilecekleri gibi onsuz bir şekilde de ortaya çıkabilirler.

Anestezi indüksiyonu için kullanılan **azot protoksid** gazına devamlı olarak maruz kalan anestezist ve diş hekimlerinde seyrek de olsa; B_{12} vitamini eksikliğinde görülen kemik iliği, kan ve sinir sistemi bozukluklarının eşlik ettiği bir hastalık durumu gelişir. Bu madde, aynı durumu deney hayvanlarında da meydana getirebilir. Azot protoksid metilkobalamini inaktive eder. Metionin veya B_{12} vitamini verilmesi bu durumu düzeltir veya önler. Azot protoksid'in, B_{12} vitamini eksikliğinde olduğu gibi, metionin sentazı inhibe ettiği ve dokularda metionin ve S-adenozilmetionin düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir.

Farmakokinetik Özellikleri

B_{12} vitamini ince barsağın özellikle ileum kısmından absorbe edilir. Absorpsiyon özel bir aktif transport mekanizması ile olur; ağızdan yüksek miktarda vitamin alındığında, kısmen pasif difüzyon suretiyle de absorbe edilir.

Besinler içinde alınan az miktardaki vitaminin absorpsiyonundan birinci mekanizma sorumludur. B_{12} vitamininin bu şekildeki absorpsiyonu midenin fundus kısmında paryetal hücrelerden salgılanan **intrinsik faktör**ün **(İF)** varlığını gerektirmesi nedeniyle diğer maddelerin absorpsiyonundan farklıdır. İF ile birlikte, midenin asid salgısı da absorpsiyonu artırır. Pentagastrin injeksiyonu asid salgısı yanında İF salgılanmasını da stimüle eder.

İntrinsik faktör yokluğunda B_{12} vitamini aktif transportla absorbe edilemez. **Bu faktör,** dimer şeklinde olan 59 kilodalton molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Bir molekül faktör, iki vitamin molekülünü bağlar. Besin içindeki B_{12} vitamini proteinlere bağlı durumda olduğu için , önce vitamin moleküllerinin protein molekülünden ayrılması gerekir ve bu olay barsak lumenindeki pankreas enzimleri tarafından sağlanır. İntrinsik faktör, B12 vitamininin sindirilmeksizin reseptör aracılı endositoz olayı ile ince barsak epitel hücresi içine alınmasını sağlar. Pankreas bozukluklarında B_{12} vitamininin absorpsiyonu bozulur. Bu şekildeki absorpsiyon için **doygunluk sözkonusudur;** ağız yolundan verilen bir dozun ancak 1.5 μg'ı absorbe edilebilir, kalanı feçesle atılır. Bir günde absorbe edilen miktar gereksinmenin genellikle üstündedir. Vitamin ile birlikte intrinsik faktör absorbe edilmez ve plazmada bulunmaz. Vitaminin absorpsiyonu için sodyum bikarbonat (uygun pH) ve safra da gereklidir.

Pernisyöz anemili hastalarda, İF salgılayan paryetal hücreler sitotoksik otoantikorlarla yıkılmış olduğundan İF salgılanması yetersizdir. Ağızdan vitamin ile birlikte 100 ml normal insan mide suyu veya domuz mide mukozasından hazırlanan ve İF içeren preparat verilmesi vitaminin absorpsiyonunu sağlar. Tropikal spru olgularında da vitamin absorpsiyonu durmuştur ve pernisyöz anemiden farklı olarak, vitaminle birlikte İF verilmesi absorpsiyonu sağlayamaz.

B_{12} vitamininin mide asîdi ile ilişkisi, esas olarak besin içindeki B_{12} vitamininin absorpsiyonu bağlamında geçerlidir. Vitamin preparatlarında ve suplementlerinde kullanılan kristal B_{12} vitamininin absorpsiyonu için mide asidinin yeterli salgılanması şart değildir. Ancak yaşlılarda mide asid salgısının azalmış olması besin içinden absorpsiyonu azaltır ve gereksinimi artırır.

Normal kimselerde veya anemili hastalarda vitaminin barsaktan pasif difüzyonla absorpsiyonu günde 1000 µg gibi yüksek dozda verilmesi halinde olur ve verilen dozun ancak % 1 kadarı absorbe edilebilir.

İnsan vücudunda B_{12} vitamini, metilkobalamin, deoksiadenozilkobalamin, hidroksokobalamin ve syanokobalamin şeklinde bulunur. Bunlardan ilk ikisi, vitaminin hücrelerde koenzim fonksiyonu yapan şeklidir. Hidroksokobalamin bu koenzimlerin prekürsörüdür. Syanokobalamin vücut sıvılarında ve hücrelerde çok az bulunur; fakat sigara içenlerde duman içinde vücuda giren syanürden dolayı miktarı artabilir. İnsanlarda plazmadaki kobalamin'in büyük kısmı (yaklaşık % 70'i) **metilkobalamin** şeklindedir; kalanı deoksiadenozil- ve hidroksokobalamin'dir. Vücutta B_{12} vitamini deposu olan karaciğerde, daha çok deoksidenozil- ve hidroksokobalamin bulunur, az miktarda metil türevi vardır. Diğer dokularda da (alyuvarlar dahil) durum aynı şekildedir.

Plazmada B_{12} vitamini konsantrasyonu 200-900 pg/ml (150-660 pM) kadardır. Kobalaminler plazmada esas olarak **transkobalamin II**'ye (**TC II**'ye) bağlanmış olarak taşınırlar; bu protein karaciğerde yapılan bir ß-globulindir. Ayrıca transkobalamin I ve III'e de bağlanır; bu son transkobalaminler doğal olarak hücre parçalanması sonucu plazmaya geçerler ve kobalaminleri sıkı şekilde bağladıkları için, bunlara bağlı B12 vitaminini hücreler uptake yapamaz ve yararlanamaz. Sadece karaciğer hücreleri TCI ve III'e bağlı vitamini içine alır ve safraya itrah eder. Plazmadaki TCII'ye bağlı B12 vitamini konsantrasyonu ölçümü, vitamin alımının yeterlilik derecesini izlemeye yarar; konsantrasyonun 200 pg/ml'nin altına düşmesi vitamin eksikliğinden şüphe ettirmelidir. Ancak karaciğer hastalığı ve myeloproliferatif hastalıklar gibi TCI ve TCIII düzeyini artıran durumlarda vitaminin; hücreler için yararlı olmayan, bu proteinlere bağlı fraksiyonu artacağı için plazmada vitamin konsantrasyonu normal aralıkta olmasına rağmen hastada eksiklik olabilir. Transkobalaminler, barsaktaki intrinsik faktörlerden farklı olarak, sadece B_{12} vitaminini değil onun çeşitli analog ve metabolitlerini de bağlayabilirler. Yukarıda belirtildiği gibi, kobalaminlerin plazmada büyük kısmları **TC II ile bağlı olan şekli**dir. Absorbe edilen kobalaminlerin barsak epitelinden kana aktarılmaları ve kandan çeşitli hücrelerin içine girmek üzere uptake'e uğratılmaları onların TC II ile yaptıkları kompleks şeklinde mümkün olur. Konjenital transkobalamin II eksikliği bulunan nadir olgularda megaloblastik anemi gelişir; gene nadiren rastlanılan R bağlayıcı protein ("R binder") eksikliğinde ise nöropati gelişir. Her iki durumda da farmakolojik dozdaki B12 vitamini belirtileri düzeltir.

Vücuttaki B12 vitamininin büyük bir kısmı (yaklaşık % 90'ı) karaciğer hücrelerinde **depo** edilmiş durumdadır. Depo edilen miktar diyetle alım durumuna göre 1 ile 10 mg arasında değişir. Deponun turnover (alma/salıverme) hızı depolanan miktarla orantılı olarak günde 0.5 µg ve 8 µg arasında değişir.

Günde besinlerden absorbe edilene aşağı yukarı eşit bir miktarda vitamin vücuttan itrah edilir. İtrah karaciğerden ve böbreklerden olur. Safra içinde barsağa atılan vitaminin (günde yaklaşık 3 µg) **enterobepatik siklus** nedeniyle büyük bir kısmı geri alınır. Besin içinde alınan miktar azalmışsa itrah önemli ölçüde azalır.

Vücutta B_{12} vitamininin turnover hızı, diğer vitaminlerinkine göre çok yavaştır; günde yaklaşık % 0.2'si kaybolur ve yerine yenisi konulur. Karaciğerde depo edilmiş B_{12} vitamininin yarılanma ömrü 400 gün olarak hesaplanmıştır. Bu durum nedeniyle vücuda vitamin girişi kesildiğinde eksiklik belirtileri yıllarca sonra ortaya çıkar.

Plazmada **taşıyıcı proteinlerin bağlama kapasitesi** kısıtlı olduğu için parenteral olarak birkaç yüz mikrogram veya daha fazla vitamin verildiğinde bunun tümüne yakın bir kısmı idrarla itrah edilir. Dışarıdan verilen hidroksokobalamin'in, proteinlere fazla afinitesi nedeniyle, itrahı diğer kobalaminlerinkinden daha yavaş olur; plazmadaki yarılanma ömrü diğerlerininkinin birkaç katıdır.

Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları

Erişkin bir kimsenin günlük B_{12} vitamini gereksinimi 1 µg kadardır. Kitlesine oranla en etkin vitamin olduğu için ve normal durumda eliminasyonu çok az olduğundan bu kadar ufak miktardaki vitamin, gereksinimi karşılamaya yeterlidir. Orta derecede et, süt ve sütlü ürünler içeren bir diyet, günlük gereksinimi rahatlıkla karşılar. Bu nedenle diyetteki eksikliğe bağlı megaloblastik anemi ve diğer belirtiler oldukça seyrek görülür. Su içindeki bakteriler dolayısıyla içme suyunda bulunması ve baklagil türü bitkilerden elde edilen besinlerin

B_{12} vitamini içermesi nedeniyle sadece bitkisel besinlerle beslenen kimselerde bile eksiklik durumu seyrek görülür. Alkoliklerde diğer vitaminlerin eksikliği ile birlikte bu vitaminin eksikliği de oluşabilir. Anne sütü plazmadakine eşit miktarda B_{12} vitamini içerdiğinden bu tür sütle beslenen bebeklerde eksiklik olasılığı çok daha düşüktür.

Klorlanmış su, bu işlemden önce içerdiği mikroorganizmalar nedeniyle B_{12} vitamini içerebilir. Klorlamanın suyun vitamin içeriği üzerindeki etkisine ait bir yayın bulunamamıştır.

Bu bölümün başında belirtildiği gibi pernisyöz anemi esas olarak besin içinde B_{12} vitamini eksikliğine bağlı bir durum değildir. Mide mukozasındakl primer lezyon ve bunun sonucu mukozadan salgılanan intrinsik faktörün yokluğu nedeniyle oluşan bir durumdur.

Pernisyöz anemi ve besin içindeki B_{12} vitamini eksikliği gibi oldukça seyrek görülen durumlar dışında, eksiklik belirtilerine yol açan diğer bazı durumlar daha vardır. Bunlara 93. Konunun başında değinilmiştir.

Vücutta günlük gereksinime ve itraha oranla çok daha fazla olan, fakat mutlak değer olarak ufak gözüken miktarda (ortalama 5 mg) vitamin depo edilmiş olduğundan besin içinde vitamin sağlanamaması bir yıldan fazla, hatta birkaç yıl devam ederse, eksiklik belirtileri, ancak o zaman ortaya çıkabilir. Gebelerde ve daha önce sık doğum yapmış olma ya da ikiz veya üçüz fötüs bulunması gibi vitamin deposu üzerine aşırı derecede yük bindiren durumlarda eksiklik belirtileri belirginleşir. Büyüyen fötüs anneden oldukça fazla B_{12} vitamini çeker.

Preparatları

İlaç olarak **syanokobalamin ve hidroksokobalamin** kullanılır. Hidroksokobalamin'in 100 µg i.m. tek bir injeksiyonu genellikle üç ay boyunca plazma vitamin düzeyini normal aralıkta tutabilir. Bu süre aynı dozda syanokobalamin için yaklaşık bir aydır. Hidroksokobalamin'in etki süresinin uzunluğu bir üstünlük sayılırsa da bu ilacın uzun süre kullanılması transkobalamin II-hidroksokobalamin kompleksine karşı antikor oluşmasına yol açar, bu nedenle anemi tedavisinde **hidroksokobalamin kullanılması pek tavsiye edilmez.** Ampul şeklindeki müstahzarlarda 1000 µg vitamin bulunur. Bu, yüksek bir miktardır. Tedavi amacıyla parenteral yoldan bir kezde kullanılması gereken miktar çoğu kez bunun çok altındadır. Parenteral veriliş i.m., veya s.k. yapılır.

B_{12} vitamininin tablet, kapsül, eliksir ve şurup şeklinde tek başına veya kombine vitamin içeren ağızdan kullanılışa özgü müstahzarları da vardır.

B_{12} vitamininin saf preparatlarının üretilmeye başlanmasından önce, tedavide parenteral veya ağız yolundan verilişe özgü karaciğer ekstreleri kullanılırdı. Bunların terapötik değeri içerdikleri B_{12} vitamininden ileri gelir ve günümüzde kullanılmalarına gerek yoktur. Bu tür preparatların tıbbi yönden, sık alerjik reaksiyon yapmaları ve farmasötik yönden, stabilitelerinin sağlanması önemli birer sorun oluşturur.

Kullanılışı

Pernisyöz aneminin, benzeri durumların ve eksikliğin tedavisi: Nörolojik komplikasyonları olmayan olgularda günde 1-10 µg i.m. B_{12} vitaminini on gün vermek suretiyle hematolojik bozukluklarda belirgin bir düzelme elde etmek mümkündür. Fakat rutin olarak günde 30-50 µg dozunda 10-30 gün i.m. uygulanır; nörolojik komplikasyonu olan olgularda da bu doz yeterlidir. Bazı çevrelerde pernisyöz anemi tedavisinde genellikle çok yüksek günlük dozda (1000 µg gibi) vitamin kullanmak eğilimi vardır; bu gereksizdir. Kobalaminler i.v. injekte edilmemelidirler; anafilaktik reaksiyon yapabilirler.

Genel bir kural olarak, yukarıda belirtilen başlangıç tedavisi ile patolojik bozuklukları düzelttikten ve depoların dolmasını sağladıktan sonra idame tedavisine geçilir. İdame tedavisi için iki haftada veya ayda bir 250 µg i.m. dozunda B_{12} vitamini injekte edilir. Gerçekte ayda bir 100 µg dozunda yapılan injeksiyonun yeterli olduğu bildirilmiştir. Pernisyöz anemi tedavisi hastanın yaşamı boyunca sürdürülür.

Tedaviye başlandıktan sonra kemik iliğinde olgunlaşma (megaloblastların azalması) ve **kanda retikülosit krizi** oluşması 2-3 gün içinde görülür. Retikülosit sayısı 3-5 günde maksimuma çıkar; bu sırada sayı veya yüzde değeri normalin 3-5 katıdır. Alyuvar sayısı ve hemoglobin değerlerinin düzelmesi daha sonra olur. Ağır eksiklik durumlarında olduğu gibi pansitopeni varsa, trombositopeninin düzelmesi yaklaşık 10 günde, granülositopeninin düzelmesi, infeksiyon yoksa, 2 haftada olur. Nörolojik bozukluklar daha da geç düzelirler; özellikle tedaviye geç başlanılmışsa bu bozukluklar hiç iyileşmeyebilirler.

Hemoglobin sentezinin ve hücre çoğalmasının artması, demir ve folik asid gereksinimini artırabilir. Bu nedenle B_{12} vitamini ile birlikte bu maddeleri de vermek gerekebilir. Folik asid pernisyöz anemi olgularında tek başına kullanılmaz.

Artan eritrosit sayısı nedeniyle plazmadan çekilen potasyum, hipokalemiye neden olabilir. Bu durumda dışardan potasyum tuzları ile suplemantasyon yapılır.

Pernisyöz anemi olgularında günde 3 kez 1000 µg dozunda ağızdan B_{12} vitamini verildiğinde terapötik etkiye yetecek miktarda ilaç barsaktan absorbe edilebilir. Fakat bu şekildeki bir tedavi gereksiz ve pahalıdır.

B_{12} vitamini metabolizmasının konjenital bozukluğuna (örneğin transkobalamin veya metil- ya da deoksiadenozilkobalamin oluşmasındaki bozukluğa) bağlı juve-

nil pernisyöz anemide de aynı tedavi yaklaşımı uygulanır. Ancak, ilacı daha yüksek dozda kullanmak gerekebilir.

Diyetteki **B_{12} vitamini eksikliğine** bağlı olarak gelişen megaloblastik aneminin tedavisi için ilaç genellikle ağız yolundan verilir.

Absorpsiyon bozukluğu ve gastrointestinal sistemle ilgili diğer durumlar: Malabsorpsiyon durumlarında ve gastrektomi veya barsak rezeksiyonu geçirmiş olanlarda gelişen megaloblastik anemi ve/veya nörolojik belirtilerin tedavisi için esas olarak pernisyöz anemide olduğu şekilde parenteral B_{12} vitamini tedavisi yapılır. Mümkün olan durumlarda bozukluğun primer nedeni düzeltilebilir.

Pernisyöz aneminin teşhisi: B_{12} vitamini bu hastalığın teşhisi için de kullanılabilir. Bu amaçla yapılan **Schilling testi**nde, önce ağızdan ufak dozda, **radyoaktif kobaltla (^{57}Co) işaretlenmiş B_{12} vitamini** verilir. İki saat sonra 1000 µg dozunda soğuk (işaretsiz) vitamin injekte edilir. Hastada pernisyöz anemi varsa, ağızdan verilen vitamin çok az absorbe edileceği için idrarda çıkan radyoaktif madde, verilen dozun % 2'sinden daha az olur. Kombine olarak parenteral yoldan yüksek dozda B_{12} vitamini verilmesinin nedeni, vitaminin vücuttaki bağlanma yerlerini doyurmak ve barsaktan, işaretli vitamin absorbe edildiği takdirde, onun bağlanmasını engelleyerek idrarda mümkün olduğu kadar fazla çıkmasına olanak sağlamaktadır.

Absorpsiyon normalse idrarda çıkan radyoaktif madde verilenin % 8'inden fazladır. İdrarda az itrah edilme, pernisyöz anemi yanında, absorpsiyonu azaltan diğer faktörlere de bağlı olabilir. Bu nedenle kesin olarak pernisyöz anemi teşhisine gidebilmek için bir kez de **işaretli vitaminin, intrinsik faktör preparatı ile birlikte verilmesi** gerekir. Bu durumda itrahta artma olursa pernisyöz anemi teşhisi kesinleşir. Aksi halde diğer absorpsiyon bozukluğu durumları söz konusudur.

Bu testten ayrı olarak bir hafta, günde 1-10 µg B_{12} vitaminini parenteral vermek ve kan tablosunu izlemek suretiyle yapılan basit bir deneme ile de pernisyöz anemi teşhisine gidilebilir.

B_{12} vitamini eksikliğine bağlı olmayan nörolojik belirtiler: Bu durumlarda B_{12} vitamini verilmesine gerek yoktur. Buna rağmen ülkemizde B_{12} vitamini, tiamin gibi, nörit veya romatizmaya bağlı ağrılı durumlarda gelişigüzel kullanmak suretiyle suistimal edilmektedir. Piyasada bulunan analjezik ilaç, tiamin ve B_{12} vitamini içeren kombine müstahzarlar bu durumun somut bir kanıtıdır.

Diğer durumlar: Hidroksokobalamin vücutta syanür iyonunu bağladığı için, **syanür zehirlenmelerinde** çok yüksek dozda i.v. uygulandığında yararlı olabilir; bu indikasyonda antidot olarak kullanılması halen deneme dönemindedir. Kobalaminlerin büyüme geriliği ve iştahsızlık gibi durumlarda tedavi sağladığı ileri sürülmüştür; fakat bu sav inandırıcı şekilde kanıtlanmadığından anılan durumlarda kullanılmaları tavsiye edilmez.

2. FOLİK ASİD

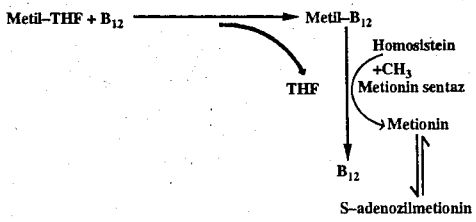
Kimyaca pteroylmonoglutamik asid (PteGlu1)'dir. İki halkalı pteridin çekirdeği ile PABA'dan oluşan **pteroik asid**in, **glutamik asid** ile yaptığı amid türevidir. Besinler içinde daha çok pteroylpoliglutamatlar halinde bulunur; bunların folik asidden farkları moleküllerinde birden fazla (8'e kadar) glutamik asid içermeleridir.

En fazla bulunduğu besinler, yeşil yaprak şeklindeki sebzeler (ıspanak ve marul gibi), meyveler, karaciğer, böbrek, bira mayası, et, balık eti, süt ve sütten yapılmış ürünlerdir. Isıya dayanıklılığı fazla değildir; havada durmakla da bozulduğundan, bayatlamış veya dondurulmuş besinlerdeki miktarı zamanla azalır.

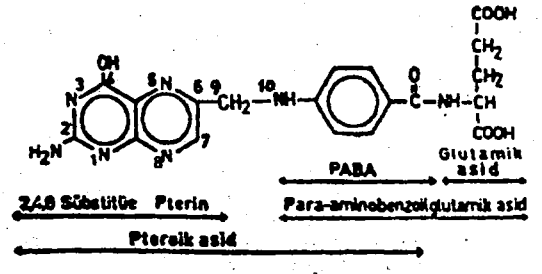
Fizyolojik Önemi

Folatların en önemli fizyolojik işlevi **tek-karbon transferi** reaksiyonlarında koenzim rolü oynamalarıdır. Hücrenin ekstraselüler sıvıdan "uptake" yaptığı ana folat türevi olan **metiltetrahidrofolat**'ın, biyolojik etkili intraselüler folat türevlerine dönüşebilmesi için önce; tek karbonlu radikalleri bağlayabilen (akseptör) **tetrahidrofolat** ($H_4PteGlu_1$) **şekline geçmesi gerekir.** Bu olay B_{12} vitamini içeren koenzimler tarafından gerçekleştirilir ve metiltetrahidrofolattan koparılan metil grubu, homosistein'in metionine dönüşmesini sağlar **(metionin sentaz reaksiyonu):**

Böylece oluşan metionin ve S-adenozilmetionin, protein ve sinir lifi myelini sentezi ile diğer bazı biyokimyasal reaksiyonlar için gereklidir.



Metiltetrahidrofolattan başka **tek karbon donörü diğer koenzimler** de vardır. Koenzim görevi yapan bu aktif folat türevlerinin hepsine **folat kofaktörleri** adı da verilir. Bunlar pteridin çekirdeğindeki ve onun dışındaki azot atomu (özellikle N^5 ve N^{10}) üzerinde bir veya iki tane tek-karbonlu radikal içerirler. Başlıca **tek-karbonlu radikaller** şunlardır:



FOLİK ASİD

Yer	Radikal	Koenzim
N^5	$-CH_3$	Metil THF
N^5	-CHO	N^5-formil THF (folinik asid)
N^{10}	-CHO	N^{10}- formil THF
N^{5-10}	-CH-	N^{5-10}-metenil THF
N^{5-10}	$-CH_2-$	N^{5-10}-metilen THF
N^5	-CHNH	N^5-formimino THF
N^{10}	$-CH_2O$	N^{10}-hidroksimetil THF

Koenzimler, önlerine N konulmadan, N'nin üzerindeki sayıları doğrudan doğruya koyarak da adlandırırlar (örneğin N^5-formil THF yerine 5-formil THF gibi).

Şekil 94.3. Folik asidin moleküler yapısı. Tetrahidrofolik asid (THF), folik asidin indirgenmiş şeklidir. THF molekülünde, yukarıdaki formülde gösterilen 5 numaralı (N^5) ve 10 numaralı (N^{10}) azotlara yukarıda sağda gösterilen radikaller gelir ve karşılarında yazılı koenzimler oluşur.

metil ($-CH_3$)	metenil (-CH-)
hidroksimetil ($-CH_2-OH$)	formil (-CHO)
metilen ($-CH_2-OH$)	formimino (-CHNH)

Bu radikaller ile sübstitüe edilmiş tetrahidrofolik asidden oluşan üç önemli koenzimden biri N^{5-10}-metilen tetrahidrofolat, diğeri N^5-formiltetrahidrofolat (folinik asid) ve üçüncüsü N^{10}-formiltetrahidrofolat'tır.

Tetrahidrofolattan türeyen koenzimler, üzerindeki tek-karbonlu radikalleri başka maddelere kolayca transfer ederler; başka bir deyişle, **karbon donörüdürler**. Bu özellikleri nedeniyle DNA, RNA, amino asid ve lipid sentezinde önemli rol oynarlar.

Yukarıda hücre içinde serbest THF oluşması bağlamında değinilen metionin ve S-adenozilmetionin sentezinden başka, tetrahidrofolatın **katkıda bulunduğu başlıca sentez olayları** şunlardır:

(i) Hücrelerde DNA ve RNA yapımında kullanılan **timidilat'ın** hız kısıtlayıcı nitelikte olan **sentezi:** THF'den oluşan koenzimler, metil grubu gerektiren ve timidilat sentaz enzimi tarafından katalize edilen, timin sentezinin aşağıdaki ilk basamağında rol oynarlar:

Deoksiuridilat monofosfat (dUMP) $\xrightarrow{+CH_3}$ Timidilat monofosfat (dTMP)

(ii) Purinlerin sentezi: Bunların sentezi ile ilgili ilk basamakta folat türevleri rol oynarlar. Bunlardan biri glisinamid ribonukleotitidin, N^{5-10}-metilen THF ile formillenmesi, diğeri ise 5-amino-imidazol-4-karboksamid ribonukleotidin N^{10}-formil THF ile formillenmesidir. Büyüyen purin halkasına bu olaylar sonucu, sırasıyla 2 ve 8 numaralı karbon atomları katılır.

(iii) Kolin sentezi: Tetrahidrofolat türevi koenzim içeren enzimlerin katkısıyla oluşan kolin, fosfolipidler ve asetilkolin sentezinde önemli rol oynar.

Vücutta yeterli miktarda folik asid ve dolayısıyla tetrahidrofolat türevi koenzimler bulunmadığı takdirde, bu durumdan en fazla etkilenen hücreler, bölünme ve yenilenme hızı en yüksek olan hücrelerdir. Bunlar arasında kemik iliğindeki normoblastlar, lökositlerin ve trombositlerin ana hücreleri ile sindirim kanalı mukozasındaki epitel hücreleri bulunur.

Farmakokinetik Özellikleri

Besinler içinde bulunan ve folik asid içeriğinin büyük bir kısmını oluşturan **pteroylpoliglutamatların,** absorbe edilmeden önce bir tanesi dışında diğer glutamik asid rezidülerini kaybederek serbest folik aside dönüşmeleri gerekir. Bu dönüşme barsakta epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan pteroyl-gama-glutamilkarboksipeptidaz enzimi tarafından yapılır.

Absorpsiyon duodenumdan ve jejunumun yukarı kısmından olur. Bu segmentlerde bol miktarda **dihidrofolat redüktaz** enzimi bulunur. Mukozadan ve karaciğerden geçerken folik asid bu enzimle tetrahidrofolat'a indirgenir ve sonra metillenir. Sonuçta N^5-metiltetrahidrofolat (kısaca **metiltetrahidrofolat,** $CH_3.H_4PteGlu_1$) şeklinde dolaşımla dokulara sunulur. Karaciğer hücreleri metiltetrahidrofolatın bir kısmını safraya itrah ederler; safra içinde barsağa gelen bu maddenin bir kısmı reabsorbe edilir ve böylece **enterohepatik dolanıma girer.**

Barsakta ufak miktarda folik asid bulunduğunda absorpsiyon aktif transportla olur ve bu madde tamamiyle absorbe edilir. Yüksek dozda ilaç verildiğinde pasif difüzyonla da absorbe edilir; fakat absorpsiyon tam olmaz. Günde 15mg'a kadar olan miktarlardaki folik asidin aktif transportla tam olarak absorbe edildiği saptanmıştır. Yüksek dozda verilen folik asid'in pasif difüzyonla absorpsiyonuna, C vitamininin bilinmeyen bir mekanizmayla katkısı vardır; bu vitaminin ağır eksikliğinde absorpsiyon azalır ve megaloblastik anemi gelişebilir. Kronik alkol alımı da absorpsiyonu azaltır.

Kalın barsak florasındaki mikroorganizmalar tarafından folik asid sentez edilir; fakat kalın barsaktan folik asid absorbe edilemediği için yararlı olmaz.

Plazmada folatın % 80'e yakın bir kısmı metiltetrahidrofolat şeklinde bulunur. Bu madde kısmen proteinlere bağlanmış olarak taşınır. Metiltetrahidrofolatın ekstraselüler sıvıdan hücre içine girişi ("uptake"), **reseptör-aracılı endositozla** olur. Folat türevlerinin hücre içinde tutulması için, değişik sayıda glutamil rezidülerinin moleküle gama-peptid bağı ile bağlanması sonucu **poliglutamat şekline dönüşmeleri** esastır. Bu dönüşümü **folil-poli-gama-glutamat sentaz** enzimi katalize eder. Böylece hücre içinde depolanan tetrahidrofolattan daha önce değinilen aktif koenzimler oluşur.

Dokularda depo edilen toplam folat türevlerinin miktarı 70 mg kadardır ve bunun yarısına yakın bir kısmı karaciğer hücrelerinde toplanmıştır. Kanda folat türevleri ortalama 300 ng/ml konsantrasyonunda bulunur. Bunun **% 90'dan fazlası eritrositler içinde**dir. Eritrositler içindeki folat düzeyi, folik asid eksikliğinin izlenmesinde yararlı olabilir.

Ufak miktarda folik asid alındığında itrah oranı düşüktür. İtrah karaciğerden ve böbreklerden olur. Safra içinde barsağa gelen folik asidin bir kısmı reabsorpsiyona uğrar. Yüksek dozda folik asid verildiğinde itrah oranı ve hızı artar. Bu durumda verilen dozun % 60'a kadar varan bir kısmının böbreklerden atıldığı saptanmıştır.

Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları

Günlük folik asid gereksinimi, normal erişkinler için en az 50 µg kadardır. Tavsiye edilen günlük rasyon, ülkelere ve kaynaklara göre değişir; erişkinler için A.B.D.'de 180 µg, İngilterede 200 µg'dır ve DSÖ/FAO (Dünya Sağlık Örgütü/Birleşmiş Milletler Besin ve Tarım Örgütü)'nın tavsiye ettiği rasyon 170 µg'dır. **Gebelikte,** folik asid yıkımının (katabolizmasının) hızlanması ve fötusun gelişmesine bağlı hızlı DNA sentezi nedeniyle günlük gereksinim artar; tavsiye edilen günlük rasyon gebeler için 300 µg (İngiltere) ve 400 µg (A.B.D.) arasındadır; DSÖ/FAO'nun tavsiyesi 370-470 µg'dır. **Perikonsepsiyonel dönemde** (döllenme öncesi ve sonrası günlerde) yeterli miktarda folik asid almanın, fötusta nöral boru defekti gelişmesini önlemedeki yararı nedeniyle; gebeler için tavsiye edilen günlük miktarın, doğurganlık çağında olup da gebe kalma olasılığı bulunan bütün kadınlar tarafından da alınması tavsiye edilmektedir. Emziren kadınlarda tavsiye edilen günlük rasyon 260-280 µg'dır. Günde 1 mg'ın altında sürekli folik asid alınmasının, gelişmesi olası bir pernisyöz aneminin nörolojik lezyonlarını maskeleme yönünden, aşağıda belirtilen sakıncası yoktur. B_{12} vitaminine oranla daha yaygın bir şekilde bulunduğundan diyette vitamin azlığına bağlı eksiklik halinin daha seyrek görülmesi beklenir; fakat vücutta depo edilen folik asid ancak 3-4 aylık gereksinime yetecek kadar olduğundan organizma folik asid yokluğuna, B_{12} vitamini yokluğuna olduğu kadar dayanıklı değildir. Bu nedenle, diyette daha yaygın bir şekilde bulunmasına rağmen folik asid yetmezliğine daha sık rastlanır.

Folik asid eksikliğine yol açan durumlarla eksiklik halinde ortaya çıkan makrositik anemi ve diğer belirtilere 97. Konuda değinilmiştir.

Folik asid eksikliğinde histidin'in diğer bir amino asid olan glutamik aside dönüşümü azalmıştır. Bundan eksikliğin teşhisinde test yöntemi olarak yararlanılır. Sözkonusu dönüşüm sırasında, histidin önce **formiminoglutamik asid** (kısaca **figlu**) adlı maddeye dönüşür. Hastalara yüksek dozda histidin verildiğinde, folik asid eksikliği varsa vücutta figlu birikir ve idrarla itrahı artar. Buna **figlu itrah testi** adı verilir.

Reçetesiz satılan multivitamin müstahzarlarına dozaj şekli başına 0.1 mg'dan fazla, reçete ile satılanlara ise 1 mg'dan fazla folik asid katılması tavsiye edilmez. Bu sınırların altında kalan dozlardaki folik asidin pernisyöz aneminin hematolojik belirtilerini saklayıp nörolojik lezyonların ilerlemesine neden olma tehlikesi yoktur. Tablet şeklindeki ve sodyum tuzu halinde folik asid içeren ampul şeklindeki folik asid müstahzarları vardır.

B_{12} vitamini ve folik asid eksikliğinde (ayrıca piridoksin eksikliğinde) **kanda homosistein düzeyi** yükselme eğilimi gösterir. Ağır hiperhomosisteinemi insanlarda nadir görülen bir durumdur. Bu durum koroner, periferik arter ve serebrovasküler hastalık ve olasılıkla Alzheimer tipi demansiya için bir risk faktörüdür. Kanda homosistein düzeyinde hafif yükselme genel nüfus içinde %5-7 oranında görülür. Ancak adı geçen vitaminlerin, hiperhomosisteinemi ve onunla ilişkili durumlara karşı koruyucu veya tedavi edici etkinliği olduğu hakkında halen, yeterli bir kanıt yoktur. Folik asidin eksikliği, ateroskleroz için bir risk faktörü olan kan homosistein düzeyini artırır ve koroner kalp hastalığı riskini artırabilir. Aynı durum daha ufak ölçekte olmak üzere B_6 ve B_{12} vitamini eksikliğinde de görülür. Folik asid alımının artırılmasının, multivitamin suplementi kullanılmasının ve kan folat düzeyi yüksekliğinin koroner kalp hastalığı riskinin azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Willett ve Stampfer, 2002).

Kullanılışı

Folik asid ve B_{12} vitamini eksikliğine neden olan durumlar ve eksikliğin ana belirtisini oluşturan hematolojik bozukluklar, birbirine çok benzediklerinden tedaviye başmamadan önce eksikliğe neden olan faktörün saptanması gerekir. **Folik asid eksikliğine bağlı durumlarda B_{12} vitamini etkisizdir. B_{12} vitamini eksikliğinde gelişen hematolojik bozukluklara karşı ise folik asid etkilidir; fakat pernisyöz aneminin nörolojik belirtilerini düzeltemez ve bu hastalıkta folik asid tek başına kontrendikedir.** Çünkü hematolojik belirtileri ortadan kaldırarak nörolojik lezyonların farkedilmeden gelişmesine ve ileride birden ortaya çıkmasına yol açar; bu sırada nörolojik belirtiler daha kötüleşmiş durumdadır. Ancak sözkonusu sakınca, folik asid günde 1 mg veya daha yukarı miktarda sürekli alınırsa ortaya çıkar; daha düşük dozda böyle bir sorun yoktur.

Eksikliği bulunan vitamin türünün saptanması için yeterli laboratuvar olanakları yoksa, deneme dozunda folik asid verilerek ayırıcı teşhise gidilebilir. Küçük dozda (günde 1-3 mg dozunda) bir hafta süre ile ağızdan verilen folik asid, pernisyöz anemi ve B_{12} vitamini eksikliğine bağlı anemi türlerinde kan ve kemik iliği tablosunda düzelme yapmaz. Halbuki bu dozdaki folik asid; folik asid eksikliğine bağlı durumların çoğunda tabloyu düzeltir.

Eksiklik durumlarının tedavisi için folik asid günde üç kez 5-10 mg dozunda ağızdan verilir. Malabsorpsiyon sendromu ve absorpsiyonun azalması ile ilgili diğer durumlarda i.m. yoldan vermek suretiyle tedaviye başlanır ve sonra oral yoldan ilaç verilerek tedaviye devam edilir. Günde 15-30 mg dozunda verilen folik asid malabsorpsiyon hallerinde bile yeterli miktarda absorbe edilir.

Gebelerde artan gereksinimi karşılamak ve megaloblastik anemi gelişmesini önlemek için ağız yolundan günde genellikle 400 µg dozunda folik asid verilmesi, yukarıda belirtildiği gibi yeterlidir. Böyle bir uygulamanın; gebelerde anemi gelişmesini önlemesi yanında, fötusta yarık damak, yarık dudak ve nöral boru (tüp) defektlerini (spina bifida, anensefali, ensefalosel vb. gibi) ve bu defektlerin yol açtığı intrauterin rezorpsiyon veya spontan aborsiyonu önleme bakımından yararlı olduğu genellikle kabul edilir. Söz konusu yararın sağlanması için folik asid ilavesinin döllenmeden önceki aylarda başlayarak verilmesi tavsiye edilir; bu tavsiyenin pratik şekli gebe kalma olasılığı bulunan bütün kadınların belirtilen günlük dozda folik asid almasıdır. ABD'de FDA, un, ekmek ve diğer hububat kaynaklı ürünlere folik asid ilave edilmesini tavsiye etmektedir (ekmek için dilim başına 40-80 µg olacak şekilde).

Daha önce nöral boru defektli doğum veya spontan aborsiyon yapmış deneklerin bir kısmında tekrar böyle bir olayı önlemek (sekonder profilaksi) için döllenmeden en az dört hafta önce başlayarak ve en az gebeliğin ikinci ayı sonuna kadar, multivitamin şeklinde folik asid vermek suretiyle yapılan bir incelemede (Smithells ve diğ., 1981), vitamin alan gebelerden doğan bebeklerde anomali insidensi vitamin almayan gruptakilere göre çok daha düşük bulunmuştur; bu koruyucu etkinin folik aside mi ve/veya diğer vitaminlere mi bağlı olduğu belli değildir; adı geçen araştırıcı grubu 1983 yılında yayınladıkları diğer bir epidemiyolojik incelemede, yukarıda belirtilen şekilde perikonsepsiyonel (döllenme öncesi ve sonrası) multivitamin alınmasının, söz konusu gebe kadınlardan doğan bebeklerde nöral boru anomalilerini önlediğine ilişkin sonuçları doğrulamışlardır. İngilterede MRC (Medical Research Council) tarafından desteklenen rastgellenmiş (randomized) kontrollu bir deneme (MRC VSR Group, 1991), daha önce nöral tüp defektli (NTD'li) bebek doğuran kadınlarda sekonder profilaksi için, daha sonraki gebeliklerinin perikonsepsiyonel periyodunda yüksek miktarda (4.0 mg/gün) folik asid suplementasyonu yapmanın NTD'li gebelik riskini % 70 azalttığını göstermiştir. Ancak sözkonusu profilaksi için günde 400 µg folik asidin yeterli olduğu genellikle kabul edilir. NTD'li bebek doğumunun insidensi oldukça düşüktür (A.B.D.'de yılda 2500 bebek); ancak bu olay bebek ve ana-baba için dramatik sonuçlar doğurur.

Folik asid tedavisi sırasında yan tesir olarak nadiren alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Kalsiyum Folinat ve Levofolinat

Kimyaca N^5-formiltetrahidrofolik asid (diğer adıyla **folinik asid**)'in kalsiyum tuzudur. **Metotreksat**'a ve dihidrofolat redüktazı inhibe eden **pirimetamin** ve diğer ilaçlara bağlı akut kemik iliği supresyonu ile mukozitin (bak. 36. Konu) veya bunlara bağlı kronik olarak gelişen makrositik aneminin tedavisinde kullanılır. Bu durumlarda folik asid, etkin metabolitlerine indirgenemediği için etkisizdir. Metotreksat ile tedavi edilen kanserli hastalarda profilaktik olarak da kullanılır; kemik iliği hücrelerini ve diğer normal hücreleri bu ilacın toksik etkisine karşı korur. Toksoplazmozis ve pnömosistozis'in pirimetaminle tedavisi sırasında da aynı amaçla profilaktik olarak kullanılması tavsiye edilir. Aynı şekilde kolorektal kanserde yüksek dozda kullanılan **fluorourasil**in, metotreksatınkine benzeyen akut toksik etkilerine karşı koruma sağlamak için de kullanılır.

Ağız yolundan veya i.m. injeksiyon suretiyle kullanılır. Metotreksat tedavisinde bu ilacın yüksek dozda uygulanmasına eklenen **"lökovorin" (folinik asid) ile "kurtarma"** (rescue) yaklaşımına 36. Konuda değinilmiştir. Mutad dozu ağızdan günde 3 kez 3-6 mg'dır. Metotreksat ile ilgili indikasyonlarda daha yüksek dozda parenteral kullanılır.

Kalsiyum levofolinat, kalsiyum folinatın etkin olan levo izomeridir. Ona göre yarı dozda aynı indikasyonlarda kullanılır.

Etkileşme

Belirli bazı ilaçlarla folik asid arasında etkileşme vardır. Etil alkol ve epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlardan fenitoin ve bazen fenobarbital ve pirimidon, folik asidin barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar ve uzun süre kullanıldıklarında folik asid eksikliği oluşturabilirler. Fenitoin, vücutta hematopoiezle ilgili olmayan yerlerde folik asid ütilizasyonunu artırarak da bu duruma neden olabilir (bak. 68.Konu). Metotreksat ve daha zayıf derecede olmak üzere pirimetamin (antimalaryal), trimetroprim, kotrimoksazol ve triamteren, dihidrofolat redüktazı

inhibe ederek folik asidin vücutta etkin şekline dönüşmesini engeller; bu ilaçlara bağlı olarak gelişen makrositik anemiler folik asid ile değil, folinik asid ile tedavi edilirler. Oral kontraseptif ilaçların ve romatoid artrit tedavisinde uzun süre kullanılan glukokortikoidlerin de henüz tam olarak açıklanmayan bir mekanizma ile folik asid eksikliği yapabildikleri bildirilmiştir.

Folik asid fenitoin'in etkinliğini azaltabilir. Bu ilaçla tedavi edilen epilepsili hastalarda folik asid ile tedavi uygulandığında antiepileptik ilacın dozunu artırmak gerekebilir.

3. ERİTROPOİETİN (EPOETİN)

Bir glikoprotein hormon olan (molekül ağırlığı 36 kilodalton) bu maddenin erişkinlerde % 90'ı böbrekte ve % 10'u karaciğerde üretilir. Gelişmekte olan fötusta ise esas olarak karaciğerde yapılır. Kemik iliğinde projenitör hücrelerin fonksiyonel eritroblastlara farklılaşmasını stimüle eder. Kronik böbrek yetmezliği, böbrek eritropoietin üretimini azaltarak **böbrek hastalığı anemisi**ne neden olur. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen eritropoietin pazarlanmıştır; ilaç olarak jenerik adı **epoetin**'dir.

Epoetin'in eliminasyonu yavaştır (ortalama yarılanma ömrü 4.5-11 saat). Böbrek hastasına hemodiyaliz sırasında i.v. olarak, diyaliz yapılmayan ya da peritoneal diyaliz yapılanlara ve diğer olgulara i.v. veya s.k. injekte edilir. Haftada 3 kez 50-100 ünite/kg dozunda verilir. Ağızdan alınabilen şekillerinin yapılmasına çalışılmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği anemisinde epoetin tedavisi, eritrosit sayısını 3-4 gün içinde maksimuma çıkartır; 4-6 hafta içinde hemoglobin düzeyini ve hematokriti yükseltir. Yetmezlikli hastada serum paratiroid hormonu düzeyi yükselmişse ve kemik iliği fibrozisi varsa, eritropoietin'e rezistans oluşur ve dozunu artırmak gerekir. Kan transfüzyonu yapılanlarda transfüzyona gerek kalmaz. **AİDS'e bağlı anemilerde ve bazı kronik hastalıklarda** (romatoid artrit, çeşitli neoplastik hastalıklar ve miyelofibrozis gibi) görülen demir reütilizasyonu anemilerinde denenmektedir. **Elektif cerrahi girişim**den (elektif kalça replasmanı gibi) önceki 14 gün boyunca bölünmüş dozlar toplam 300 ünite/kg (maksimum 30.000 ünite) verilmesi kan transfüzyonu sayısını yaklaşık % 50 azaltır. Perioperatif olarak 6 gün önceden 3 gün sonraya kadar verilmesi de bu bakımdan yararlıdır. Kanın hemoglobin konsantrasyonunu ve oksijen taşıma kapasitesini artırdığı için sportif performansı artırır ve yasak olmasına rağmen doping ilacı olarak kullanılabilir; aynı amaç için kan transfüzyonu da kullanılmaktadır.

Epoetin'in iki önemli sorunu, pahalı oluşu ve sık olarak hipertansiyon yapmasıdır. Bu yan tesirinin mekanizması halen bilinmemektedir; hipertansiyon olasılığı hematokritteki artmaya paralel olarak yükseldiğinden tedavi sırasında **hematokrit'in % 36'yı geçmemesi** tavsiye edilir. Hipertansiyon, antihipertansif ilaç tedavisine cevap verir. Epoetin tedavisi, demir gereksinimini artırır ve ilave demir verilmezse demir eksikliği anemisi gelişebilir.

4. Diğer Hematopoietik Faktörler

Kemik iliğinin eritroid seri dışında kalan serilerinin prekürsör hücrelerinin proliferasyon ve gelişmelerini düzenleyen faktörlerden granülosit koloni stimüle edici faktör (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) **(filgrastim)** ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) **(molgramostim)** DNA rekombinasyonu teknolojisiyle üretilmiş ve müstahzarları pazarlanmıştır. Bunlar immünostimülan olarak kullanılırlar (bak. 37. Konu).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

B_{12} VİTAMİNİ

1. **Syanokobalamin ve diğer vitamer müstahzarları:**
   - Apikobal (Santa Farma): 1 mg B_{12}, 250 mg B_1 ve B_6 vitamini içeren tablet. 30 Tablet/kutu.
   - Tribeksol (Deva): Yukarıdaki gibi.
   - Dodex Ampul (Deva): 1000 µg/1 ml'lik ampul. 3 Ampul/kutu.
   - Nuritrex B_{12} depot ampul (Organon): Biri 1000 µg B_{12} vitamini, ve diğeri B_1, B_2, B_6 vitamini, dekspantenol ve 80 mg nikotinamid içeren iki ampulluk takım. 3 Takım/kutu.
   - Neurogriseovit Ampul (Deva): 1000 µg B_{12} vitamini içeren ampul+ 100 mg B_1 ve B_6 ile birlikte 10 mg lidokain hkl (lokal anestezik) içeren ampul. 5 Takım/kutu (i.m. injeksiyon için).
   - Epargriseovit Ampul (Deva): 2500 µg B_{12} vitamini ve 0.7 mg folik asid içeren ampul+ 150 mg askorbik asid içeren ampul. 6 Takım/kutu.

FOLİK ASİD

1. **Folik asid müstahzarları:**
   - Folbiol (İ.E.): 5 mg'lık tablet. 25 Tablet/kutu.
2. **Kalsiyum folinat müstahzarları:**
   - Antrex Tablet (Atafarm): 15 mg'lık tablet. 30 ve 100 tablet/kutu.
   - Calcium Folinate Ampul (RP): 27.1 mg/10 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
   - Leucovorin Flakon (Atafarm): 50 mg/5 ml'lik ve 100 mg/10 ml'lik viyaller. 1 Viyal/kutu (ikisi de).
   - Rescuvolin (Er-Kim): 15 mg'lık tablet ve ml'de 5 mg ilaç 3 ml, 10 ml ve 20 ml'lik viyal şekilleri vardır.10 Tablet/kutu ve bir adet viyal/kutu.

B12 VİTAMİNİ+FOLAT+DEMİR İÇERENLER

- 93. Konunun sonu.

ERİTROPOİETİN (EPOETİN)

- Eprex (Santa Farma): 2000 Ü/1 ml'lik, 4000 Ü/1 ml'lik, 10.000 Ü/1 ml'lik viyaller (ayrıca kullanıma hazır injektör şekilleri vardır). 6 Ampul/kutu (ikisi de).
- Neo-Recormon (Roche): 1.000, 2.000 ve 5.000 Ü'lük kullanıma hazır injektör. 6 İnjektör/kutu.

XIII. BÖLÜM

SİNDİRİM SİSTEMİ İLAÇLARI

95.KONU PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR, 1529
I. ASİD SALGILANMASINI AZALTAN İLAÇLAR, 1533
II. ANTASİD İLAÇLAR, 1535
III. DİĞER İLAÇLAR, 1542
96.KONU LAKSATİF VE PURGATİF İLAÇLAR, 1546
97.KONU ANTİDİYAREİK İLAÇLAR, 1558
ORAL REHİDRATASYON TUZLARI, 1561
98.KONU EMETİK, ANTİEMETİK VE PROKİNETİK İLAÇLAR, 1565
EMETİK İLAÇLAR, 1567
ANTİEMETİK İLAÇLAR, 1568
99.KONU SİNDİRİM SİSTEMİNİ ETKİLEYEN DİĞER İLAÇLAR, 1577

95. Konu
PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Peptik Ülser ve Tedavisi için Kullanılan İlaçlar Hakkında Genel Bilgi • Peptik Ülser tedavisinde kullanılan ilaçların sınıflandırılması • I. Asid Salgılanmasını Azaltan İlaçlar • 1. Histamin H_2-Reseptör Blokörleri • 2. Proton Pompası İnhibitörleri • Omeprazol • Lansoprazol • Pantoprazol • 3. Antimuskarinik İlaçlar • 4. Somatostatin • II. Antasid İlaçlar • 1. Aluminyum Bileşikleri • 2. Magnezyum Bileşikleri • 3. Kalsiyum Bileşikleri • 4. Sodyum Bikorbonat • Antasidlerin Kullanılışı • Yan Tesirleri • III. Diğer İlaçlar • 1. Sukralfat • 2. Kolloidal Bizmut Bileşikleri • 3. Mizoprostol • 4. Helicobacter'i Eradike Eden Antibakteriyel İlaçlar • 4. Sodyum Karbenoksolon • Müstahzar Örnekleri •

Peptik Ülser ve Tedavisi İçin Kullanılan İlaçlar Hakkında Genel Bilgi

Midenin ekzokrin fonksiyonu hakkında genel bilgi: Mide mukozasında epitel tabakasının eldiven parmağı şeklinde mukoza içine sokulmasıyla oluşan milyonlarca tubuler bezin çeperinde bulunan hücreler, farklı histolojik ve fizyolojik özellikler gösterirler: i) Bezin boyun kısmında yerleşmiş olan hücreler **mukus** salgılarlar. ii) Midenin **fundus bölgesindeki** bezlerde, daha derinde bulunan **paryetal (oksintik) hücreler** H^+ ve Cl^- (hidroklorik asid) salgılarlar; B_{12} vitamini absorpsiyonu için gerekli **intrinsik faktör** de bu hücrelerden salgılanır. iii) Paryetal hücrelerin arasına serpilmiş olan **esas hücreler** pepsinojen salgılarlar; pepsinojen mide lumenindeki asid ortamda pepsine dönüşerek aktive edilir.

Paryetal hücrelerde H^+; **karbonik anhidraz** tarafından su ve CO_2'nin birleştirilmesi suretiyle böbrek tubuslarında olduğu gibi (bak. 48. Konu) yapılır. H^+ (proton) paryetal hücrenin **apikal** (luminal) yüzünde yerleşmiş bir aktif transport mekanizması ile hücreden lumene atılır ve karşılığında lumenden K^+ alınır; **proton pompası** denilen bu mekanizmanın esasını **H^+, K^+'a-bağımlı ATPaz** oluşturur. Cl^- iyonu paryetal hücre içine, **bazolateral** membran içinden geçirmek suretiyle çevresindeki interstisyel sıvıdan alınır ve karşılığında HCO^-_3 iyonu interstisyel sıvıya ve oradan kapiler dolaşıma verilir. Bu nedenle gastrik venlerden dönen kanın pH'si, biraz yüksektir ve yemek sırasında olduğu gibi asid oluşumunun (karbonik anhidraz reaksiyonunun) hızlandığı sırada, dönen kanın pH'si daha da yükselir; hatta postprandial sistemik geçici alkaloza neden olabilir. Paryetal hücre içinden Cl^- de aktif transport suretiyle lumene atılır.

Mide asid salgısının düzenlenmesi; sefalik, gastrik ve intestinal kaynaklı **sinirsel ve hormonal stimuluslar**la sağlanır. **Sefalik stimuluslar** yiyeceğin düşünülmesi, görülmesi, ağza alınması vb. durumlarda ortaya çıkarlar. Ruhsal durumdaki değişiklikler de mide asid salgısını azaltıp çoğaltabilirler. Bu stimuluslar vagus içinde mideye taşınırlar. **Gastrik stimuluslar,** besinin mideye girmesiyle ortaya çıkarlar ve mide mukozasında, lokal refleksler aracılığı ile, asid ve gastrin salgısının ve mide motilitesinin aktive edilmesine neden olurlar. Mideye giren besin içindeki proteinin ve ondan oluşan peptidlerin asitli kısmen nötralize etmeleri, mekanik uyarıyla başlatılan lokal reflekslerin yaptığı asid ve gastrin salgılanmasını daha da artırır.

Midenin boşalması sonucu mide içeriğinin (kimus'un) duodenuma gelmesi, orada gerilmeye, pH'nin düşmesine ve osmolalitenin artmasına neden olur. Bu değişiklikler **intestinal stimulusları** başlatırlar.

Mide asid salgısını, paryetal hücreden çıktığı şekilde elde edip incelemek zordur. Yapılan incelemeler salgının litrede 150 mmol'a kadar varabilen bir miktarda H^+ ve Cl^- içerdiğini göstermiştir; buna göre mide asid salgısının H^+ konsantrasyonu diğer vücut sıvılarındakinin yaklaşık 3.000.000 katı, Cl^- konsantrasyonu ise onlarınkine yaklaşık eşittir. Günde mideden ortalama 2500 ml asidli sıvı salgılanır. Asid salgılama hızı bazal durumda 3 mmol/saat olduğu halde, maksimal stimülasyon halinde 20-40 mmol/saat'e çıkar; bu son değer 100 mmol/L'lik mide asidinin 200-400 ml/saat hızında salgılanması demektir. Mide asid salgısının başlıca **fonksiyonları** şunlardır: i) Besin içindeki proteinlerin parsiyel sindirimini yapan pepsin'in aktive edilmesi, ii) Asid kimusun duodenuma girmesiyle salıverilen barsak hormonları aracılığı ile pankreas dış salgısının ve safra akışını artırılması, iii) Bakteri ve diğer mikroorganizmaların öldürülmesi sonucu midede ve ince barsağın yukarı kısmında kolonizasyonun önlenmesi.

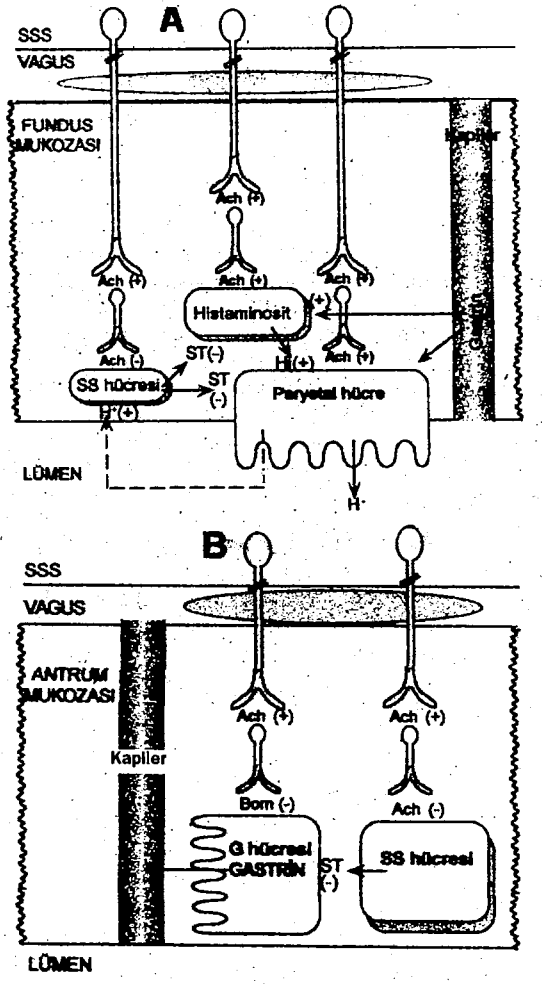
Mide asid salgısının nörohümoral kontrolu: Midenin asid salgılayan paryetal hücrelerinin fonksiyonu nöral hormonal ve parakrin faktörler tarafından düzenlenir: **(i) Nöral faktörler:** Mide çeperinde otonom sinir sisteminin üçüncü bölümü sayılan enterik sinir sistemine (bak. 74. Konu) ait intrinsik nöronlar bulunur. Mide ve barsaktaki enterik sinir sistemine ait nöronların sayısının omurilikteki nöron sayısına eşit olduğu kestirilmiştir. Sözkonusu intrinsik nöronların yaptığı **mukozal pleksus** (Meissner pleksusu), gastrointestinal salgılamayı ve absorpsiyonu düzenler. Diğer pleksus olan **myenterik pleksus** (Auerbach pleksusu) düz kasları innerve eder ve motor fonksiyonları düzenler. Mukozal pleksustaki nöronların büyük kısmı parasempatik ikinci sıra (kolinerjik) nöronlardır; ayrıca bombezinerjik ve diğer peptiderjik nöron-

lar da bulunur. Adı geçen sinirlerin ucundan salıverilen asetilkolin, paryetal hücreleri direkt olarak M_3 reseptörler aracılığı ile stimüle ettikten başka gastrin ve histamin gibi non-nöral faktör salgılayan hücreleri de stimüle eder; fakat parakrin nitelikteki somatostatin salgılayan hücreleri inhibe eder. Bu maddeler aracılığı ile paryetal hücreleri indirekt olarak da etkiler. **(ii) Hormonal faktörler:** Asid salgılanmasının stimülasyonuna yol açan en önemli hormon **gastrin**'dir. Midenin antrum kısmının mukozasında yerleşmiş olan G hücrelerinden dolaşıma salgılanır. Besin yenilmesi sonucu midenin orta derecede veya daha fazla gerilmesi ve beyin veya diğer mide dışı yerlerde oluşan stimuluslar gastrin salgısını parasempatik sinir sistemi aracılığı ile artırırlar. Besinin kısmen sindirilmesi sonucu açığa çıkan amino asidler de (özellikle fenilalanin ve triptofan) gastrin salgısını stimüle ederler. Gastrin, asid salgısını direkt olarak ve ayrıca, aşağıda açıklandığı gibi histaminositler üzerinden dolaylı olarak stimüle eder. Gastrin etkisine paryetal hücre ve histaminosit membranı üzerindeki CCK_2 reseptörler aracılık eder; bunlar **kolesistokinin (CCK)** ve gastrin ile aktive edilen ortak reseptörlerdir. Aşağıda belirtildiği gibi, G hücrelerinin çevresindeki parakrin hücrelerin salgıladığı histamin ve somatostatin de gastrin salgısının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Mide asid salgısı üzerinde inhibitör etki yapan barsak hormonları da vardır. Bunlardan **fizyolojik önemi olan üç tanesi,** midenin boşalması (duodenumun asidleşmesi) üzerine barsağın yukarı kısmından salgılanan **sekretin,** barsak içinde yağ içeriğinin artması üzerine salgılanan **somatostatin ile nörotensin**'dir. **(iii) Parakrin faktörler:** Midenin paryetal hücrelerinin ve gastrin salgılayan G hücrelerinin yakın çevresinde histaminositler ve somatostatin salgılayan SS hücreleri bulunur. Histaminositler, **enterokromafin-benzeri hücreler**dir; bazı kaynaklarda mast hücresi olarak nitelendirilirler; kolinerjik uçlardan salıverilen asetilkolin ve G hücrelerinden salıverilen **gastrin** bu hücrelerden **histamin** salıverilmesini artırır. Salıverilen histamin de paryetal hücreleri H_2 reseptörler aracılığı ile stimüle eder. SS hücreleri parasempatik innervasyona sahiptirler; parasempatik stimülasyonun bu hücreler üzerindeki egemen etkisi somatostatin salgısının inhibisyonudur. Bu durum, somatostatin'in asid salgısını inhibe etmesi nedeniyle sonuçta asid salgısının stimülasyonuna neden olur (disinhibisyonla stimülasyon). Mukozal pleksustaki **bombezinerjik nöronlar** ise somatostatin salgısını artırırlar. SS hücrelerinin önemli bir fonksiyonu yanı başlarındaki gastrin salgılayan hücreleri ve paryetal hücreleri inhibe etmeleridir. Paryetal hücrelerin salgıladığı H^+ ise SS hücrelerini stimüle ederek asid salgılama üzerinde negatif feedback inhibisyon yapar (Şekil 95.1).

Midenin asid salgılaması üzerinde etkili yukarıda sayılan faktörler, paryetal hücreler üzerindeki reseptörleri aktive ettikten sonra bu hücreler içindeki etkilerini çeşitli transmembranal sinyal transdükleme sistemleri aracılığı ile yaparlar. Gastrin ve asetilkolin **fosfoinozitid hidrolizi**ni artırırlar ve bunun sonucu oluşan inozitol trifosfat ($İP_3$) ve diasilgliserol aracılığı ile asid salgısını stimüle ederler. Histamin ise aynı olayı **adenilil siklazı** aktive ederek sAMP aracılığı ile yapar. Somatostatin Gi proteini aracılığı ile adenilil siklazı inhibe ederek asid salgısını inhibe eder. **Farklı postreseptör mekanizmalar** ile etki yaptıkları için histamin ve gastrin veya histamin ve asetilkolin birbirlerinin asid salgılatıcı etkilerini potansiyalize ederler.

Peptik ülser: Peptik ülser, mide ve duodenum ülseri için kullanılan ortak addır. İki önemli özelliği asid ve pepsin ile temas eden yerlerde olması ve en az muscularis mukoza'ya kadar işlemiş olmasıdır. Mide anastomozu yapılmışsa anastomozun ilerisindeki barsak segmentinde de oluşur. Muscularis mukoza'ya kadar inmeyen yüzeyel doku kaybı **erozyon** diye adlandırılır. Mide ve duodenum ülserleri her ne kadar peptik ülser diye aynı ad altında toplanırlarsa da bu iki tür ülser, gerçekte patojenez, klinik seyir ve tedaviye cevap verme bakımından birbirinden oldukça farklıdırlar. Nisbeten sık görülen hastalıklardır; daha çok, orta ve ileri yaşta ortaya çıkarlar. Ortak yönleri, spontan olarak nedbeleşebilmeleri, nisbeten sık nüksetmeleri (ilaçla tedaviden sonra bile) ve her zaman ağrı ve diğer belirtiler vermemeleridir. Bu üç özelliğin **tedavi bakımından önemi** şu noktalarla ilgilidir. (i) Çeşitli klinik incelemelerde görüldüğü gibi ilaç yerine plasebo kullanılması, birkaç haftada olguların yaklaşık % 50'sinde semptomların geçmesine ve/veyanedbeleşmeye neden olabilir. İyi bir ilaç bu oranı plaseboya göre istatistiksel bakımından anlamlı bir derecede yükseltmelidir. (ii) İlaçla tedavinin amacı birinci planda ülserin nedbeleşmesini sağlamak olmalıdır. Semptomların düzeltilmesi mutlaka nedbeleşme olduğu anlamına gelmez ve bazen de nedbeleşme olduğu halde hastanın semptomları devam edebilir. Nedbeleşme olduğu, ancak, radyolojik inceleme ve endoskopik incelemelerle ortaya konulabilir. (iii) Hastalığın **nüks etmesi** nedeniyle, **genellikle 4–6 hafta kadar süren yoğun başlangıç tedavisi**nden sonra **idame tedavisi** yapılması uygun olur ve nüks olasılığını azaltır. (iv) Peptik ülserin aşırı asid veya pepsin salgılanması ile her zaman bir ilişkisi olmadığı halde, ilaçla, asid salgılanmasının azaltılması veya asidin nötralizasyonu nedbeleşmeye yardım eder ve semptomları azaltır.

Duodenum ülseri, duodenumun ilk birkaç cm'lik kısmında (duodenum bulbusunda) mukozada ülser ve onun çevresinde çoğu zaman inflamatuvar değişiklik olması ile karakterize çok etiyolojili bir sendromdur. En



Şekil 95.1. Midenin **fundus (A)** ve **antrum (B)** bölgelerinde yerleşmiş bulunan ve fundustaki bezlerin paryetal hücrelerinde asid salgılanmasını etkileyen çeşitli nörohumoral mekanizmalar ve birbirleri ile ilişkileri. Ach: Asetilkolin; Bom. bombezin, His: histamin; ST: somatostatin. (+) işareti yanındaki endojen etkin maddenin stimülasyon yaptığını, (-) işareti ise inhibisyon yaptığını gösterir.

sık görülen nedenleri **aşağıdaki üç durum**dur: (i) Midede Helicobacter pylori infeksiyonu, (ii) Non-steroidal antiinflamatuvar analjeziklerin kullanılması ve (iii) Zollinger-Ellison sendromu ve benzerleri gibi aşırı gastrik asid salgılanmasının eşlik ettiği durumlar. Olguların az bir kısmında, kronik hastalıklar sırasında veya akut olarak ağır strese maruz kalınan durumlarda (travma, ağır infeksiyon ve cerrahi girişim gibi) **stres ülseri** şeklinde ortaya çıkabilir. Glukokortikoid ilaçla tedavi sırasında oldukça seyrek bir şekilde gelişebilir; 3335 hastaya dayanan bir meta-analiz incelemesinde oran % 0.4 bulunmuştur. (Conn ve Poynard, 1994). Sigara tiryakiliği ve kronik alkol alınışı da oluşmasına yardım eder. Aynı nedenlerle mide mukozasının zedeleyici etkenlere karşı rezistansının kırılması mide ülserinin patojenezinde de önemli rol oynar.

Yukarıda yazılı üç ana nedenden ilki olan **Helicobacter pylori infeksiyonu** özellikle duodenum ülserinin en sık görülen nedenidir ve peptik ülser olgularının ekserisinde bulunur. Bu bakteri, kamçılı (flagellat), spiral şeklinde, gram-negatif bir basildir; mide mukozası **dokusu içine** yerleşir. Endoskopik mukoza biyopsisi ile veya bu bakteri midede üreyi hızlı bir şekilde CO_2 ve amonyaka çevirdiğinden ağızda ^{14}C ya da ^{13}C ile işaretli üre verilerek yapılan nefes testi ile teşhis edilir. Zollinger-Ellison sendromu veya non-steroidal antiinflamatuvar analjezik ilaç kullanma gibi spesifik bir nedenin sözkonusu olma-

dığı duodenum ülseri olgularının % 90'ından fazlasında **mide antrumunda** epitel içinde H. pylori'nin yerleştiği bulunmuştur. Mide ülseri olanlarda oran % 70 kadardır. H_2-reseptör blokörleri ile yapılan rutin tedaviye, H. pylori eradikasyonuna yönelik **antibakteriyel tedavi** (bak. s. 1539)'nin eklenmesinin; nedbeleşme oranını yüzde 70'lerden 90'lara çıkardığı ve ülser nüksünü önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Ancak bazı ülkelerde genel nüfus örneklerindeki bireylerin yaklaşık % 50-90'ında midede H. pylori'ye rastlanması, fakat peptik ülser oranının bu kadar yüksek olmaması, bu bakterinin ülserin ana nedeni değil, ona zemin hazırlayan, "gerekli, fakat yetişmez" nitelikte bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Midenin Helicobacter infeksiyonu kronik gastrite neden olur ve zamanla mide kanseri oluşması ve mukoza ile ilişkili lenfoid tümör (MALT, mucosa- associated lymphoid tumor) gelişmesi riskini artırır.

Çok tutulan bir görüşe göre gastrointestinal kanalın peptik ülser oluşan bölgesindeki mukozanın **zedeleyici (ülser-yapıcı) etkenlere karşı direnci** ile zedeleyici etkenler arasında normal durumda varolan dengenin bozulması peptik ülser oluşumuna neden olur. Mukozanın direnci, zedeleyici etkenlerin durumuna göre adaptif değişmeler gösterir; böylece mukozanın bütünlüğü (integritesi) korunur, zedelenme olsa bile onarılır. **Zedeleyici doğal etkenlerin başlıcaları** hidroklorik asid, pepsin ve peptik etkinlik, duodenumdan geri peristaltizm (refluks) sonucu mideye safra girmesi ve stazistir. Asid, mukozayı yüzeyden zedeleyebileceği gibi, bazı durumlarda **H^+'in geri-difüzyonu (back-diffusion)** sonucu doku içine girerek de etkileyebilir. Çeşitli ilaçlar, başta mukozanın prostaglandin sentezini azaltan aspirin-benzeri analjezik ilaçlar (non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar) ve glukokortikoidler olmak üzere mukozayı zedeleyebilirler; kahve, çay ve kolalı içkiler içinde alınan kafein de asid salgısını stimüle ederek zedeleme yapabilir. Sigara tiryakilerinde olduğu gibi devamlı nikotine maruz kalma gastroduodenal mukozada zedeleyici doğal faktörlerin etkinliğini artırır; bunda nikotinin asid salgısı üzerindeki potansiyel artırıcı etkisinden ziyade, mukozada prostaglandin sentezini azaltmasının ve güçlü bir vazokonstriktör olan tromboksan'ın sentezini artırmasının rolü olabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür.

Mukozanın direncinin sadece epitel hücreleri aracılığı ile değil, mukozanın yüzeyindeki çeşitli tabakaların ve mukoza kan dolaşımının katkısı ile de sağlandığına inanılmaktadır. **Mukoza direncini oluşturan başlıca faktörler** şunlardır: (i) Mukoza üzerine yapışmış olan ve çalkalanmadan etkilenmeyen **mukus tabakası,** hem koruyucu bir tabaka oluşturur ve hem de kendi içinde hapsedilen HCO_3^- iyonları ve kendini oluşturan glikoprotein moleküllerinin elektronegatif radikalleri aracılığı ile H^+'yi nötralize eder; lumende pH 1-2 dolayında olduğu halde, mukus tabakası içinde 7 dolayındadır. (ii) Gastroduodenal epitel hücrelerinin salgıladığı HCO_3^- mukus tabakasının üzerinde bir nötralize edici tabaka oluşturur. (iii) Mide mukozasında oluşan **prostaglandinler;** asid salgısı üzerindeki frenleyici etkileri yanında, bu etkiden bağımsız "sitoprotektif" etkinlik gösterirler (bak. 89. Konu). (iv) Kısmen prostaglandinlerin sitoprotektif etkinliğine bağlı olarak mukusun devamlı yenilenmesi ile mukoza üzerinde elektronegatif bir **permeabilite bariyeri** oluşur. Bu bariyer H^+'nin gastrik ve duodenal mukozaya geri-difüzyonunu önler. Bu bariyerin kırılması ve doku içine H^+ ve pepsin sızması, orada ülserojenik etki yapar. (v) **Mukoza kan akımının** yeterli olması mukozanın zedelenmesini önler; mukoza kan akımının azalması ise ülserojenik etkinliği artırır. (vi) Mukoza yüzey epitel hücrelerinin ve tübüler bez hücrelerinin **rejenerasyon yeteneğinin** yeterli olması epiteldeki zedelenmenin kısa zamanda onarılmasını sağlar.

Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçların sınıflandırılması: Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıdaki gruplara ayrılırlar: **(i) Asid salgılanmasını azaltan ilaçlar:** Bunlar histamin H_2-reseptör blokörleri (simetidin ve benzerleri), parasempatolitik ilaçlar (antikolinerjik ilaçlar) ve paryetal hücre membranındaki proton pompasını inhibe eden ilaçlardır. İlk iki alt-gruptaki ilaçlara 72. ve 86. Konularda değinilmiştir. Bunlardan histamin H_2-reseptör blokörleri, parasempatolitik ilaçlara göre daha etkin bir şekilde asid salgısını azaltırlar. Proton pompası inhibitörü imidazol türevi ilaçlar asid salgılanmasını en güçlü şekilde bloke ederler ve sıfırlayabilirler (aklorhidri yapabilirler). Bunlardan omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol halen klinik kullanıma girmiştir. Refleks olarak gastrin salgılanmasını artırdıklarından, sıçanda mide karsinoidi oluşturduğu saptanmıştır. Bu olay gastrin'in fundus mukozasının enterokromafin-benzeri (enterochromaffin-like cells, ECL) hücreleri üzerine trofik etki yapması ile açıklanmaktadır. Adıgeçen ilaçların insanda böyle bir riski halen görülmemiştir. Asid salgısının sürekli azalması sonucu midede görece alkalen bir ortam oluşması orada bakteri kolonizasyonu olasılığını yükseltir; bu da yatkınlık olan durumlarda aspirasyon pnömonisi riskini artırır. **(ii) Antasid ilaçlar:** Salgılanmış asidi, kimyasal reaksiyona girerek nötralize eden bazik metal bileşikleridir. **(iii)** Mukozada ve özellikle ülserli alanda **koruyucu bir tabaka oluşturan ilaçlar:** Bunlar sukralfat ve kolloidal bizmut bileşiklerdir. **(iv) Sitoprotektif ilaçlar:** Bunlar ağızdan etkili olabilen metillenmiş prostaglandin E serisi maddeler ve dayanıklı prostasiklin analoglarıdır. Ülser tedavisinde fazla bir değerleri yoktur. Özel durumlarda mide ve ince barsağı aspirin ve benzeri NSAİİ'lerin ülserojenik etkisine karşı korumak için kullanılırlar. Bir kısmı deneme dönemindedir; mizoprostol ve rioprostil bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Proton pompası inhibitörlerinin de bunlar kadar koruyucu etkisi vardır. **(v) Helicobacter pylori'yi eradike eden antibakteriyel ilaçlar:** Bunlar arasında başta klaritromisin olmak üzere metronidazol, tetrasiklin ve amoksisilin bulunur.

Aşağıda halen peptik ülser tedavisinde kullanılan ve diğer bölümlerde değinilmeyen ilaçlara ayrıntılı olarak değinilmiştir.

I. ASİD SALGILANMASINI AZALTAN İLAÇLAR

Midenin asid salgısını azaltan ilaçlar (antisekretuvar ilaçlar); omeprazol ve benzeri benzomidazol türevleri, histamin H_2-reseptör blokörleri ve antimuskarinik (antikolinerjik) ilaçlardır. Bunlardan en etkili olanı (efikasitesi en yüksek olanı) omeprazol ve benzeri proton pompası inhibitörleridir. Histamin H_2-reseptör blokörlerinin efikasitesi proton pompası inhibitörlerininkinden daha az, fakat antimuskarinik ilaçlarınkinden yüksektir Efikasiteleri yeterli olan ve uzun süreden beri yeterli derecede denenmiş olan histamin H_2-reseptör blokörleri halen peptik ülser tedavisinde en tercih edilen ve en fazla kullanılan ilaçlardır.

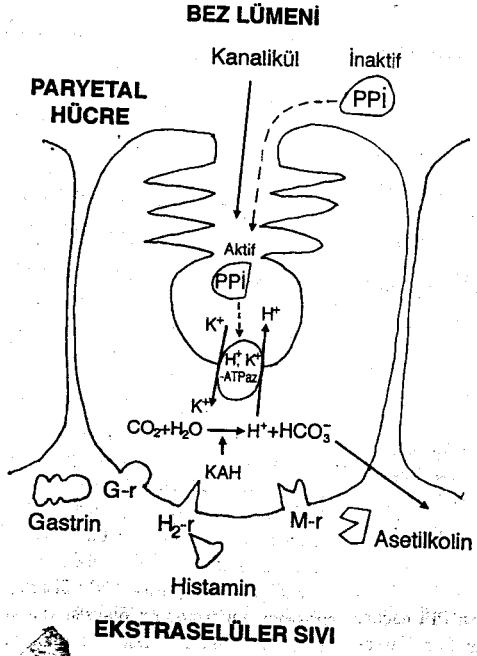
1. HİSTAMİN H_2-RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Halen kullanılmakta olan simetidin, ranitidin, famotidin ve nizatidin'in farmakolojisine ve bunların peptik ülser ve diğer durumların tedavisinde kullanılışına 86. Konuda değinilmiştir. Bu ilaçlarla önce, **4-6 hafta süren başlangıç (hücum) tedavisi** uygulanır; sonra hergün daha düşük dozda ilaç verilerek idame tedavisine geçirilir. H_2-blokörleri ile yapılan ve 6 yıla kadar süren idame tedavisinin etkili ve güvenli olduğu saptanmıştır. Özellikle, ilaçla mide asiditesinin uzun süreli azaltılmasına, bazı araştırıcıların iddialarının aksine, mide suyunda karsinojenik bir madde olan N-nitrozamin oluşması veya mide kanseri riskinin artması, sürekli aşırı bir hipergastrinemi ve histaminosit hücre proliferasyonu gibi durumların eşlik etmediği bulunmuştur (Anonim, 1993).

2. PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ (PPİ'ler)

Mide asid salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzomidazol türevi ilaçlardır. Etkililikleri (efikasiteleri), histamin H_2-reseptör blokörlerininkinden daha yüksektir. Asid salgısını onlara göre farklı bir mekanizma ile bloke ederler. Paryetal hücrelerin apikal membranında ve hücre içine sokulmuş durumdaki sekretuvar kanalikülleri kaplayan tübülovezikküllerde yerleşmiş olan K^+, H^+ -ATPaz enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederler.

Proton pompası adı da verilen ve K^+ ile stimüle edi-



Şekil 95.2. Paryetal bez hücresinin şematik yapısı, proton oluşumu, proton pompası (H+, K+- ATPaz) ve proton pompası inhibitörü ilaçla (PPİ ile) etkileşmesi. r: reseptör; KAH: karbonik anhidraz.

len adıgeçen ATPaz, hücre içinde karbonik anhidraz reaksiyonu sonucu meydana gelen H^+'yi mide lumenine pompalar. Omeprazol ve diğer benzoimidazol türevi ilaçlar zayıf baz niteliğinde maddelerdir. Paryetal hücre sekretuvar kanalikküllerinin düşük pH'li ortamında, iyon tuzağı mekanizmasıyla (bak. 4. Konu) konsantre olurlar. Hepsi de ön-ilaçlardır; paryetal hücrelerin ileri derecede asidik ortamında aktif şekillerine dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak irreversibl inhibisyon yaparlar. Asid salgılanmasının yeniden başlaması ancak yeni pompa molekülü sentezi ile mümkün olur; böylece uzun etki yaptıklarından günde tek doz alınırlar. İyon tuzağı olayı, bu ilaçların K^+, H^+-ATPaz için gösterdiği selektivitenin nedenidir. Omeprazol, aslında diğer ATPaz'ların ve diğer proteinlerin sulfhidril gruplarına bağlanan non-selektif bir sulfhidril bağlayıcısıdır. İn vitro deneylerde nötral pH'de enzim inhibisyonu yapmadığı bulunmuştur.

Gerek bazal ve gerekse stimüle edilmiş asid salgısını (stimulus türü ne olursa olsun) doza bağımlı olarak tam veya tama yakın derecede inhibe ederler. Gastrin salgılanması üzerinde hidrojen iyonunun yaptığı feedback inhibisyonu kaldırdıkları için, mideden kana gastrin salgılanmasını sekonder olarak artırırlar; plazma gastrin düzeyini yükseltirler. Tek bir dozlarının gastrin düzeyinde yaptığı yükselme 7 güne kadar devam edebilir. Pepsin salgılanmasına dokunmazlar.

Bu grupta halen tıbbi kullanıma girmiş 5 ilaç vardır. Bunlar **omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprozol** ve **esomeprazol**dur. Yapıca ve farmakolojik ve farmakokinetik etki profilleri bakımından birbirlerine benzerler. Ağız yolundan verilirler. Omeprazol ve pantoprazolun i.v. injeksiyonla verilen parenteral preparatları da vardır.

Başlıca kullanılış yerleri: (i) Mide ve duodenumda Helicobacter pylori infeksiyonu ile birlikte olan veya olmayan selim mide ve duodenum ülserinin tedavisi, (ii) Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla ilişkili mide ve duodenum ülserlerinin önlenmesi ve tedavisi, (iii) Gastroözofageal refluks hastalığının (GÖRH) tedavisi ve (iv) Zollinger-Ellison sendromunun tedavisidir. Mide ve duodenum ülseri tedavisinde genellikle 4-6 (bazen 8) hafta, H. pylorin'in eşlik ettiği olgularda üçlü tedavi rejimleri içinde (bak. s.1551) 1 veya 2 hafta ve GÖRH tedavisinde 4-8 hafta süreyle kullanılırlar. Aşırı asid salgılanması ile ilişkili dispepsilerde de kullanılabilirler. İnjeksiyonluk şekilleri olanlar, ağızdan ilaç alamayanlarda başlangıç tedavisi için veya anesteziden önce mide asid salgısını durdurmak için kullanılır.

Omeprazol

Tedaviye ilk giren benzoimidazol türevi PPİ ilaçtır. Ağız yolundan alındığında **biyoyararlanımı** formülasyonun türüne göre ileri derecede değişir. Klasik kapsül veya tablet şeklinde verildiğinde midede açığa çıkan ve mide suyunun asid ortamında aktive edilen omeprazol mukozanın mukusundaki ve besinler içindeki proteinlerin sulfhidril gruplarına bağlanır ve biyoyararlanımı çok düşük olur. Bu nedenle **barsakta-açılan kaplamalı (enteric-coated) granüllerle** veya **mikropeletlerle doldurulmuş kapsül** şeklinde verilir. Bu şekilde verildiğinde biyoyararlanımı % 50-65 kadardır. Belirtilen duruma göre, omeprazol; etki yeri olan paryetal hücrelere doğrudan doğruya değil, barsaktan absorbe edildikten sonra kan dolaşımı ile ulaşır. Besinlerle alınma, absorpsiyonunu geciktirir, fakat absorpsiyon derecesini pek değiştirmez. Plazmada albümine ve α_1-asid glikoproteine bağlanmış olarak taşınır. Karaciğerde, esas olarak CYP2C19 (S-mephenytoin 4-hidroksilaz) enzimi tarafından metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; bu enzim genetik polimorfizm gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (0.5-1.5 saat). Buna rağmen tek dozunun asid salgısı üzerindeki etkisinin en az 72 saatte geçmesi; omeprazol'un etki yerine (K^+, H^+ -ATPaz'a) irreversibl olarak bağlanması ve enzimin etkinliğinin ancak yeni enzim sentezi (rejenerasyonu) ile geri dönmesi olayı ile açıklanabilir.

Ağız yolundan günde bir kez 20-40 mg dozunda verilir. Etki süresi uzun olduğu için günlük dozun gece yatarken bir kezde verilmesi yeterlidir. Karşılaştırmalı denemelerde, H_2-reseptör blokörlerine göre ülser ağrısını daha çabuk geçirdiği ve daha erken nedbeleşme sağladığı bulunmuştur. 2 veya 4 haftalık bir uygulama sonucu nedbeleşen olguların oranı, omeprazol verilen grupta daha yüksek bulunmuşsa da uygulama süresi 6-8 haftaya çıktığında oran H_2-reseptör blokörü grubundakine eşitlenir. Duodenum ülserinde başlangıç (hücum) tedavisi 2-4 hafta, mide ülserinde ise 4-8 hafta sürdürülür. Nedbeleşmenin idamesi için sürekli günde 20 mg verilir. Mide ülserine karşı etkinliği, duodenum ülserindekinden ve Zollinger-Ellison sondromundakinden düşüktür. Diğer ilaçlara rezistan peptik ülseri, tedavi edebilir. Zollinger-Ellison sendromunda terapötik etkinliği, H_2-reseptör blokörlerininkinden daha fazladır. Bu indikasyonda günlük dozu 20-120 mg'dır ve günde 80 mg veya daha fazla alınıyorsa bu doz iki keze bölünerek verilir. GÖRH'ye karşı günde 20 mg kullanılır; bu indikasyonda PPİ'ler halen varolan en etkili ilaçlardır. Aspirin ve benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçları uzun süre alan hastalarda (özellikle yaşlılarda) gelişen peptik ülser hastalığının tedavisinde ve bu ilaçlarla birlikte alınarak yapılan profilakside kullanılabilirler ve mizoprostol kadar etkili bulunmuşlardır. Stres ülserine karşı ve asid aspirasyonu sendromu profilaksisi için ve ayrıca asiditeyi azaltıp pıhtının stabilitesini artırdıklarından dolayı yukarı gastrointestinal kanal kanamalarının tedavisi için kullanılabilirler.

Omerprazolun başlıca yan tesirleri diyare, bulantı, başağrısı ve astenidir. Artralji ve eklemlerde şişme yapabilir. Sıçanlarda yüksek dozda uzun süre uygulanması karsinoid tümör yaparsa da Zollinger-Ellison sendromu nedeniyle 9 aya varan bir süre omeprazol alan kısıtlı sayıdaki hastada buna uyan bir yan tesir gözlenmemiştir. Mide pH'sini ileri derecede yükselttiği için midede bakteri kolonizasyonuna neden olabilir; bundan dolayı mide suyunda bakteri sayısını ve nitrit ve N-nitrozamin konsantrasyonunu artırdığı bulunmuştur. Kendisi gibi CYP2C19 enzimiyle yıkılan diazepam, fenitoin, varfarin ve diğer bazı ilaçların eliminasyonunu yavaşlatabilir. H. pylori yerleşmiş hastalarda tek başına (antibiyotiksiz) omeprazol ve benzeri ilaçlarla sürekli asidite azalması Helicobacter gastrini artırabilir; ayrıca,mide kanseri için ön basamak teşkil eden atrofik gastrit insidensini artırır

Lansoprazol

Yapısı, terapötik etki mekanizması ve farmakolojik etki profili bakımından omeprazol'a benzer. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; yarılanma ömrü omeprazolunkinden uzundur (2 saat). Asidik ortamda AG-2000 adlı aktif metabolitine çevrilir ve mide mukozasında birikir. Peptik ülsere karşı ağızdan günde bir kez 30 mg dozunda ve omeprazol için belirtilen sürelerde kullanılır. Helicobacter pylori'nin mide mukozasında çoğalmasını ve bu bakterinin üreaz etkinliğini azaltır. Üreaz, bu bakterinin ürettiği üreden, tahriş edici amonyak oluşturarak ülserojenik etkinliğe katkıda bulunur. H. pylori ile ilgili etkiler biraz daha az olarak omeprazolda da bulunur. Ancak bu etkilerin, sözkonusu ilaçların terapötik etkinliğine katkısı tam olarak belirlenmemiştir. Lansoprazol, Zollinger-Ellison sendromunda yüksek dozda kullanılır; başlangıçta günde 60 mg verilir, alınan yanıta göre günlük dozu artırılır.

Yan tesirleri, omeprazol için sayılanlara benzer. Orada belirtilen ilaçlarla etkileşme potansiyeli daha düşüktür.

Pantoprazol

Omeprazol analoğu daha yeni bir ilaçtır. Özellikleri bakımından ona yakından benzer. Peptik ülser için tavsiye edilen günlük dozu 40 mg'dır; duodenum ülserinde 2-4 hafta ve mide ülserinde 4-8 hafta uygulanır. Diğer iki ilaç için belirtilen ilaç etkileşmelerini göstermez. Başağrısı ve orta veya şiddetli diyare, karnın yukarı kısmında ağrı, flatulans, ciltte döküntü ve kaşınma yapabilir.

Diğer ilaçlar : Rabeprazol ve esomeprazol H.pylori'ye karşı günde 2 kez ikisi de 20 mg dozunda üçlü tedavi rejiminde 1 veya 2 hafta kullanılır. Gastroözofageal refluks hastalığında günlük dozları sırasıyla 20 mg ve 50 mg'dır, sabahleyin tek doz halinde alınırlar. Rabeprazol selim mide ülserinde ve duodenum ülserinde günde bir sabahleyin 20 mg verilir.

3. ANTİMUSKARİNİK İLAÇLAR

Midenin asid salgılayan paryetal hücreleri üzerindeki muskarinik M_3-reseptörleri ve onların yakınındaki histaminositler ve mide antrum mukozasındaki gastrin hücreleri gibi asid salgısının kolinerjik (parasempatik) stimülasyonuna aracılık eden hücrelerin (bak. Şekil 95.1) M_1-reseptörlerini bloke ederler. Böylece, salgılatıcı parasempatik tonusun azalması sonucu asid ve pepsin salgısını azaltırlar. Asid salgısının hacmini düşürürler; fakat asid konsantrasyonunu (dolayısıyla pH'yi) yukarıdaki diğer iki tür ilaç grubu kadar değiştirmezler. Öte yandan midenin boşalma süresini uzatarak, birlikte verilen antasid ilacın daha uzun süre midede kalmasını ve etkisini tamamiyle gösterebilmesini sağlayabilirler. Diğer ilaçlardan farklı olarak antispazmodik etkileri de vardır; bu etkilerinden dolayı da ağrının giderilmesini sağlarlar. Pirenzepin ve telenzepin gibi M_1-reseptörleri nisbeten selektif olarak bloke eden "gastroselektif" ilaçlar klinik uygulamada bir üstünlükleri olmadığı için artık kullanılmamaktadır.

4. SOMATOSTATİN

Somatostatin-14 ve onun analogu olan **oktreotid**'in özel durumlarda peptik ülser tedavisinde kullanılışına ve farmakolojisine 84. Konuda değinilmiştir.

II. ANTASİD İLAÇLAR

Mide mukozasının salgıladığı hidroklorik asidi nötralize ederek mide suyunun asidliğini azaltan ve ağız yolundan alınan, lokal etkili ilaçlardır. Bunlara gastrik antasidler adı da verilir.

Yukarıda belirtildiği gibi mide mukozası tubuler bezlerindeki paryetal hücrelerden salgılanan hidroklorik asidin, mide suyunda oluşturduğu pH, mide boşken (insan aç iken) yaklaşık 1'dir; başka bir deyişle mide suyu asidliği yönünden desinormal (0.1 N) hidroklorik asid solüsyonuna aşağı yukarı eşdeğerdir. Mide suyu pH'sinin ilaçlarla 1'den 2'ye yükseltilmesi onun H^+ iyonu konsantrasyonunun %90 oranında azaltılması, 3'e yükseltilmesi ise %99 oranında azaltılması demektir. Mide suyundaki asidin bir fonksiyonu, besin içindeki proteinlerin sindirimi için gerekli pepsin'in aktif durumda tutulmasıdır. Mide suyunun pH'si 3'e yükselince pepsin etkinliği azalmaya başlar, pH 6 veya daha yukarı çıktığında pepsinojenin pepsine dönüşümü tamamiyle inhibe edilir ve bu enzime bağlı sindirim durur. pH, 7'nin üstüne çıkarsa pepsinin etkinliği irreversibl bir şekilde inhibe edilir.

mide suyunun pH'si aynı zamanda, **gastrin salgılanmasını** etkileyen en önemli faktördür. Şöyle ki pH, 4-5'in üstüne çıktığında gastrin salgılanması belirgin bir şekilde artar ve bu hormon mide suyunun asidliğinin sürdürülmesini sağlar. pH'nin 2'nin altına düşmesi halinde gastrin salgısı durur. Vagus sinirinin stimülasyonu veya antrumun gerilmesi de gastrin salgısını artırır. Mide mukozasındaki hücreler tarafından salgılanan prostaglandin E_2'nin de asid ve pepsin salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynaması olasılığı vardır. Bu son otakoid madde ve benzerleri asid ve pepsin salgısını azaltırlar; ayrıca mukoza epitel hücrelerini aside ve diğer zedeleyici etkenlere karşı korurlar.

Yukarıda belirtilen duruma göre midede asid ve pepsin salgılanması ile gastrin salgılanması arasında etkinlik gösteren bir **negatif feedback mekanizma** vardır. Bu mekanizma nedeniyle antasidlerin etkinliği kısıtlı kalır. Bu ilaçlarla tedavi sırasında, mide suyunun asidliği azaltılır (pH'si yükseltilir); fakat belirli bir süre içinde salgılanan asid veya pepsin miktarı azaltılmaz, aksine artırılır. Artma normal miktarın 15-20 katına çıkabilir. Bu nedenle antasid ilaçlar mide içinde, deney tüpü içinde olduğu kadar etkin olamazlar.

Antasid ilaç verildiğinde artmış olan asid salgısı, ilaç mideyi terkettikten sonra da devam edebilir; bu olay **"rebound asid salgılanması"** diye adlandırılır. İlaçla mide suyu pH'si 5'in üstüne çıkarılmışsa sözkonusu olay belirginleşir. **Bu nedenle antasid tedavi sırasında pH'nin 5'in üstüne çıkarılmaması tavsiye edilir; öngörülen hedef pH'yi 3 ve 5 arasında olacak şekilde yükseltmektir.** Antasidlerin asit azaltıcı tek ilaç grubu oldukları dönemdekine göre günümüzde daha düşük olan mutad dozlarda pH'nin bu aralığının üstüne geçmesi ve belirgin bir rebound oluşması beklenmez. Nitekim eski yayınlarda rebound yapmaya daha yatkın olduğu bildirilen kalsiyum bileşiklerinin bir örneği olan kalsiyum karbonatı bir kezde yaklaşık 1.4 veya 2 g dozlarında alan gönüllülerde belirgin bir rebound pH yükselmesi olmamıştır (Hurlimann ve diğ. 1995 ve Simoneau, 1996). Rebound salgılamanın nedeni, pH bu sınırı geçtikten sonra mide mukozasından gastrin salgılanmasının H+'nin yaptığı feedback baskıdan kurtularak kamçılanmasıdır.

Gastrin salgılandığında mide motilitesi artar; bu durum antasidlerin spazma bağlı olarak gelişen ağrıya karşı etkinliğini azaltır. Antikolinerjik ilaçlar bu durumu önleyebilirler.

Antasid ilaçlar peptik ülser olgularında **üç amaçla kullanılır :** (i) Ülserin nedbeleşmesini kolaylaştırmak ve hızlandırmak, (ii) Ülserin neden olduğu ağrıyı gidermek ve (iii) İyileşmiş hastalarda tekrar ülser gelişmesini önlemek.

Antasidlerin diğer etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşmeleri: Antasid ilaçlar nötralizan etkilerinden başka, peptik ülser tedavisi yönünden yararlı olabilecek ikincil bazı etkiler de gösterirler.

Aluminyum bileşiklerinin **astrenjan etki**leri vardır. Bu, ilacın protein çöktürücü etkisi demektir. Ülser yüzeyindeki parçalanmış hücre tabakasının proteinlerinin çökmesi sonucu oluşabilecek ince kabuğun, ülserin mide suyu tarafından etkilenmesini azalttığı ileri sürülmüştür.

Suda süspansiyon halinde kalan ilaçlar bir bulamaç şeklinde ülser yüzeyine yapışarak onun üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturabilirler. Bu etki asid nötralize edici etkisi çok düşük olan sukralfatta belirgindir. Buna **demulsent etki** denilir. Bazı antasidler süspansiyon şeklinde kullanılırlar veya bunların katı farmasötik şekilleri alındığında midede süspansiyon haline geçerler. Antasid ilacın mide mukoza yüzeyine yapışması, onun antasid etkinliğinin midenin boşalmasından sonra, azalmış da olsa bir süre daha devamına olanak verir.

Suda çözünmeyen ilaç partikülleri asidi üzerlerine adsorbe etmek suretiyle onu nötralize edebilirler. Esas etki olan nötralizan etkinin bile peptik ülseri düzeltme bakımından önemi kısıtlı olduğundan, sayılan ikincil etkilerin tedavi yönünden değerleri daha da kısıtlıdır. Aluminyum ve magnezyum bileşikleri ve daha az derecede olmak üzere silikatlar, mide mukozasını zedeleyen **safra asidlerini de adsorbe ederler.** Duodenum içeriğinin, dolayısıyla safranın, mideye geri gelmesi (duodenogastrik refluks), ülserlilerde görece sık olur ve bu olayın ülser patojenezine katkısı olduğu ileri sürülmüştür. Bazı antasidlerin safra asidlerini absorbe etmesi anti-ülser etkinliğe katkıda bulunabilir.

Antasid ilaçlar, gastrin salgılanması üzerinde H+ iyonunun yaptığı inhibitör etkiyi ve SS hücreleri üzerinde bu iyonun yaptığı artırıcı etkiyi nötralizasyon sonucu azaltmaları nedeniyle, mide G hücrelerinden **gastrin salgısını** ve gastrinemiyi artırırlar. Bu etkiye karşı peptik ülserli hastalar, normal kimselerden daha duyarlıdırlar. Bunun rebound asid salgılanmasındaki önemine yukarıda değinilmiştir. İlgili bölümde değinildiği gibi magnezyum ve aluminyum bileşikleri **barsak transit süresini** değiştirebilirler. Antasid ilaçların özofagus alt sfinkterinin tonusunu artırdıkları ileri sürülmüştür.

Sodyum bikarbonat hariç, diğerleri birçok ilacın (tetrasiklinler, fluorokinolonlar, izoniazid, dijitaller, demir bileşikleri, varfarin, kinidin, klorpromazin ve simetidin gibi absorpsiyonunu (özellikle hızını) azaltırlar. Absorpsiyon azalmasında aluminyum ve magnezyum bileşiklerinin diğer birçok ilacı adsorbe etmesi ve ayrıca bunların (kalsiyum bileşikleri dahil) tetrasiklinlerle ve fluorokinolonlarla şelasyon yapması rol oynar. Bu nedenle diğer ilaçların antasid ilaçlardan en az iki saat önce ya da sonra alınması tavsiye edilir.

Antasidlerin in vitro değerlendirilmesi: Antasid ilaç müstahzarlarının etkinliği, sudaki solüsyon veya süspansiyonlarını tamamiyle nötralize etmek veya belirli bir pH değerine kadar (örneğin pH=4'e kadar) nötralize etmek için gereken hidroklorik asid miktarı üzerinden değerlendirilebilir. Böylece her bir müstahzarın belirli bir ağırlık veya hacminin (genellikle bir doz biriminin) asid bağlama kapasitesi (başka bir deyişle **asid nötralize etme kapasitesi**) in vitro saptanır. Bunun için belirli miktardaki antasid ilaç üzerine, mutad olarak 0.1 N hidroklorik asid solüsyonu aralıklı olarak dökülerek titrasyon (titrimetri) yapılır, nötralize edilen asid miktarı, ilacın sudaki solüsyon veya süspansiyonunun başlangıçtaki pH'sini, titrasyon için kullanılan asidin (çoğu zaman 0.1 HCl) pH'sine getirmek için sarfedilen total asid miktarıdır. **Sonuç, 0.1 N hidroklorik asid solüsyonunun hacmi ya da mmol (veya mEq) hidroklorik asid miktarı şeklinde belirlenir.** Bu miktara ilacın doz biriminin **antasid kapasitesi de denilir.** Nötralizan etkinin değerlendirilmesinde, saptanması gereken diğer bir parametre **ilacın asidi nötralize etme hızıdır.** Antasidler genellikle suda az çözünen bileşikler olduklarından, H^+ iyonunu bağlayan komponentlerini (anyon ve katyonlarını) ortama yavaş olarak salıverirler. Bu nedenle asidle titrasyon sırasında pH düşmesi genellikle yavaş olur. Hızın göstergesi, titrasyon eğrisinde gözlenen yarım saatteki pH düşmesinin, deney sonundaki total pH düşmesine yüzde olarak oranıdır. Bu değer sodyum bikarbonat gibi suda kolay çözünen bir ilaç için % 100'dür; diğerlerinde bu değerin altındadır.

İyi bir antasid, fazla miktarda asidi kısa zamanda nötralize edebilmelidir. Aksi halde, ilaç midede etkisini yeteri kadar gösterme olanağını bulamadan , midenin boşalması sonucu ince barsağa atılır. Süspansiyon şeklindeki sıvı müstahzarlar, tablet şeklinde olanlara oranla daha hızlı nötralizasyon yaparlar ve tablete tercih edilirler. Tabletlerin nötralize etme hızını artırmak için, **bunlar ağızda çiğnendikten sonra yutulurlar.**

Antasid ilaç müstahzarları kimyasal bakımdan eşdeğer olsalar bile, yukarıda belirtilen parametreler bakımından eşdeğer olmayabilirler. Bu nedenle her bir müstahzarın ayrı olarak değerlendirilmesi gerekir. Bazı ülkelerde antasid müstahzarların farmasötik şekilleri içindeki maddenin miktarı sadece antasidin ağırlığı üzerinden değil, fakat ayrıca, nötralize edebildiği hidroklorik asidin mEq (veya mmol) miktarı üzerinden de ifade edilir.

Antasid ilaçların sınıflandırılması: Antasid ilaçlar, kimyasal bakımdan, hidroklorik asid ile reaksiyona giren bazik metal tuzları veya hidroksidleridir. Vücutta belirgin metabolik alkaloz yapıp yapmadıklarına göre, sistemik etkili olanlar ve sistemik etkili olmayanlar diye iki bölüme ayrılırlar. Sistemik etkili olanlar anyonik kısımları ile, sistemik etkili olmayanlar ise katyonik (metalik) kısımları ile nötralizasyon yaparlar.

Sistemik etkili olmayan antasidler, aluminyum, kalsiyum ve magnezyum bileşikleridir. Bu bazik bileşikler midede asidi nötralize ettikten sonra metal iyonu, suda çözünen klorür tuzu haline geçer. İnce barsağa geldiğinde metal klorürlerin büyükçe bir kısmı **aşağıdaki reaksiyonlar nedeniyle çöker** ve az bir kısmı dışında absorbe edilmeden feçeste kalır: (i) İnce barsak suyu içinde bikarbonat iyonu ile denge halinde karbonat iyonu da vardır ve bu nedenle sözkonusu metallerin suda pek çözünmeyen karbonat tuzları oluşur. (ii) Yağlı besinlerin sindirimi sonucu serbest kalan yağ asidleri metallerle birleşirler ve bu metallerin suda çözünmeyen sabunları oluşur. (iii) Metaller barsak suyunun fosfat iyonları ile reaksiyona girerler ve suda çözünmeyen fosfatlar halinde çökerler.

Metalin ancak çok az bir kısmının absorbe edilmesi ve ayrıca ince barsak suyundaki doğal bikarbonatı, karbonat şeklinde çöktürmesi alkaloz gelişmesini önler. Bu nedenle bu tür ilaçlar serum bikarbonat düzeyini pek değiştirmezler ve asid-baz homeostazını fazla bozmazlar. Sistemik etkili olmayan antasid ilaçların çok az miktarda absorbe edilen metal iyonu, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda itrahın yavaşlığı nedeniyle sorun yaratabilir. Böbrek fonksiyonu normal olan kimselerde söz konusu metal iyonları oldukça hızlı bir şekilde itrah edilirler.

Sistemik etkili olan antasidler, sodyum bikarbonat ile onun aluminyum hidroksidli türevi olan dihidroksialuminyum sodyum karbonattır. Sodyum bikarbonatın, ağızdan alındığında **metabolik alkaloz** yapmasının nedeni şunlardır: (i) Normal durumda, ince barsağa gelen mide suyu içindeki hidroklorik asid, ince barsak suyu içinde doğal olarak bol miktarda bulunan bikarbonat anyonunu nötralize eder. (ii) İlaç olarak sodyum bikarbonat verildiğinde ise, mide suyundaki asid nötralize edildiği için, ince barsak suyu içindeki doğal bikarbonat nötralize edilmeden kalır ve sodyum bikarbonat şeklinde absorbe edilir.

1. ALUMİNYUM BİLEŞİKLERİ

Asid bağlama kapasiteleri ve hızları en düşük olan, zayıf antasidlerdir. Demulsent, astrenjan ve adsorban etki de gösterirler. Astrenjan etkileri nedeniyle hafif derecede irritasyon yapabilirler. Adsorban etkileri, diğer ilaçların absorpsiyonlarını bozabilmeleri (etkileşme) yönünden önemlidir. Aluminyum bileşiklerinin mide asidi ile etkileşmesi sonucu oluşan aluminyum klorür kısmen,besin kaynaklı fosfatları suda çözünmeyen aluminyum fosfat şeklinde bağlar ve onun absorpsiyonunu engeller; bu

bileşiklerin uzun süre kullanılması **hipofosfatemi** yaparak vücutta kalsiyum/fosfat dengesini bozabilir. Ayrıca barsakta fluorür'ü de bağlayabilirler. Aluminyum bileşiklerinden midede oluşan aluminyum klorür %17-30 oranında ince barsaktan absorbe edilir ve böbreklerden tümüyle itrah edilir. Aluminyum bileşikleri **konstipasyon** oluşturmaları nedeniyle genellikle tek başlarına kullanılmazlar. Konstipasyonun, aluminyum bileşiklerinin mide-barsak düz kasını gevşetmelerine bağlı olduğu sanılmaktadır. Aynı nedenle midenin boşalmasını biraz geciktirebilirler.

Aluminyum hidroksid

Gerçekte aluminyum hidroksid ile aluminyum oksid karışımıdır. Düşük olan asid bağlama kapasitesi, ilacın durmakla polimerlere veya alumina'ya dönüşmesinden dolayı, zamanla daha da azalabilir.

Barsakta büyük bir kısmı aluminyum fosfat haline geçer; bu nedenle fosfatların absorpsiyonunu azaltır. İdrar yollarında oluşan fosfatlı taşların önlenmesi için kullanılabilir. Hipofosfatemi ve hipofosfatüri yapar. Hipofosfatemi kalsiyumun barsaktan absorpsiyonunda ve kemiklerden mobilizasyonunda artmaya neden olur. Bu ilaç son dönem kronik böbrek yetmezliği olgularında gelişen renal osteodistrofiye bağlı hiperfosfateminin düzeltilmesi için de kullanılabilir (bak. 80. Konu).

Aluminyum hidroksid, **jel** halinde veya **kurutulmuş jel** halinde bulunur. Aluminyum hidroksid jeli süspansiyon şeklindedir ve %3.6-4.4 aluminyum okside (AlO3) eşdeğer ilaç içerecek şekilde standardize edilmiştir. Bir mililitresi, müstahzarına göre değişmek üzere, yarım saatte 0.4-1.8 mmol hidroklorik asid nötralize eder. Kurutulmuş aluminyum hidroksid jeli ise 15 kat daha fazla madde içerir (yaklaşık % 50-57.5 aluminyum oksid eşdeğeri) ve tablet şeklinde bulunur.

Diğer Antasid Aluminyum Bileşikleri

Bunlar **dihidroksialuminyum sodyum karbonat, bazik aluminyum karbonat, dihidroksialuminyum aminoasetat ve aluminyum fosfat**tır.

Dihidroksialuminyum sodyum karbonat, kimyasal ve farmakolojik bakımdan aluminyum hidroksid ile sodyum bikarbonatın karışımı olarak kabul edilebilir. Antasid etkisi sodyum bikarbonatınki gibi çabuk başlar ve aluminyum hidroksidinki gibi uzun sürer. Sistemik etkisi nedeniyle alkaloz yapabilir. Ağırlığının yaklaşık % 16'sına eşit miktarda sodyum içerir. Asid nötralize etme **kapasitesi en yüksek olan** aluminyum bileşiğidir.

Bazik aluminyum karbonat, aluminyum bileşikleri arasında **en fazla fosfat bağlayan** aluminyum bileşiğidir. Bu nedenle nefrolitiyazis tedavisinde diğer aluminyum bileşiklerine tercih edilir.

Yukarıda sayılan bileşiklerin ilki hariç aluminyum hidrokside göre bir üstünlükleri yoktur. Ancak, **aluminyum fosfat kurutulmuş jeli,** aluminyum hidroksidin aksine mide-barsak kanalında fosfatı bağlamadığı ve onun absorpsiyonunu azaltmadığı için, fosfat absorpsiyonunun azaldığı diyare veya pankreas dış salgı yetersizliği durumunda antasid olarak aluminyum hidrokside tercih edilir.

Aluminyum silikat (kaolin): Sadece adsorban etkisi nedeniyle ve önemsiz derecede asid nötralize eder ve antasid olarak tavsiye edilmez.

2. MAGNEZYUM BİLEŞİKLERİ

Antasid etkileri yanında laksatif etki de yaparlar. Asid bağlama kapasiteleri ve hızları aluminyum bileşiklerininkinden çok daha fazladır. Laksatif etkileri nedeniyle yüksek dozda diyare yapabilirler; genellikle tek başlarına değil, **aluminyum ve/veya kalsiyum bileşikleri ile birlikte** kullanılırlar. Barsaktan %15-30 oranında absorbe edilen magnezyum iyonu böbreklerden çabuk itrah edildiği için normal kimselerde sorun oluşturmaz; fakat böbrek yetmezliği olan hastalarda birikerek hipermagnezemi ve buna bağlı ciddi belirtiler (komaya kadar giden SSS'i depresyonu ve çizgili kas felci gibi) ortaya çıkabilir.

Magnezyum oksid ve hidroksid: Bu iki bileşik uygulamada aynı özelliklere sahiptir; çünkü magnezyum oksid suda magnezyum hidrokside dönüşür ve o şekilde asidi nötralize eder. Etkisi en çabuk başlayan ve hızlı gelişen magnezyum bileşikleridirler; bu bakımdan sodyum bikarbonata benzerler. Asid bağlama kapasiteleri de yüksektir. Yeterli dozda verildiklerinde mide suyunun pH'sini 8'e kadar yükseltebilirler.

Magnezyum oksid, hafif ve ağır toz kadar olmak üzere iki fiziksel şekilde bulunur. Bunlar arasında farmakolojik bakımdan fark yoktur; hafif toz suda daha kolay süspansiyon yapar. Tablet, kapsül veya kaşıkla alınan toz şeklindeki müstahzarlar halinde bulunur. Bir gramı yaklaşık 34 mmol hidroklorik asid nötralize edebilir; müstahzarına göre değişmek üzere bu miktarın 8-20 mmol'luk kısmı 30 dakika içinde nötralize edilir.

Magnezyum hidroksid, % 7-8.5 konsantrasyonunda madde içeren ve **magnezi sütü** (milk of magnesia) denilen süspansiyon şeklinde tek başına kullanılır veya **kurutulmuş magnezyum hidroksid** şeklinde kombine antasid tabletlerin bileşimine girer.

Magnezi sütünün bir tatlı kaşığı (10 ml'si), 27 mmol hidroklorik asid nötralize edebilir. Kurutulmuş magnezyum hidroksidin ise bir gramının asid nötralize etme kapasitesi 35 mmol kadardır.

Hidrotalsit: Kimyaca magnezyum aluminyum hidroksid karbonat hidrattır. Kapalı formülü $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3.4H_2O$'dur. Kristal bir bileşiktir. Doğal olarak bulunan bir mineraldir. Antasid etkisinin özelliği bakımından magnezyum hidrokside benzer, onun kadar güçlü ve çabuk başlayan antasid etkinlik gösterir. Magnezyum hidroksid ve aluminyum hidrokside ayrışarak etki yapar; bu dönüşümden sonra etkinlik kazanması nedeniyle etkisi, magnezyum oksidinkinden daha uzun (1-2 saat arası) sürer. İçerdiği karbonat rezidüsünden dolayı, çok az miktarda olmak üzere karbondioksid de oluşturur. Bir gramı yaklaşık 28 mmol hidroklorik asidi nötralize eder. Güçlü adsorban özelliği de vardır. Yüksek dozda uygulandığında diyare yapabilir.

Magnezyum karbonat: Etki kapasitesi ve hızı, bundan önceki iki bileşiğe oranla biraz düşüktür. Onlardan diğer bir farkı, nötralizasyon sırasında karbon dioksid gazı oluşturması, bundan dolayı midede mekanik gerilmeye, gerginlik duyumsamaya ve geğirmeye (eruktasyon'a) neden olmasıdır. Tablet şeklindeki kombine müstahzarların bileşimine girer.

Magnezyum trisilikat: Bu madde kimyasal bakımdan tek bir bileşik değildir; mineral olarak birçok çeşitleri vardır. Antasid olarak magnezyum mezotrisilikat şekli ($Mg_2Si_3O_8.nH_2O$) kullanılır. Magnezyum bileşikleri arasında asid bağlama kapasitesi ve hızı en düşük olanıdır.

Suda çözünmez, süspansiyon yapar. Midede hidroklorik asidle reaksiyona girmesi sonucu suda kısmen çözünen magnezyum klorür ve suda pek çözünmeyen bir madde olan hidrate **silika** (silisyum dioksid) oluşur. Bu son bileşik nedeniyle magnezyum trisilikat adsorban ve demulsent etki de gösterir. Silika barsaktan çok az absorbe edilir; zayıf nefrotoksik etkisi varsa da itrah fonksiyonu normal olan kimselerde bir sorun oluşturmaz.

Magaldrat: Hidrate edilmiş magnezyum aluminattır ($Al_2H_{14}Mg_4O_{14}.2H_2O$). Kristal toz halindedir; tablet veya süspansiyon şeklinde kullanılır. Kimyasal, bakımdan % 29-40 MgO ile % 26-28 Al_2O_3'ün karışımına eşdeğerdir. Bu iki bileşiği içeren kombine müstahzarlara göre belirgin bir üstünlüğü yoktur.

Magnezyum fosfat: Sayılan diğer magnezyum bileşiklerine göre bir üstünlüğü olmayan bir bileşiktir. Antasid olarak genellikle kullanılmaz.

3. KALSİYUM BİLEŞİKLERİ

Antasid olarak sadece kalsiyum karbonat kullanılır. Dibazik ve tribazik kalsiyum fosfatın zayıf antasid özellikleri vardır; bu maddeler antasid olarak değil, kalsiyum ve fosfat dengesinin negatifleştiği durumlarda (raşitizm gibi) ağız yolundan kalsiyum ve fosfat vermek için kullanılır (bak. 80. Konu). Ağızdan alınan antasid dozdaki kalsiyumun yaklaşık %15'i barsaktan absorbe edilir. Kalsemiyi geçici olarak yükseltebilir. Bu durum üremili hastalar hariç bir sorun oluşturmaz.

Kalsiyum karbonat: Asid nötralize etme kapasitesi yüksek olan ve kuru toz halinde kullanıldığında en ucuz olan antasid ilaçtır. Etkisi çabuk başlar ve uzun sürer. Aluminyum tuzları gibi, tek başına kullanılırsa kabızlık yapar. Midede asidle reaksiyonu sonucu karbon dioksid oluştuğu için midede gerginlik duyumsamaya ve geğirmeye yol açar; gerilmeye neden olabilir.

Önemli bir sakıncası, diğer antasid ilaçlara göre en fazla rebound asid salgılanmasına neden olmasıdır. Bu durum, mide suyunun nötralizasyonuna bağlı indirekt etkiden ve kalsiyum iyonunun mideden gastrin salgılanmasını direkt olarak artırmasından ileri gelir. Ayrıca, sistemik etkili olmayan antasidler arasında kalsiyum karbonat en fazla absorbe edilenidir. **Hiperkalsemi,** hafif metabolik alkaloz ve hiperkalsüriye neden olabilir. Bu durum idrar yollarında taş oluşumunu kolaylaştırır. Nadiren kalsinozis (dokularda ve özellikle böbrekte kalsiyum tuzları çökmesi) yaptığı bildirilmiştir.

Tablet, süspansiyon veya toz şeklinde tek başına ya da diğer antasidlerle kombine müstahzarları bulunur. Bir gramı yarım saat içinde yaklaşık 14 mmol asid nötralize eder.

4. SODYUM BİKARBONAT

Suda fazla çözünmesi nedeniyle etkisi en çabuk başlayan, çabuk gelişen, fakat kısa süren bir antasiddir. Mide suyuna çabuk dağılması nedeniyle midenin boşalması sonucu ince barsağa geçişi de hızlıdır. Bundan dolayı midede kalış süresi kısadır. Bir gramı 12 mmol hidroklorik asid nötralize eder. Yeterli dozda verildiğinde mide suyunun pH'sini kısa sürede ve kısa bir süre için 7 , hatta 8'in üstüne çıkarabilir. Midede asidle reaksiyonu sonucu karbon dioksid oluştuğu için, karbonat bileşiği olan diğer antasidlerin sakıncalarını gösterir.

$$NaHCO_3 + HCl \rightarrow NaCl + CO_2 + H_2O$$

TABLO 95.1
Antasidlerin mutad dozları[1]

İlaç	Doz
Aluminyum hidroksid	
- kurutulmuş	500 mg x 3 ve yatarken
- jel (yaklaşık %4)	5-10 ml x 3 ve yatarken
Aluminyum karbonat	500 mg x 3 ve yatarken
Magnezyum oksid	140-400 mg x 3 ve yatarken
Magnezi sütü (400 mg/5ml)	5-15 ml x 3 ve yatarken
Magaldrat	
- süspansiyon (540 mg/5 ml)	5-10 ml x 3 ve yatarken
Hidrotalsit	500-1000 mg x 3 ve yatarken
Kalsiyum karbonat	350-680 mg x 3 ve yatarken
Sodyum bikarbonat	325-650 mg x 3 ve yatarken

1. Gündüz 3 kez alış, genellikle kahvaltıdan 1 saat önce, kahvaltı ve öğle yemeği arasında ve öğle yemeği ile akşam yemeği arasında yapılır. Ayrıca gece yatarken alınır. Tablet şeklindeki preparatlar çiğnendikten sonra yutulur.

Sistemik etkilerinin bulunması, en önemli sakıncasını oluşturur. Sodyum bikarbonat metabolik alkaloza ve sodyum yüklenmesi sonucu plazma ve ekstraselüller sıvı hacminin artmasına neden olur. Bu yan tesirler normal kimselerde yüksek dozda ve uzunca bir süre kullanıldığında belirginleşir, böbrek yetmezliği olanlarda mutad dozda da oluşurlar. Böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi sodyum alımının düşük tutulması gereken ve/veya asid-baz dengesi bozukluğuna eğilim olan durumlarda kullanılması kontrindikedir.

Halen, antasid etkisinin çabuk başlayıp çabuk gelişmesi nedeniyle ufak dozlarda olmak üzere diğer antasidlerle kombine bir şekilde kullanılır.

Sodyum bikarbonat yerine, antasid olarak **sodyum sitrat** da aynı dozda kullanılabilir. O da sistemik alkaloza neden olabilir.

ANTASİDLERİN KULLANILIŞI

Mide asid salgısını güçlü şekilde azaltan histamin H_2-reseptör blokörü ve proton pompa inhibitörü ilaçların çıkmasıyla peptik ülser ve asidle ilişkili diğer klinik durumların tedavisinde antasid ilaçların **önemi azalmıştır.**

Peptik ülser tedavisi: Antasid ilaçla tedavi duodenum ülserinde nedbeleşmeyi çabuklaştırır ve nüksü kısmen önler. Yüksek dozda (yoğun) antasid verilerek yapılan bazı incelemelerde, endoskopiyle doğrulanmış nedbeleşme oranı ve nedbeleşmenin hızı simetidin ile olana yaklaşık olarak eşit bulunmuştur. Tedavinin ilk haftalarında ağrı üzerindeki azaltıcı etkisi ise, plaseboya göre fazla farklı olmayabilir. Antasidlerle tedavinin **mide ülserindeki başarı derecesi, duodenum ülserindekine göre daha düşüktür.** Günümüzde tek başına yoğun tedavi yerine, histamin H_2-reseptör blokörleri veya proton pompası inhibitörleri ile yapılan tedaviye yardımcı olarak yüksek olmayan dozlarda kullanılırlar. Ayrıca ülser dispepsisini gidermek için kullanılırlar.

Duodenum ülseri olgularının büyükçe bir bölümünde midenin birim zaman zarfında salgıladığı asid, pepsin ve gastrin, normal kimselerdekine göre çok artmıştır. Mide ülserinde böyle bir aşırı salgılama (hipersekresyon) olağan değildir; bundan dolayı, ülserin gelişmesi ile asid salgılanması arasında basit bir neden-sonuç ilişkisi kurmak çoğu kez mümkün değildir. Bununla beraber peptik ülser tedavisinde asid salgısının azaltılması veya salgının nötralizasyonu tedavinin iki ana amacını oluşturur. Asid nötralizasyonu **iki yönden etkili** olabilir: (i) Asidin ülser yüzeyi üzerindeki tahriş edici etkisini azaltır. (ii) Peptik etkinliği (pepsine bağlı proteolitik etkinliği), azaltarak veya durdurarak onun zararlı etkisini ortadan kaldırabilir. Ancak pepstatin gibi güçlü pepsin inhibitörü olan, fakat antasid etkisi olmayan ilaçların ülseri etkilememesi pepsin inhibitörü etkinin, terapötik etkinlik yönünden tek başına fazla bir değerinin olmadığını gösterir.

Antasid ilaçların ve bunların mide suyunda neden oldukları pH yükselmesinin, ülserin nedbeleşmesini hızlandırması veya nüksü önlemesi konusunda araştırıcılar arasında **fikir birliği yoktur** (bak. 9. Baskı 2. Cilt, s.1615).

Duodenum ülserinin ve mide ülserinin **rutin tedavisi** için yapılan **yoğun antasid uygulaması** histamin H_2-reseptör blokörlerinin ve proton-pompası inhibitörlerinin çıkmasıyla, ayrıca H.pylori'ye yönelik tedavi uygulanmasıyla artık önemini kaybetmiştir. Yoğun antasid tedavisine Kitabın 8. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir.

Akut şiddetli ağrılı olgularda ilacın ağızdan saatte bir veya iki saatte bir ağrı geçene kadar verilmesi gerekir. Bu şekildeki uygulamayı hastane dışında sağlamak hemen hemen olanaksızdır. Böyle bir yoğun tedavide geceleyin ilaç verilmesi sorun oluşturur. Hastaya gece yatarken H_2-reseptör blokörü, proton pompası inhibitörü veya antikolinerjik bir ilacı biraz yüksek dozda (örneğin 2 katı) vererek uyku saatinde antasid verilmemesi telafi edilebilir.

Gastro-özofageal refluks (refluks özofajiti): Bu kronik durum, mide suyunun, özofagusun alt kısmına geçmesi sonucu oluşan bir özofajit halidir (bak. 86. Konu). Bazen hiatus fıtığına bağlıdır. Tedavisi için antasid ilaçlar peptik ülser tedavisinde olduğu gibi kullanılabilir. Ancak asid salgısını azaltan ilaçlar tercih edilir. Antispazmodik ve/veya antikolinerjik ilaçlar, özofagusun alt kısmını ve mide ile arasındaki sfinkteri gevşetebilmeleri ve midenin barsağa boşalma süresini uzatmaları nedeniyle kontrindikedirler. Bu hastalıkta metoklopramid gibi gastrokinetik ilaçlar (bak. 98. Konu), histamin H_2-reseptör blokörleri ve proton pompası inhibitörleri ile birlikte kullanılır.

Zollinger-Ellison sendromu: Bu hastalıkta histamin H_2- reseptör blokörleri veya proton pompası inhibitörleri ile yapılan esas tedaviye ilave olarak, peptik ülser tedavisi için kullanılan mutad dozlarda günde 4 veya 7 kez antasid verilir.

Stres ülseri (akut erozyonlu gastrit): Ağır sistemik hastalıklarda oluşan bu ciddi durumda ülser ve kanama oluşumunu yüksek dozda antasid uygulanması önleyebilir ve lezyonların düzelmesine yardım edebilir. Bu tür gastrit ve ülserde histamin H_2 reseptör blokörleri ve pompa inhibitörleri de kullanılır; ağızdan ilaç alamayanlarda injeksiyonla verilebilmeleri avantajdır.

Ülser kaynaklı mide/duodenum kanamalarının tedavisi: Antasid ilaçlar mide asiditesini azaltarak ve pıhtıyı eritebilen proteolitik enzimlerin etkinliğini indirekt bir

şekilde inhibe ederek kanamanın durmasına yardım edebilirler. Bu indikasyonda mide suyunun pH'sini 7'ye kadar çıkartabilen yüksek dozda ve mideden boşalmayı telafi için kısa intervallerle verilmeleri tavsiye edilir.

Asid-aspirasyon (Mendelson) sendromunun profilaksisi: Genel anestezi sırasında regürjitasyon sonucu asid mide suyunun aspirasyonu ile oluşan kimyasal pnömoninin (Mendelson sendromunun) önlenmesinde antasid ilaç uygulanması yararlı olabilir. Histamin H_2 reseptör blokörlerine veya proton pompası inhibitörlerine yardımcı olarak kullanılırlar.

"Mide rahatsızlığı" veya "dispepsi": Epigastrik bölgede ağrı, gerginlik, geğirme ve ağıza ekşi lezzetli mide suyunun gelmesi gibi şikayetlerle kendini gösteren gastrit veya mide disfonksiyonu hallerinde, çoğu kez asid salgısında artma olmaz. Bu durumlarda antasid ilaçların fazla bir yararı yoktur. Ancak ülser dispepsisinde etkilidirler. Bazı olgularda metoklopramid gibi gastrokinetik ilaçlar yararlı olabilir.

Ülserojen etkili ilaçlarla tedavi sırasında profilaktik olarak kullanılışları: Glukokortikoidler ve antiinflamatuvar etkili analjeziklerin (örneğin indometasin, diklofenak, piroksikam, aspirin vb. gibi ülserojen ilaçların) peptik ülser öyküsü olan kimselerde mutlaka verilmesi gerekirse, onlarla birlikte antasid ilaç verilmesi, ülserin aktivasyonunu önleme bakımından yararlı olabilir. Esasında böyle kimselerde ülserojen ilaçlar kontrindikedirler. Fakat bazen hekim uygun bir alternatif bulamazsa bu ilaçları sakıncasına karşın kullanmak zorunda kalabilir. Bu indikasyonda H_2-reseptör blokörleri, pompa inhibitörleri, sukralfat ve mizoprostol tercih edilir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında hiperfosfatemi'nin tedavisi: Bu hastalarda oluşan renal osteodistrofinin (bak. 80. Konu) önemli bir öğesi olan hiperfosfatemiyi azaltmak için aluminyum hidroksid jeli günde 3-4 kez 15-30 ml dozunda ağızdan verilebilir. Mide-barsak içeriğindeki besinsel fosfatı bağlayarak absorpsiyonunu azaltır.

Yan Tesirleri

En sık görülen yan tesirleri **defekasyon sıklığı üzerindekiler**dir. Yüksek dozda, magnezyum bileşikleri diyare, aluminyum ve kalsiyum bileşikleri ise kabızlık yaparlar. Kabızlık diyareye göre daha önemli bir sorun oluşturur; hemoroid ve anal fisürler oluşmasına neden olabilir. Ayrıca kalın barsakta uzun süre kalan feçes içinde antasid bileşiklerle kan kitlesinin birleşmesinden veya metallerin yağ asidleriyle yaptığı sabunlardan ileri gelen topaklar (fekolitler) oluşabilir. Bunlar defekasyon sırasında sıkıntıya neden olurlar.

Defekasyon üzerindeki zıt etkileri nedeniyle aluminyum ve kalsiyum bileşikleri, magnezyum bileşikleri ile kombine edilerek kullanılırlar. Böyle bir kombinasyonda magnezyum bileşiği oranı yüksek tutularak dengenin laksatif etki yönüne kaydırılması tercih edilir.

Diğer bir yan tesirleri, **rebound asid salgılanması**dır (bak. 9. Baskı 2. Cilt s.1608). Bu durum daha önce değinildiği gibi, pek yüksek olmayan dozlarda genellikle sorun oluşturmaz.

Sodyum bikarbonat ve daha az derecede olmak üzere kalsiyum ve magnezyum bileşikleri, daha önce belirtilen alkaloz ve sodyum yüklenmesi gibi **sistemik yan tesirlere** neden olabilirler. Aluminyum ve magnezyum bileşikleri yaklaşık % 1 oranında sodyum içerirler. Düşük sodyum diyeti uygulanan hastalarda antasid ilaç kullanılırken bu durumu hatırda tutmak gerekir. Aluminyum bileşikleri zamanla oluşturdukları hipofosfatemiye bağlı olarak kemiklerden kalsiyum kaybını artırdıklarından uzun süre kullanıldıklarında **osteomalasi** yapabilirler.

Sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat ve magnezyum karbonat gibi midede karbon diokside ayrışan bileşiklerin midede yaptığı gerilme, mide ülserinde istenmeyen bir durumdur.

Diyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezliği olgularında, aluminyum bileşiklerinin uzun süre verilmesi, **ensefalopati (diyaliz demensia'sı)** ile kendini gösteren kronik aluminyum intoksikasyonuna neden olabilir. Böbrek fonksiyonu normal olan kimselerde, barsaktan absorbe edilen az miktardaki aluminyum iyonu çabuk itrah edildiğinden, böyle bir durum oluşmaz. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda magnezyum da vücutta birikebilir ve SSS depresyonuna ve çizgili kas felcine yol açabilir.

Nadir olarak ve özel koşullar altında görülen ilginç bir yan tesir **süt-alkali sendromu** (Burnett sendromu)'dur. Eskiden yapılan yoğun antasid ilaç tedavisinin bir komplikasyonu olarak meydana gelirdi. Özelliklerine Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bak. s.1616).

Sodyum bikarbonat ve kalsiyum karbonat gibi alkaloz yapıcı bileşikler, antasid müstahzarlar içinde alınan düşük dozlarda, idrar pH'sini bazı bazik ilaçların itrahını azaltacak veya asid ilaçların itrahını artıracak kadar değiştirmezler.

Aluminyum ve magnezyum bileşiği antasidler gebeliğin ilk trimestresinde **teratojenik etki potansiyelleri** nedeniyle kullanılmamalıdır; daha sonraki dönemde kullanılabilirler. Bizmut tuzları hiç kullanılmamalıdır. Sukralfat gebelerde kullanılmasında sakınca olmayan bir ilaçtır.

Antasid ilaçların diğer ilaçlarla etkileşmelerine daha önce değinilmiştir.

III. DİĞER İLAÇLAR

1. SUKRALFAT

Sukroz oktasülfat'ın aluminyum hidroksid kompleksidir. Sülfatlanmış polisakkaridlerin (amilopektin ve benzerleri) deney hayvanlarında ülseri nedbeleştirici etkinliği üzerinde yapılan incelemeler sonunda geliştirilmiştir. Antasid etkisi yetersiz derecededir; asidi çok az nötralize eder. Terapötik etkisi, esas olarak mukoza, özellikle ülserli alan, üzerindeki koruyucu etkisine dayanır. Bu etki midede sulu ortamda yapışkan bir jel oluşturması ile ilişkilidir. Ülser oluşmasında ve oluşmuş ülserin kapanmasının engellenmesinde önemli rol oynayan, mide suyu pepsininin yaptığı protein hidrolizi olayını inhibe eder. Ayrıca pepsin ve safra asidlerini adsorbe eder. Pepsin'in enzimatik etkinliğini yaklaşık 1/3 oranında azaltır. Ülserin üzerindeki protein ve fibrinojen tabakası ile kompleks oluşturarak onu örten ve asid, pepsin ve safra asidlerini geçirmeyen yapışkan bir bariyer oluşturur. Mide mukozasında prostaglandin sentez ve salıverilmesini artırmak suretiyle ve olasılıkla diğer bazı endojen maddeler aracılığı ile de sitoprotektif etkinlik ve mukozanın ülserojenik etkenlere karşı savunmasını pekiştirici etkinlik gösterir.

Mide-barsak kanalından çok düşük oranda (%25) ve sülfatlanmış sukroz şeklinde absorbe edilir; absorbe edilen kısım böbreklerden itrah edilir.

Mide ve duodenum ülseri tedavisinde kullanılabilir. Yapılan kontrollu klinik incelemelerde simetidin ve diğer H_2 reseptör blokörlerinin yaptığına eşit bir oranda (4 haftalık tedavi ile hastaların yaklaşık % 60-80'inde) nedbeleşme oluşturduğu saptanmıştır. Ancak terapötik etkinliği adıgeçen ilaçlarınkine göre yavaş geliştiği için ülser ağrısının geçmesi daha geç olur. Ortamın asidliğinin azalması, etkinliğini önemli ölçüde azalttığından proton pompası inhibitörleri ile birlikte alınması tavsiye edilmez; antasid ilaçlarla alınırken onlardan en az 30 dakika sonra verilmesi gerekir. Aynı nedenle, aç karna alınması tavsiye edilir.

Mide ve duodenum ülserinin tedavisi için 4-6 hafta süre ile günde 4 kez (yemeklerden bir saat önce ve yatarken), 1 g dozunda ağızdan verilir. İyileşme olduktan sonra nüksü önlemek için sabah 1 g akşam yatarken 2 g dozunda idame tedavisi için uzun süre kullanılabilir; bu bağlamda duodenum ülserinde, mide ülserinde olduğundan daha etkilidir. Ancak, bazı kaynaklar idame için kullanılmasını tavsiye etmez. Stres ülserlerinde ve gastroözofageal refluks hastalığında da yararlı olabilir.

Şimdiye kadar yapılan incelemelerde ciddi-olmayan nitelikte ve seyrek yan tesir oluşturduğu saptanmıştır. En sık görülen yan tesiri konstipasyondur; %10'a kadar çıkabilen bir oranda görülmüştür. Seyrek olarak bulantı, diyare ve mide sıkıntısı yapabilir. Midenin boşalma süresini bilinmeyen bir nedenle % 30 oranında uzatır. Birlikte antasid ilaç verilmesi sukralfatın etkinliğini azaltır; iki ilaç arasında en az 30 dakikalık bir ara bırakılmalıdır. Sukralfat tetrasiklinlerin, fenitoin, digoksin ve simetidin'in barsaktan absorpsiyonunu belirgin derecede azaltır. Eğer bu ilaçların alınması ile sukralfatınki arasında 2 saatlik bir ara bırakılırsa sözü edilen etkileşme olmaz.

2. KOLLOİDAL BİZMUT BİLEŞİKLERİ

Bizmut bileşikleri (tuzları) eskiden beri peptik ülsere karşı kullanılmışlardır. Son zamanlarda etkinliği yeterli derecede yüksek olan kolloidal bileşikler geliştirilmiştir. Bunlardan en denenmiş olanları **bizmut potasyum subnitrat ve bizmut subsitrat** (De-Nol)'dur (sonuncu maddenin diğer adı **tripotasyum disitratobizmutat**'dır). Bu iki bileşik amonyum hidroksid solüsyonu içinde dispersiyon yapmak suretiyle sıvı müstahzarlar haline getirilmiştir. Tablet şeklindeki kolloidal bizmut subsitrat ve bizmut subsalisilat müstahzarları da vardır. Histamin H_2-reseptör blokörü olan ranitidini bizmut sitrat ile birleştirmek suretiyle **ranitidin bizmut sitrat** türevi de yapılmıştır.

Mide-barsak kanalından bizmut kısmen absorbe edilir ve böbreklerden idrar içinde itrah edilir.

Adıgeçen kolloidal bizmut bileşikleri peptik ülserin yüzeyindeki proteinli eksüda ile birleşerek bizmut-proteinattan oluşan yapışkan bir **koruyucu tabaka** meydana getirirler. Bu nedenle etki mekanizması yönünden sukralfat'a benzerler. Mide mukozasında sitoprotektif etki yapan **prostaglandinlerin sentezini** stimüle ederler. Kontrollu klinik denemelerde simetidin derecesinde etkinlik gösterdikleri bulunmuştur. 4-6 haftalık bir uygulamadan sonra nedbeleşme oranı, duodenal ülser olgularında % 78-90 ve mide ülseri olgularında % 85-90 olarak bulunmuştur. Diğer ilaçlardan farklı olarak bu ilacın yaptığı remisyon (düzelme) daha uzun sürer ve tedavi kesildikten sonra bir yıl içindeki nüks oranı daha düşüktür.

Kolloidal bizmut subsitratın sıvı müstahzarları yemeklerden yarım saat önce ve gece yatarken olmak üzere günde 4 kez 5 ml (120 mg bizmut eşdeğeri) dozunda ağızdan alınırlar. 5 ml'lik doz 20 ml su ile dilüe edilerek uygulanır. İlacın etkinliğini azaltmamak için hastanın, ilaç alma zamanının bir saat öncesinden itibaren yarım saat sonrasına kadar yiyecek veya içecek almaması gerekir; bu süre içinde antasid ilaçlar da alınmamalıdır. Sıvı veya tablet halindeki müstahzarlar sabah ve akşam

iki misli dozda günde iki kez alınabilir. Sıvı müstahzarların içerdikleri amonyaktan dolayı, tadı ve kokusu hastanın hoşuna gitmeyebilir. 120 mg bizmut eşdeğeri bizmut subsitrat içeren tablet şeklindeki müstahzarlarda böyle bir sorun yoktur. Tedavi 4-6 haftalık bir kür şeklinde uygulanır.

Bizmut bileşiklerinin **bakterisid etkisi** vardır. Peptik ülsere sık olarak eşlik eden ve patojenezine katkıda bulunma olasığı olan Helicobacter pylori'yi öldürmesinin bu tür ilaçların terapötik etkisine katkısı vardır. Bu bakteriyi eradike etmek için peptik ülserlide **14 günlük "dörtlü antibakteriyel tedavi"** uygulanabilir. Bir proton pompası inhibitörü ile birlikte günde 4 kez 120 mg bizmuta eşdeğer kolloidal bizmut bileşiği (bir tablet bizmut subsitrat gibi) ve günde 4 kez 500 mg **tetraksiklin** (yemeklerde ve yatarken) ve günde 3 kez 400 mg **metronidazol** (yemeklerde) verilir.Ancak, günümüzde **bizmutsuz anti-Helicobacter tedavi rejimleri** aşağıda açıklandığı gibi tercih edilir.

Ranitidin bizmut sitrat, H.pylori infeksiyonuna karşı, amoksisilin, klaritromisin ve metronidazol içeren dörtlü rejim içinde günde 2 kez 400 mg en az 7 gün kullanılır.

Yukarıda belirtilen tedavi ile H.pylori'nin mideden eradike edildiği duodenum ülseri olgularında, başka türlü tedaviden sonra % 50-70 olan uzun süredeki nüks oranının % 0-20'ye düştüğü çeşitli klinik incelemelerde gösterilmiştir. Mide ülseri olgularında nüksün azalması daha düşük oranda olur.

Kolloidal bizmut müstahzarlarının **en önemli sakıncası** bizmutun nörotoksik bir metal olması ve kısmen absorbe edilmesidir. Ensefalopati yapabilir. Mutad bir kür süresi içinde sistemik toksisite bildirilmemiştir. Feçesi siyaha boyarlar. Seyrek olarak dili siyahlaştırabilirler. Sistemik toksisite potansiyelinin artması nedeniyle böbrek yetmezliği olan olgularda kullanılmazlar. Bizmut tuzları gebelerde kullanılmamalıdırlar.

3. MİZOPROSTOL

Prostaglandin E_1'in yıkıcı enzimlere dayanıklı olan metilli stabil türevidir. Mide mukozasında mukus ve bikarbonat salgılanmasını artırır ve mide asid salgı bezlerini inhibe ederek hidroklorik asid salgılanmasını azaltır. Ayrıca, bu etkilerinden bağımsız "sitoprotektif" etki yaptığı bulunmuştur (bak.89. Konu). Hem bazal ve noktürnal asid salgısını ve hem de histamin, pentagastrin veya kafein tarafından stimüle edilmiş asid salgısını inhibe eder. Midenin boşalma süresini değiştirmez. Diğer birçok eikozanoidin aksine trombositler üzerinde etkisizdir.

Sadece mide ülserini önleyebilir; duodenum ülserini önleyemez. **Rutin mide ülseri tedavisi için tavsiye edilmez.** Mide ülseri riski fazla olan hastalarda başka bir indikasyon için kullanılan aspirin ve diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile birlikte, **onların mide ülseri oluşturmasını önlemek amacıyla** kullanılır. Sözkonusu riski fazla olan hastaların bir bölümü **60 yaşını geçmiş veya zayıflatıcı hastalığı bulunan kimselerdir**; bunlarda adı geçen ilaçların bir komplikasyon olarak mide ülseri yapma olasılığı yüksektir. Mizoprostolun yararlı olabileceği hastaların diğer bölümü ise mide ülseri olma riski genelde yüksek olan hastalardır; bunlar **özgeçmişinde mide ülseri öyküsü bulunan hastalardır**. Antiinflamatuvar analjezik ilaç tedavisi bittiğinde mizoprostola da son verilir. Sözkonusu analjezik ilaçlar mide mukozasında koruyucu prostaglandinlerin sentezini inhibe ederler ve bunun sonucu olarak mukus ve bikarbonat salgısını azaltırlar. Mizoprostol verilmesi bu bozulmayı geriye çevirir. NSAİİ kullanmaya bağlı ülser hastalığının tedavisi veya profilaksisi için proton pompası inhibitörlerinin mizoprostol kadar yararlı olduğunu son incelemeler göstermiştir.

Mizoprostol mide-barsak kanalından kısmen absorbe edilir. Bu nedenle sistemik yan tesir oluşturabilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 20-40 dakika kadardır. Antasid ilaçlar ve yağlı besinler mizoprostolun absorpsiyonunu azaltırlar. Bu ilaç ise aspirin absorpsiyonunu yaklaşık % 20 azaltır. Mizoprostol antiiinflamatuvar analjeziklere bağlı mide ağrısı ve mide sıkıntısına karşı etkili değildir.

Ağızdan günde 4 kez 200 µg dozunda verilir. Yemeklerden sonra verilmelidir. En sık görülen yan tesiri diyaredir (ortalama % 13 oranında). Aç karna alınırsa diyare olasılığı artar. Uterusu stimüle edip düşüğe neden olduğu için gebelerde kullanılmamalıdır. Yukarıda belirtilen indikasyonda kullanılmak üzere pazarlandığı ülkelerde düşük yapmak için suistimal edildiği görülmüştür. Mizoprostol pahalı bir ilaçtır.

4. HELİCOBACTER'İ ERADİKE EDEN ANTİBAKTERİYEL İLAÇLAR

H. pylori'ye bağlı mide infeksiyonunun mide ve duodenum ülserindeki rolüne yukarıda değinilmiştir. Peptik ülser tedavisinde kullanılan en etkili asid azaltıcı ilaçlar olan proton pompası inhibitörleri (PPİ'ler) ile birlikte, mide mukozasındaki H. pylori'yi eradike etmeye yönelik antibakteriyel tedavi yapılması hem inhibitör ilacın etkinliğini artırır hem de tedaviden sonraki aylarda peptik ülser nüksünü ileri derecede azaltır.

Bu amaçla uygulanan üçlü tedavi rejimleri aşağıda gösterilmiştir.

Günde 1 kez 40 mg omeprazol (onun yerine günde

2 kez 30 mg lansoprazol veya günde 2 kez 40 mg pantoprazol kullanılabilir) ile **birlikte** ağızdan:

(i) günde 3 kez 500 mg amoksisilin ve günde 3 kez 400 mg metronidazol (2 hafta)

veya

(ii) günde 2 kez 500 mg klaritromisin ve iki kez 1 g amoksisilin (1 hafta)

ya da

(iii) günde 2 kez 250-500 mg klaritromisin ve 2 kez 400 mg metronidazol (1 hafta).

Yukarıdaki kombine tedavilerde ilaçlar arasında **sinerjistik etkileşme** vardır. PPİ ilacın sinerjistik etkiye katkısı hem asidi azaltması ve hem de kendisinin az da olsa anti-Helicobacter etkisi ile ilgilidir. PPİ'ler Helicobacter'in çoğalmasını inhibe ederler, fakat eradike edemezler.

Helicobacter suşlarının yarıya yakın bir bölümünde **metronidazol rezistansı** bulunduğundan onunla birlikte başka bir antibakteriyel verilmesi rezistansı kırar veya tedavi sırasında gelişmesini önler. Tedavi sırasında klaritromisine de rezistans gelişebilir, amoksisilin ile birlikte verilmesi bunu önleyebilir.

Yukarıdaki üçlü rejimlerle olguların %90'dan fazlasında H.pylori eradike edilebilir ve yeniden infeksiyon ortaya çıkması nadir bir durumdur. İki hafta süren üçlü rejim eradikasyon oranını daha da artırır. Ancak yan tesir olasılığı, uyunç sorunu ve maliyet-artar. Eradikasyon olmazsa antibakteriyel olarak klaritromisin ve metronidazol içeren üçlü kombinasyon veya iki haftalık tripotasyum disitratobizmutat + PPİ ilaç + 2 antibakteriyel ilaç içeren dörtlü kombinasyon düşünülebilir; bu durumlarda tedavinin konu ile ilgili bir uzmana bırakılması tavsiye edilir. PPİ ilaç yanında tek antibakteriyel içeren iki haftalık rejimlerin eradikasyon oranı düşüktür ve tavsiye edilmez.

5. Sodyum Karbenoksolon

Meyan balında (liquiritae'de) mevcut glisirizin adlı glikozidden elde edilen glisiretinik asidin triterpenik bir türevidir; disodyum tuzu halinde kullanılır. Meyan balının peptik ülserin nedbeleşmesi üzerinde yararlı etkisinin olduğu yolundaki iddiaların incelenmesi sırasında bulunmuştur. Mide ülserinin nedbeleşmesini hızlandırdığı saptanmıştır. Duodenum ülserlerinde etkinliği düşüktür. Özelliklerine , kullanılışına ve yan tesirlerine Kitabın 5. Baskı 3. Cilt s. 3057-58'de değinilmiştir. Günümüzde pek kullanılmaz.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. HİSTAMİN H_2 RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

1. Simetidin müstahzarları:

– Bak. 86. Konunun sonu.

2. Ranitidin müstahzarları:

– Bak. 86. Konunun sonu.

3. Famotidin müstahzarları:

– Bak. 86. Konunun sonu.

4. Nizatidin müstahzarları:

– Bak. 86. Konunun sonu.

II. PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ

1. Omeprazol müstahzarları:

– Prosek (Eczacıbaşı): 20 mg'lık kapsül. 14 Kapsül/kutu.

– Losec Flakon (Eczacıbaşı): 40 mg'lık viyal. 1 Viyal/kutu (i.v. injeksiyon için).

– Demeprazol (Deva): 20 mg'lık kapsül. 14 Kapsül/kutu.

– Omeprazid (Nobel): 20 mg'lık kapsül. 14 Kapsül/kutu.

– Omeprol (İlsan): 20 mg'lık kapsül. 14 Kapsül/kutu.

2. Lansoprazol müstahzarları:

– Ogastro (Abbott): 15 mg'lık ve 30 mg'lık mikropelet kapsüller. 30 Kapsül/kutu (15 mg'lık) ve 14 kapsül/kutu (30 mg'lık).

– Lansoprol (Nobel): 30 mg'lık mikropelet kapsül. 14 Kapsül/kutu.

– Helikol (Eczacıbaşı): Yukarıdaki gibi

III. PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR

– Bak. 72. Konunun sonu.

IV. ANTASİDLER

1. Alüminyum hidroksid müstahzarları:

– Alujel, Fort (Deva): 400 mg a.h., 400 mg magnezyum trisilikat ve 20 mg simetikon içeren tablet. 30 Tablet/kutu.

– Amphojel (Wyeth): 800 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

– Mucaine Süspansiyon (Wyeth): 5 ml'de (bir ölçekte) 491 mg a.h., 98 mg magnezyum karbonat ve 100 mg oksetazain (lokal anestezik) içeren oral süspansıyon. 175 ml/şişe.

– Silicaine (Bilim): 5 ml'de (bir ölçekte) 300 mg a.h., 100 mg magnezyum hidroksid, 50 mg simetikon ve 10 mg oksatazain (lokal anestezik) içeren oral süspansiyon. 150 ml/şişe

– Simeco Suspansiyon (Wyeth): 5 ml'de (bir ölçekte) 215 mg a.h., 80 mg magnezyum hidroksid ve 25 mg simetikon içeren oral süspansıyon. 100 ml/şişe ve 175 ml/şişe.

2. Dihidroksialuminyum sodyum karbonat müstahzarları:

– Kompensan (Pfizer): 340 mg'lık tablet. 24, 60 ve 100 Tablet/kutu.

– Dank (İlsan): 340 mg'lık tablet. 30 ve 90 Tablet/kutu.

3. Alüminyum fosfat müstahzarları:

– Fosfalujel (Tek): % 20 oranında aluminyum fosfat kurutulmuş jel içeren 16 g'lık poşet. 25 Poşet/kutu (üretilmiyor).

4. Magnezyum oksid müstahzarları:

– Magnesie Calcinée (Carlo Erba): Toz halinde saf m.o. içeren 100 g'lık ve 250 g'lık şişe (kaşıkla alınır, su ile karıştırılıp içilir).

5. Magnezyum hidroksid müstahzarları:

– Milk of Magnesia (Wyeth): % 8.5'luk oral süspansiyon. 300 ml/şişe.

6. Magnezyum karbonat müstahzarları:

– Bismomagnesie Toz (Yeni İlaç): % 60 magnezyum karbonat ve % 40 kurutulmuş aluminyum hidrosid jeli karışımından ibaret toz. 70 g/kutu (bir ölçeği 1 gram toz içerir ve bunun yaklaşık 600 mg'ı m.k. ve 400 mg'ı k.a.h.j.'dir).

– Bismomagnesie Tablet (Yeni): 200 mg kurutulmuş aluminyum hidroksid, 300 mg magnezyum karbonat ve 30 mg simetikon içeren tablet. 40 Tablet/kutu.

– Rennie (Roche): Bak. 9.

7. Magaldrat müstahzarları:

– Riopan 800 (Hoechst Marion Roussel): 800 mg'lık çiğneme tableti. 20, 50, ve 100 Tablet/kutu.

– Asidopan Tablet (Wyeth): 480 mg'lık çiğneme tableti. 60 Tablet/kutu.

– Asidopan Süspansiyon (Wyeth): 5 ml'de 540 mg m. içeren oral süspansiyon. 200 ml/şişe.

– Asidopan Plus Tablet (Wyeth): 5 ml'de 480 mg m. ve 20 mg simetikon içeren oral süspansiyon. 200 ml/şişe.

– Asidopan Plus Süspansiyon (Wyeth): 5 ml'de 540 mg m. ve 20 mg simetikon içeren oral süspansiyon. 200 ml/şişe.

8. Hidrotalsit müstahzarları:

– Talcid Tablet (Bayer): 500 mg'lık tablet. 40 Tablet/şişe.

– Talcid Süspansiyon (Bayer): 5 ml'de (bir ölçekte) 500 mg ilaç içeren oral süspansiyon. 200 ml/şişe.

9. Kalsiyum karbonat müstahzarları:

– Rennie Çiğneme Tableti (Roche): 680 mg k.k. ve 80 mg magnezyum karbonat içeren çiğneme tableti. 48 Tablet/kutu.

– Rennie Süspansiyon (Roche): 5 ml'de 680 mg k.k. ve 80 mg magnezyum karbonat içeren oral süspansiyon. 100 ml/şişe.

– Rennie Duo (Roche): 10 ml (bir ölçek)'te 1200 mg kalsiyum karbonat, 140 mg magnezyum karbonat ve 300 mg sodyum aljinat içeren oral süspansiyon. 100 ml/şişe.

10. Sodyum bikarbonat ve aljinik asid/aljinat müstahzarları:

– Gaviscon Tablet (A.Raif): 170 mg s.b., 100 mg kurutulmuş aluminyum hidroksid jeli, 500 mg aljinik asid ve 25 mg magnezyum trisilikat içeren tablet. 60 Tablet/kutu.

– Gaviscon Liquid (A.Raif): 10 ml'de 267 mg s.b., 160 mg kalsiyum karbonat ve 500 mg sodyum aljinat içeren oral süspansiyon. 200 ml/şişe.

V. DİĞER İLAÇLAR

1. Sukralfat müstahzarları:

– Antepsin Tablet (Bilim): 1 g'lık tablet. 30 ve 60 Tablet/kutu.

– Antepsin Süspansiyon (Bilim): 5 ml'de (bir ölçekte) 1 g ilaç içeren oral süspansiyon. 100 ml ve 250 ml/şişe.

– Alsucral (Atabay): 1 g'lık tablet. 30 ve 120 Tablet/kutu.

– Karfat (M. Nevzat): 1 g'lık tablet. 48 Tablet/kutu.

– Ulpepsan (Liba): 1 g'lık tablet. 60 Tablet/kutu.

2. Kolloidal bizmut bileşiği müstahzarları:

– De-Nol Tablet (Eczacıbaşı): 300 mg bizmuta eşdeğer 300 mg bizmut subsitrat içeren tablet. 60 Tablet/kutu.

3. Mizoprostol müstahzarları:

– Cytotec 200 µg (A.Arif): 200 µg'lık mikrogranüllü tablet. 28 Tablet/kutu.

4. Helicobacter'i eradike eden antibakteriyel ilaç (amoksilin, klaritromisin ve metronidazol) müstahzarları:

– Bak.: Sırasıyla 17., 19. ve 23. Konuların sonu.

Ayrıca

– Helipak Tedavi Paketi (Abbott): Her blister pakette bir günlük doz (günde 2 kez 30 mg'lik lansoprazol kapsülü, 100 mg'lık amoksisilin tableti ve 500 mg klaritromisin tableti, toplam 4 tablet 2 kapsül) içerir. 7 Bilister paket/kutu ve 14 blister paket/kutu.

96. Konu
LAKSATİF VE PURGATİF İLAÇLAR

Giriş • İnce ve Kalın Barsakta İyon Transport Mekanizmaları • İlaçların Etki Mekanizmaları • 1. Yumuşatıcı Laksatifler • Lubrikanlar • Nemlendirici İlaçlar • 2. Kitle Oluşturan Laksatifler • 3. Osmotik Laksatif-Purgatifler • 4. Stimülan Laksatif-Purgatifler • Bisakodil • Antrakinon Türevi Glikozidler ve Bitkisel Ürünler • Diğer Stimülan İlaçlar • 6. Su • Laksatif ve Purgatiflerin Kullanılışı • Purgatif ve Laksatif İlaçların Genel Yan Tesirleri • Müstahzar Örnekleri •

Laksatifler (yumuşatıcılar) feçesin yumuşamasını sağlayan ve böylece defakasyon sırasında atılmasını kolaylaştıran ilaçlardır. Purgatifler (katartikler) ise feçesin sulu halde kalmasını sağlayan, istem-dışı olarak hızlı bir şekilde atılmasına ve kalın barsağın boşalmasına neden olan ilaçlardır. Purgatifler, türkçede müshil (ishal yapan) diye adlandırılır.

Genellikle purgatif etki, laksatif etkinin şiddetlenmiş şeklidir. Bazı laksatifler (örneğin kitle oluşturanlar) zayıf etkili olduklarından fazla dozda alınsalar bile purgatif etki oluşturamazlar. Öte yandan, purgatif ilaçlar ufak dozda uygulandıklarında genellikle laksatif etki yaparlar. Belirtilen bu özellikler nedeniyle söz konusu ilaçları laksatifler ve laksatif-purgatifler diye iki ana gruba ayırmak mümkündür. Bütün bu ilaçlar ağız yolundan verilirler ve etkilerini ince barsak ve özellikle kalın barsakta gösterirler. Az sayıdaki bazı ilaçlar süpozituvar veya enema şeklinde rektuma uygulanırlar.

İnce ve Kalın Barsakta İyon Transport Mekanizmaları

İlaçların ve diğer kimyasal etkenlerin çoğunun ishal veya onun aksi olan kabızlık yapması; kısmen ince ve kalın barsak epitelinde su ve elektrolit salgılanmasını ve/veya absorpsiyonunu sağlayan hücresel mekanizmaları ve kısmen de barsak motilitesini bozmalarına bağlıdır. Bu nedenle laksatif ve purgatif ilaçlara değinmeden önce bu mekanizmalar üzerinde durulması uygun görülmüştür. Şurası da belirtilmelidir ki söz konusu ilaçların çoğu bu mekanizmalar üzerindeki etkileri bakımından henüz etraflı bir şekilde incelenmemişlerdir; onun için bu konudaki farmakolojik bilgilerimiz kısıtlıdır.

İnce ve kalın barsakta mukozayı örten epitel hücreleri; su ve elektrolitleri, **hem salgılarlar ve hem de absorbe ederler.** Şöyle ki her gün birkaç litre vücut sıvısı mukozadan barsak lumenine salgılanır ve oradan, mukozanın içinden geçen kan dolaşımına geri alınır. Böylece mukoza ile lumen arasında devamlı bir su ve elektrolit dolanımı vardır. Barsak içeriğinin dışardan su alınmasa bile dilüsyonu ve besin içindeki besleyici maddelerin su ile karıştırılarak daha kolay absorpsiyonu sağlanır. Bu iki fonksiyon mukoza epitel örtüsünün **farklı bölümlerinde yapılır.** Şöyle ki ince barsak villuslarını ve villusu olmayan kalın barsakta lumene bakan yüzü örten epitel hücreleri (enterositler), esas olarak absorpsiyon yaparlar; ince barsakta ve kalın barsaktaki Lieberkühn kriptalarındaki epitel hücreleri ise esas olarak salgılama yaparlar.

Elektrolitlerin ve besin sindirimi ile oluşan glukoz ve amino asidler gibi besleyicilerin absorpsiyonu ve elektrolitlerin salgılanması büyük ölçüde aktif transportla sağlandığı halde, su daima elektrolitleri izleyerek pasif bir şekilde absorbe edilir ve salgılanır.

Diyare oluşmasında motilitenin primer olarak artmasından ziyade, barsak epiteli içinden geçen **sürekli su ve elektrolit dolanımı**nın bozulması rol oynar. Bu olayın bozulması: (i) ya su ve elekrolit salgılanmasının artması veya (ii) absorpsiyonunun azalması ya da (iii) ikisinin kombinasyonu şeklinde olur. Diyare yapan mikroorganizmalar da Lieberkühn kriptalarından salgılamayı stimüle ederler (Vibrio cholerae gibi) ve/veya epitel hücrelerin absorpsiyon mekanizmalarını bozarak ya da villusları zedeleyerek oradan olan absorsiyonu azaltırlar.

Su ve elektrolit salgılanması: Barsaklarda **su ve elektrolit salgılanmasında** temel olaylar, iki ana anyon olan klorürün ve bikarbonatın aktif salgılanmasıdır. Sodyum ve potasyum kısmen bunları izleyerek ve kısmen de onlardan bağımsız şekilde salgılanırlar.

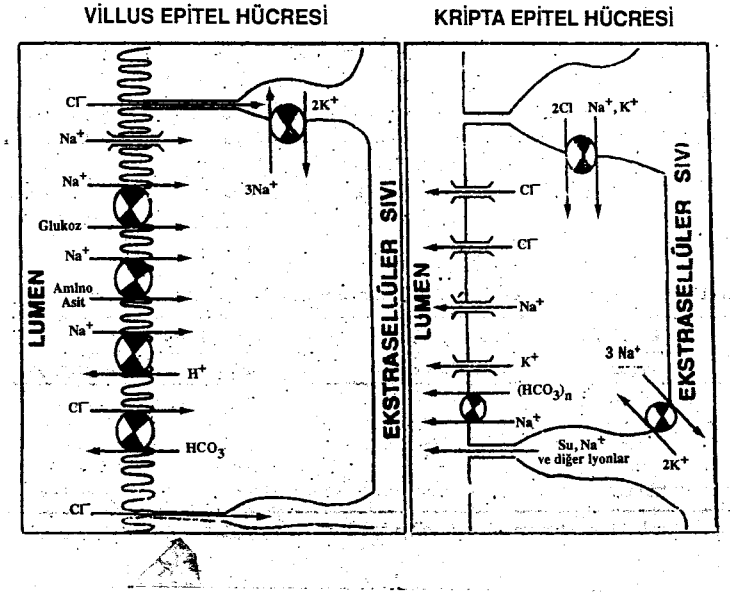
Klorür salgılanması, yukarıda belirtildiği gibi, esas olarak ince ve kalın barsaktaki Lieberkühn kriptalarındaki epitel hücreleri tarafından yapılır. **Klorür salgılanmasında aşağıdaki olaylar rol oynar :** (i) **Epitel hücrelerinin** (enterositlerin) bazolateral membranındaki Na^+ pompası (Na^+, K^+-ATPaz): İleride belirtildiği gibi esas olarak Na^+'un absorpsiyonunda baş rolü oynar. Aynı zamanda klorürün salgılanmasına indirekt katkıda bulunur; şöyle ki ileride açıklanan elektrojenik bir pompa olma özelliği nedeniyle enterositlerin içini yeterince elektronegatif yapar ve bu durum negatif yüklü klorür iyonunun hücre içinden lumene itilmesini kolaylaştırır. (ii) **Na^+: K^+: $2Cl^-$ kotransportu:** Enterositlerin bazolateral membranında yerleşmiştir ve adı geçen iyonların belirtilen oranda ekstraselüler sıvıdan enterositlere girmesini sağlar. (iii) **Klorür** kanalları: Enterositler içindeki sAMP ve muhtemelen Ca^{2+}'un aracılığı ile açılan bu kanallar hücrenin lumene bakan (luminal veya diğer adıyla apikal) yüzünde yerleşmişlerdir ve Cl-'ün 40-60 mV kadar elektronegatif olan hücre-içinden lumene salgılanmasını sağlarlar.

Bikarbonat salgılanması, ileumda enterositlerin luminal yüzündeki **bikarbonata-özgül kanallar** aracılığı ile ve **"elektrojenik sodyum-(bikarbonat)$_n$ kotransportu"** ile olur (n=2 ve 3). Distal kolon epiteli ise bikarbonatı, klorür-bikarbonat değiş-tokuşu mekanizması ile salgılar.

Barsaklarda **Na^+'un lumene salgılanması,** büyük kısmı itibariyle, epitel hücrelerinin arasındaki lateral hücrelerarası mesafeden ve zonula occludens'ten geçmek suretiyle olur **(paraselüler yolak). Potasyum,** büyük kısmı itibariyle kolonun kripta hücrelerinin luminal yüzündeki potasyum kanalları içinden geçmek suretiyle aktif olarak salgılanır. İnce barsaktan kolona geçen sıvının hacmi, orta derecede artarsa kolon feçesteki K^+ konsantrasyonunu yaklaşık 90 mM'a artırarak ve Na^+ konsantrasyonunu yaklaşık 90 mM'a düşürerek ayarlar. İnce barsaktan gelen sıvı kolonun ayarlama kapasitesinin üstündeyse feçes içinde, ince barsak lumenindekine yakın konsantrasyonda elektrolit (yüksek Na^+ ve düşük K^+) içeren sıvı çıkar.

Su ve elektrolit absorpsiyonu: İnce ve kalın barsak epitel örtüsü boyunca, epitel hücreleri içinden olan ve yukarıda tanımlanan salgılanma şeklinde ve pankreas ve safra salgısı şeklinde barsak lumenine her gün litrelerce sıvı gelir ve normal durumda bunun büyük bir kısmı geri alınır (reabsorpsiyon). Ayrıca dışardan içecek ve yiyecek içinde alınan su ve solütler de absorbe edilir.

Ekstraselüler sıvının ana öğesi olan **Na^+ iyonu barsaklardan çeşitli mekanizmalarla absorbe edilir : (i) Na pompası:** Bu pompanın esasını teşkil eden Na^+, K^+-ATPaz 250-300 kilodalton molekül ağırlıklı bir proteindir ve enterositlerin lumene bakan membranında değil,bazolateral membranında yerleşmiştir. Birim etkinliği sırasında 3 Na^+ iyonunu hücreden mukoza interstisyel sıvısına atarken, karşılığında, 2 K^+ iyonunu oradan hücre içine alır. Bu pompa, sodyum reabsorpsiyonunun temel direği sayılır. Şöyle ki intraselüler sıvının Na^+ düzeyini düşürür ve elektronegatifliğini artırır. Böylece lumene bakan yüzdeki mekanizmaların lumenden hücreye kolayca Na^+ transfer edebilmesi için zemin hazırlar. (ii) **Çeşitli besin öğeleri ile Na^+ 'un kotransportu:** Bunlar enterositlerin lumene bakan membranı içine yerleşmişlerdir. Bir tanesi **glukoz-sodyum kotransportu**dur (diğer adıyla **glukozla indüklenen sodyum transportu**). Bu, lumenden glukoz ve Na^+ 'un absorpsiyonunda rol oynayan önemli bir mekanizmadır. Diğer bir kotransport olayı **amino asidlerle indüklenen Na^+ transportu**dur. (iii) **Sodyum-hidrojen değiş-tokuşu:** Jejunum barsak içeriğini H^+ salgılamak suretiyle kısmen asidleştirir. Bu segmentte H^+ salgılanması, Na^+ ile değiş-tokuş yapılmak suretiyle sağlanır. Böylece lumene atılan her bir H^+ iyonuna karşılık oradan hücre içine bir Na^+ iyonu alınır. Söz konusu olay daha alt segmentlerde de olur; fakat içeriğin asidleştirilmesi mümkün olmaz. (iv) **Aldosterona bağımlı Na+ kanalları içinden absorpsiyon:** Distal kolonda Na^+ bu şekilde absorbe edilir. Aldosteron salgılanmasının artması bu kanalların hücrelerdeki sayısını artırır ve ayrıca proksimal



Şekil 86.1 İnce barsak villus epitel hücrelerinde ve kalın barsak yüzeyel epitel hücrelerinde elektrolit ve su **absorpsiyonu**na yönelik membranal mekanizmalar (solda). **İnce ve kalın barsakta Lieberkühn kripta hücrelerinde** elektrolit ve su **salgılama**ya yönelik membranal mekanizmalar (sağda).

kolon ve hatta ileumdaki hücrelerde de Na^+ 'a özgül kanalların oluşmasını indükler. Bu şekildeki Na^+ absorpsiyonu **amilorid** ile bloke edilir.

Barsaklarda klorür absorpsiyonu, kısmen bikarbonat salgılanmasına kenetli değiş-tokuş şeklinde (Cl^-/HCO_3^- değiş-tokuşu) kısmen de ondan bağımsız şekilde olur. Lümene bakan yüzde bir **sodyum-klorür kotransport mekanizması** da vardır. Klorür kısmen paraselüler olarak (hücreler arasından) pasif bir şekilde absorbe edilir.

Salgılama ve absorpsiyonunun hormon ve nöromediyatörlerle düzenlenmesi: Çeşitli hormonlar,lokal hormonlar (otakoidler) ve nöromediyatörler barsak epitel hücrelerinde kendilerine özgü reseptörleri aktive etmek suretiyle elektrolit absorpsiyonunu ve salgılanmasını etkilerler.

Aşağıdaki hormonlar ve otakoidler, absorpsiyonu artırıcı (absorptif) ve/veya salgılamayı azaltıcı (antisekretuvar) etki yaparlar: glukokortikoidler, aldosteron, anjiotensin, noradrenalin. Diğer bazı endojen etkin maddeler ise absorpsiyonu azaltırlar ve/veya salgılamayı artırırlar: prostaglandinler, lökotrienler, kinin peptidler, serotonin, nörotensin, vazopresin, atriyal natriüretik faktör ve histamin.

Barsak mukozasındaki sinir uçlarından salıverilen **nöromediyatörler**den esas itibariyle salgılamayı artıranlar, VİP (vazoaktif intestinal polipeptid), asetilkolin, P maddesi ve nörotensin'dir. Noradrenalin, somatostatin, nöropeptid Y ve enkefalinlerin ise egemen etkileri absorpsiyonu artırma veya salgılamayı azaltma şeklindedir. Noradrenalin bu etkileri α_2- adrenerjik reseptörler aracığı ile ve enkefalinler delta reseptörler aracılığı ile yaparlar.

İlaçların Etki Mekanizmaları

Sıvı vazelin ve kitle oluşturan ilaçlar genellikle feçes üzerindeki fiziksel etkilerinden dolayı defekasyonu kolaylaştırırlar. Laksatif-purgatifler ise fiziksel etkilerinden çok, ince barsak ve özellikle kalın barsak mukozasının epitel hücreleri veya sinirleri üzerindeki lokal farmakolojik etkileriyle ishal oluştururlar.

Laksatif ve özellikle purgatif etkinin oluşmasında, ilacın ince barsak ve kalın barsak motilitesinde yaptığı artmanın önemli rol oynadığı eskiden kabul edilirdi. Fakat in vitro ve in vivo incelemeler fenolftalein, antrakinon türevleri ve hint yağından barsakta oluşan risinoleat gibi "stimülan" pürgatiflerin mutad dozda meydana getirdikleri konsantrasyonlarda barsağın kontraktilitesini ve motilitesini azalttıklarını göstermiştir. Bu ilaçlar özellikle barsak sirküler kasının tonusunu azaltmak suretiyle barsak içeriğinin ilerlemesini kolaylaştırırlar. Ancak toksik dozlarda motiliteyi artırabilirler.

Purgatif ilaçların ortak bir özellikleri, onların aşağıda belirtilen mekanizmaların biri veya birkaçı ile barsak lumeninde net su birikimine neden olmalarıdır.

Barsaklarda su ve tuz absorpsiyonundaki azalmanın veya su ve tuz salgılanmasındaki artmanın, özellikle bu değişmeler kalın barsakta oluşmuşlarsa, kolayca ishal yapması mümkündür. Normal durumda diyetle veya mukoza bezleri ve pankreas salgısı ya da safra şeklinde barsak kanalına **günde 9 litre kadar su girer;** bunun % 99'u ince barsaktan ve biraz da kalın barsaktan absorbe edilir; ancak %1'i (yaklaşık 100 ml) feçesle dışarı çıkabilir. İnce ve kalın barsak mukozası içinden oldukça büyük boyutlarda meydana gelen su ve tuz geçişinin etkilenmesinin ve sonuçta barsak kanalında net su birikimi oluşturulmasının,laksatif ve purgatiflerin en başta gelen etki mekanizmalarını teşkil ettiği son zamanlarda anlaşılmıştır. Laksatif ve purgatiflerin esas etki yerini oluşturan **kalın barsakta,** fizyolojik koşullarda su ve iyon hareketlerinin yönü ve derecesi, bu konuda genel bir fikir vermek için Tablo 96.1'de gösterilmiştir. Günde feçesle kaybolan miktarın 100 ml'den 200 ml'ye çıkması feçesin belirgin şekilde gevşek kalmasına neden olur. Bu değer 300 ml veya daha yukarı çıkmışsa sulu bir diyare oluşur.

İlaçların, mukoza içinden iyonların ve suyun geçişini etkileyerek barsak boşluğunda **sıvı birikmesine neden olmaları başlıca iki şekilde olur:**

(i) **Barsak epitel hücrelerinin** bazolateral membranında yerleşmiş bulunan **Na^+, K^+'a- bağımlı ATPaz'ın inhibisyonu:** Bu enzim, yukarıda ayrıntılı olarak belirtildiği şekilde Na^+ 'un barsak lumeninden, mukozadaki kapilerlerden geçen kana aktif transportla taşınmasını sağlar; klorür ve su bu iyonu pasif olarak izler. Fenolftalein, bisakodil, dantron ve emodinler esas olarak bu enzimi inhibe ederek pürgatif etki oluştururlar. Kalp glikozidleri de bu mekanizmayı inhibe ederler, fakat ince barsaktan önemli ölçüde absorbe edildikleri için kolona yeterli konsantrasyonda erişemezler ve genellikle ishal oluşturmazlar.

(ii) Gene barsak epitel hücrelerinde bulunan **adenilil siklazın aktivasyonu:** Bu enzimin aktivasyonu sonucu epitel hücrelerinde oluşan siklik AMP, Na^+ ve klorür'ün aktif transportla mukozadan lumene salgılanmasını sağlar; bunları izleyerek su da salgılanır. Bu enzimi güçlü bir şekilde aktive eden bir madde, kolera toksinidir; toksin adenilil siklazın aktivasyonuna aracılık eden stimülatör düzenleyici proteini (G_s'yi) adenilriboziileyip sürekli aktif duruma sokarak enzimi stimüle eder. Diğer bazı bakteriyel enterotoksinler, risinoleik asid ve ilaç olarak verilen veya mukozada oluşan prostaglandinler de adenilil siklazı stimüle ederek ishal oluştururlar.

Stimülan pürgatiflerin barsakta net su birikimi yapmalarına yol açan diğer bir mekanizma onların mukoza epitel hücrelerinin **sitoplazma membranını zedelemeleri** ve mukozanın absorpsiyon kapasitesini bu nedenle düşürmeleridir. Çeşitli ilaçların ishal oluşturmasına, temel etki mekanizmalarının katkısı Tablo 96.2'de belirtilmiştir.

Kimyasal etkenlerin purgatif etki oluşturmalarında, onların barsak mukozasında **prostaglandin sentez ve salıverilmesini artırmaları** da rol oynayabilir. Barsak salgısını artıran diğer bir endojen madde olan vazoaktif intestinal polipeptid salıverilmesinin artırılması da purgatif etkiye katkıda bulunabilir. Magnezyum sülfatın barsakta kolesistokinin (CCK) salıverilmesini artırmak suretiyle etki yaptığı ileri sürülmüştür.; fakat kalsiyum ve amino asidler gibi CCK salıverilmesini daha güçlü bir şekilde artıran maddelerin ishal oluşturmaması bu iddiayı desteklemez. Ayrıca, kalın barsak mukozasında **nitrik oksid (NO) sentezinin artırılması**nın da ishale neden olduğu, risinoleat, emodinler ve magnezyum sülfat ile deney hayvanlarında gösterilmiştir. NO hücrelerde solübl guanilat siklazı aktive eder.

İçmecelerde veya **tuzlu su lavajı** denilen yöntemde yapıldığı gibi ince ve kalın barsağın absorpsiyon kapasitesinin üstündeki hacimde su, kısa bir süre içinde (1-2 saat içinde 1.5-3 litre) içilirse purgatif etki yapabilir.

Laksatif ve purgatif ilaçlar, etki mekanizmalarına ve etki şiddetine göre aşağıda beş grup halinde sunulmuşlardır. Bunların adları ve örnekleri Tablo 96.3'te gösterilmiştir.

1. YUMUŞATICI LAKSATİFLER

Bu gruptaki **ilaçlar lubrikanlar (kaydırıcılar) ve nemlendiriciler** olmak üzere iki alt-grupta toplanırlar. Lubrikanlara örnek, sıvı vazelin ve benzeri ilaçlardır. Mutad dozlarda etkileri 1-3 günde ortaya çıkar; diyare oluşturmaksızın feçesi sadece yumuşatırlar.

Lubrikanlar

Sıvı vazelin : Petrolün distilasyonu sonucu elde edilen sıvı hidrokarbonların karışımından ibarettir. **Mineral yağ veya sıvı parafin** diye de adlandırılır.

Mide-barsak kanalında sindirilemez; absorpsiyonu hiç denilecek kadar az olduğundan barsak lumeninde kalır. Böylece kalın barsağa erişir, orada feçesi ve muko-

TABLO 96.1
Kalın barsakta bir günde meydana gelen elektrolit ve su hareketlerinin boyutları (Fordtran, 1967)

	Kalın barsağa ince barsaktan geçen		Feçeste çıkan	
	miktar	konsantrasyon[1]	miktar	konsantrasyon
Su	600 ml	-	100 ml	-
Na^+	75mEq	125 mEq/L	4mEq	40 mEq/L
K^+	5 mEq	9 mEq/L	9 mEq/L	90 mEq/L
Cl^-	36 mEq	60 meq/L	2 mEq	15 mEq/L
HCO_3^-	44 mEq	74 mEq/L	3mEq/L	30 mEq/L

1. İnce barsağın son kısmının lumenindeki konsantrasyonu gösterir. **mEq= mmol**'dur.

TABLO 96.2
Çeşitli ilaçların ve diğer kimyasal etkenlerin ishal oluşturmasında rol oynayan temel etkiler[1]

Etken	Na^+, K^+-ATPaz inhibisyonu	Adenilil siklaz stimülasyonu	Mukoza zedelenmesi
Dioktil sodyum sülfosüksinat	?	+	+
Fenolftalein	+	?	+
Bisakodil	+	?	+
Hintyağı[2]	+	+	+
Antrakinonlar (emodinler)	+	+	+
Dihidroksi safra asidleri[3]	-	+	?
Kolera toksini	-	+	-
Prostaglandinler[4]	-	+	-

1. Kısmen Gaginella ve Bass (1978)'den yararlanılarak hazırlanmıştır.
2. Etkin maddesi risinoleik asid (risinoleat)'tır. Risinoleat'ın etkisi hiç olmazsa kısmen NO sentezinin stimülasyonuna bağlıdır.
3. Trihidroksi safra asidleri (kolik asid gibi) bu etkileri göstermez; dihidroksilli türevler olan dehidrokolik asid ve kenodezoksikolik asid laksatif ve pürgatif etki yaparlar.
4. Aynı zamanda barsak motilitesini artırır.

za yüzeyini yağlar. Sonuçta feçesin atılmasını kolaylaştırır. Sıvı vazelin bu yüzeysel esas etkisi yanında, feçesin kitlesi içine emülsiyon şeklinde sokulmak suretiyle onun yumuşamasını da sağlar. Ağız yolundan başka, enema şeklinde rektal yoldan da verilebilir.

Sıvı vazelinin barsakta emülsiyon haline geçmesi, deterjan etkili nemlendirici laksatifler tarafından hızlandırılır ve böylece, absorpsiyonu artırılır. Son etkileşme nedeniyle sıvı vazelinin anılan ilaçlarla birlikte kullanılması tavsiye edilmez.

Sıvı vazelin A, D, E ve K vitaminleri gibi yağda çözünen vitaminler için iyi bir çözücü olduğu için onların absorbe olmadan kendisiyle birlikte atılmasına neden olur. Uzun süre devamlı kullanıldığında bu vitaminlere bağlı eksiklik belirtileri oluşmasını kolaylaştırır.

Defakasyon dışında **anustan dışarı sızması** hastayı rahatsız eden bir özelliğini teşkil eder. Ayrıca anal bölgede kaşıntıya neden olabilir.

Diğer sıvı hidrokarbonlar gibi yutulurken oldukça kolay bir şekilde akciğerlere aspire edilebilir ve lipid pnömonisi yapabilir. Bu durum, daha ziyade yaşlılarda ve küçük çocuklarda ve özellikle gece yatarken alındığında ortaya çıkabilir. Geğirme sonucu özafagusa geçen ilaç da bu yan tesiri oluşturabilir. Barsaktan çok az miktarda absorbe edilen sıvı vazelin, barsak mukozası, karın lenf düğümleri, karaciğer ve dalakta partiküller halinde kalarak, bu ilaç uzun süre kullanıldığı takdirde oralarda semptom vermeyen yabancı cisim reaksiyonuna (parafinoma'ya) neden olur.

Olduğu gibi veya emülsiyon haline getirilmiş preparatı şeklinde kullanılır. Bu ilaç, anorektal cerrahi girişimlerden sonra hastanın ıkınmadan, kolayca defekasyon yapması için tercih edilir.

Diğer lubrikanlar: Gliserin (erişkinler için 3 g, bebek ve çocuklarda 1-1.5 g) içeren süpozituvarların rektuma uygulanması kısmen lubrikan etki sonucu ve kısmen de lokal stimülasyon sonucu defakasyonu kolaylaştırabilir.

Zeytinyağı, pamuk yağı ve benzeri **sıvı bitkisel yağlar,** aç karna bir kezde 30 ml veya daha yüksek miktarlarda içilirlerse, yağın bir kısmı ince barsakta sindirilip absorbe edilmeden kalın barsağa geçer ve laksatif etki yapar.

Nemlendirici İlaçlar

Bunlar **anyonik deterjan** niteliğinde ilaçlardır. Yüzey gerilimini düşürerek, barsak suyu ile yağların feçes kitlesi içine kolayca nüfuz etmesini sağlarlar ve böylece feçesin yumuşak kalmasına neden olurlar. Epitel hücrelerinde adenilil siklazı aktive ederek barsak lumenine tuz ve su salgılanmasını artırabilirler; yüksek dozda, bu hücreler üzerinde zedeleyici etki yapabilirler.

Laksatif ilaç olarak eskiden sık kullanılan sıvı vazelinin yerini almışlardır. Etkileri, alınmaya başlandıktan sonra 1-2 gün içinde belirgin duruma gelir.

Bu grupta **dioktil sodyum sülfosüksinat (dokuzat sodyum), dioktil potasyum sülfosüksinat (dokuzat potasyum) ve dokuzat kalsiyum** bulunur. Bazı ülkelerde dokuzat kalsiyum tuzu da kullanılır. Ağız yolundan kullanılırlar; barsaktan kısmen absorbe edilirler ve karaciğerden geçerken safra içinde itrah edilirler. Yan tesiri en az olan laksatif ilaçlardandır; ancak etkinlikleri düşüktür. Günde 3 kez ağızdan 50-100 mg dozunda verildiklerinde konstipasyon durumunda belirgin bir azalma göstermedikleri bildirilmiştir. Dozları yükseltildiğinde ishal oluşturabilirler. Enema şeklinde rektuma uygulandıklarında hızlı purgatif etki yaparlar. Çocuklarda ağızdan günde, 3 yaşından küçükse 10-40 mg, 3-5 yaşlar arasındaysa 20-60 mg, 6-12 yaşlar arasındaysa 40-120 mg verilirler. Erişkin dozu ağızdan 65-200 mg'dır. Müstahzarları artık Türkiyede üretilmemektedir.

Diğerleri: Hidrofobik poli(oksipropilen) ve hidrofilik poli(oksietilen) segmentleri içeren polimerler olan poloksamer grubu noniyonik deterjanlardan **poloksalkol** (poloksamer 188) adlı pek kullanılmayan bir laksatifin Türkiye'de müstahzarı vardır.

2. KİTLE OLUŞTURAN LAKSATİFLER

Mide-barsak kanalında sindirilmeyen ve absorbe olmayan bitkisel kaynaklı heterojen polisakkaridlerdir. Fizikokimyasal bakımdan hidrofilik kolloidlerdir; su ile temasa geldiklerinde su tutarak şişerler ve kitleleri artar. Ağız yolundan alındıklarında bu durum gastrointestinal kanal içinde meydana gelir; böylece feçesin yumuşak kalmasını sağlarlar. Laksatif etkilerinin tam olarak ortaya çıkması tedavinin 2. veya 3. günlerinde olur. Bu tür maddelere eczacılıkta **müsilaj** adı da verilir.

Laksatif olarak sık kullanılan ilaçlardır. Paradoksik olarak kronik sulu diyare olgularının tedavisi için de kullanılırlar. Bu durumda feçesin suyunu ve safra asidlerini şekilli bir kitle halinde tuttuklarından defakasyon sıklığını azaltırlar ve feçesin niteliğini düzeltirler.

Metilselüloz ve sodyum karboksimetilselüloz: Selülozdan elde edilen yarı sentetik ilaçlardır. Laksatif ve antidiyareik müstahzarların içinde kullanılırlar. Dijital glikozidlerinin ve salisilatların barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar.

Psyllium tohumları ve saflaştırılmış kolloidi: Plantago türü (ispaghula) bitkilerini tohumu, müsilaj niteliğinde bir madde olan hemiselülozdan zengindir. Tohumun toz edilmiş şekli laksatif olarak kullanılır. Tohumdan elde edilen saflaştırılmış hidrofilik kolloid de laksatif olarak kullanılır. Bu madde feçes içindeki safra asidlerini ve kolesterolu tutar; onların itrahını artırır.

Sözkonusu ilaçlar toz halinde veya granüller halinde hazırlanmışlardır. Kullanılacakları zaman bir bardak su içinde karıştırılmak suretiyle alınırlar. Susuz kalmaları halinde yutulmaları zordur ve özofagusta şişerek takılabilirler. Birlikte fazla miktarda su içilmesi laksatif etkilerini artırır. Psylium (Plantago) tohumlarının saflaştırılmış kolloidi hiperkolesterolemi olgularında düşük dansiteli lipoprotein düzeyini düşürebilir.

Kalsiyum polikarbofil: Lifli yapıya sahip sentetik poliakrilik asid/divinil glikol polimeridir. Midede molekülündeki Ca^{2+}, H^+ ile yer değiştirerek, su çeken polikarbofil aside dönüşür. Absorbe edilmez. Su çekerek ileri derecede şişer. Ağızdan günde 1-4 g alınır. Laksatif etkisi 1-3 günlük bir uygulamadan sonra ortaya çıkar. En az bir bardak su ile alınmalıdır. Toz şeklindeki müstahzarları yeterli miktarda su ile alınmazsa boğaz veya özofagusta takılabilir. Solunum veya yutma güçlüğü olanlara verilmemelidir.

Agar: Alg grubu deniz yosunlarının çeşitli türlerinden elde edilen kurutulmuş hidrofilik bir kolloiddir. Toz halindeki preparatları su ile karıştırılarak alınırlar. Ayrıca jel şeklinde yarı-katı preparatları da bulunur; bunlar fenolfaleinle kombine edilebilirler.

Kepek: Buğday ununun kepeği, su ile karıştırılıp bulamaç şeklinde veya kepekten yapılmış granül ya da bisküvi şeklinde laksatif olarak kullanılır. Bayağı kepek, yemeklerden önce 1-2 çorba kaşığı dolusu miktarında alınır. Feçesin kitlesini artırarak atılmasını kolaylaştırır.

Diğerleri: Sterculia gom'u eksterleri (Normacol), **guar gomu** ve Astragalus türü bitkilerden elde edilen kitre zamkı (tragacanth)'dan çıkarılan **basorin** kitle oluşturan laksatiflerin diğer örnekleridir.

3. OSMOTİK LAKSATİF-PURGATİFLER

Katyon ve/veya anyon kısmı mide-barsak kanalından absorbe edilmeyen veya düşük oranda absorbe edilen tuzlar veya organik maddelerdir. Barsakta absorbe edilmeden kalan ilaç, beraberinde su tutarak feçesin sulu kalmasına neden olur ve ayrıca, barsak çeperinin gerilmesi sonucu motiliteyi artırır.

Osmotik etkili ilaçlar, ağızdan alınanlar arasında **en çabuk etki yapan pürgatiflerdir**; alındıktan 2-3 saat sonra sulu ishal oluşturarak barsakları temizlerler. Aç karna ve fazla miktarda su ile birlikte alınmaları etkinin daha çabuk başlamasını sağlar. Başlıcaları magnezyum sülfat, magnezyum sitrat, magnezyum oksid ve hidroksid, sodyum sülfat, sodyum fosfat, sodyum difosfat, sodyum bikarbonat, potasyum sodyum tartrat, sorbitol ve mannitoldur.

Magnezyum sülfat ve sodyum sülfat, ağız yolundan, genellikle toz halindeki bir dozluk ilacı (15-20 g) büyük bir bardak dolusu su içinde çözmek suretiyle alınırlar. % 25-50'lik solüsyon şeklinde önceden hazırlanabilirler. Magnezyum barsaktan % 20'ye varan bir oranda absorbe edilebilir; fakat sağlıklı kimselerde böbreklerden hızlı itrah edildiği için kandaki magnezyum konsantrasyonundaki yükselme belirgin olmaz.

Magnezyum sitrat; magnezyum oksidi, sitrik asid ve potasyum bikarbonat ile karıştırarak efervesan toz, ya da gazoz şeklindeki solüsyon halinde hazırlanabilir. **Sodyum fosfatların solüsyonu** enema halinde rektuma uygulanabilir.

Magnezyum bileşikleri (özellikle magnezyum oksid ve hidroksid) ufak dozda laksatif olarak da kullanılabilirler.

Sodyum tuzları, düşük sodyum diyeti uygulanan konjestif kalp yetmezliği hastaları ile hipertansiyonlularda kontrindikedirler; aşırı sodyum yüklenmesi sonucu hastalığı kötüleştirirler ve tedaviye rezistans geliştirirler. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ise magnezyum ve potasyum tuzları alındığında tehlikeli derecede hipermagnezemi (SSS depresyonu ve iskelet kaslarının gevşemesi) ve hiperkalemi gelişebilir.

Sorbitol: Mide-barsak kanalından çok az absorbe edilen polihidroksilli alkoldur. Tuz laksatif-pürgatiflerinkine benzeyen bir mekanizma ile laksatif etki yapar. Yapıca manitol'un izomeridir. İlaç endüstrisinde şeker veya glukoz yerine tadlandırıcı olarak kullanılır. Tatlılık derecesi şekerin yarısı kadardır. Ağızdan günde 30-50 g dozunda laksatif olarak kullanılabilir. Genellikle % 70'lik solüsyon şeklinde hazırlanır. Özel durumlar dışında pek kullanılmaz.

Mannitol: Mide-barsak kanalından ufak ölçüde absorbe edilen bir polihidroksil alkoldur. Sorbitolun izomeridir. % 20'lik hiperozmotik solüsyonu 500 ml dozunda ağızdan verilebilir; 1/3 oranında meyve suyu ile karıştırılabilir. Barsak kanalından su ve tuz salgısını artırarak ve onların absorpsiyonunu engelleyerek purgatif etki yapar. Kolonu baryum eneması ile incelemeden önce kolonun temizlenmesi amacıyla kullanılır. Kolonda fermentasyona uğrayarak gaz (hidrojen) oluşturur. Biriken gazın kolonu patlatması sonucu, kolon yırtılması yapabildiği bildirilmiştir.

Laktitol monohidrat (Beta-galaktosido-sorbitol): Laktulozun galaktoz-sorbitol analoğudur; onun gibi bir disakariddir. Tadı laktulozunkinden daha iyidir. Toz halinde kullanılır; bu nedenle sıvı şekilde kullanılan laktuloza göre daha kolay taşınır. Konstipasyon tedavisinde laksatif olarak başlangıçta günde bir kez ağızdan 20 g verilir ve sonra günlük doz 10 g'a indirilebilir. Hepatik

ensefalopati tedavisinde üç keze bölünmek suretiyle günde ağızdan 500-800 mg/kg dozunda verilir. Laksatif etki mekanizması sorbitolunkine benzer.

4. STİMÜLAN LAKSATİF-PURGATİFLER

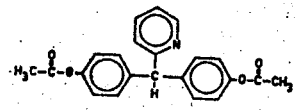
Barsak mukozası üzerinde tahriş edici etki yaparlar. Bazılarının temas ettikleri yerde duyusal sinir uçlarını, sirküler ve longitüdinal düz kas tabakaları arasında yer alan parasempatik gangliyon hücrelerini (Auerbach pleksusunu) ve direk olarak düz kasları stimüle etmek suretiyle barsak motilitesini hızlandırdıkları ve itici kasılmaları güçlendirdikleri ileri sürülmüştür. Giriş kısmında belirtilen enzimler üzerinden oluşan etkileri ve mukoza epitel hücreleri üzerindeki toksik etkileri nedeniyle suyun absorpsiyonunu azalttıkları ve salgılanmasını artırdıkları gösterilmiştir. Bazılarının, in vitro barsak preparatlarında motiliteyi artırmadıkları, hatta barsakta gevşeme yaptıkları saptanmıştır. Bu grup ilaçlara, pek uygun gözükmeyen bir adlandırma ile **temas laksatif-pürgatifleri** adı da verilir.

Bu grupta bulunan ilaçlar yapıları ve muhtemelen etki mekanizmaları bakımından oldukça fazla farklılık gösterirler. Purgatif etkileri alındıktan genellikle 6-12 saat sonra başlar (hint yağı hariç). Mutad dozda verildiklerinde sulu bir ishalden ziyade yumuşak veya yarı-sıvı feçes çıkmasına neden olurlar. Hint yağı ise 2-3 saat içinde başlayan sulu bir ishal oluşturur ve barsakları tamamiyle boşaltabilir.

Bisakodil

Kimyasal yapısı bakımından difenilmetan türevi (difenolik) bir laksatif-pürgatiftir. Suda az çözünür. Etki yeri olan kalın barsağa ulaşması kısmen, dolaylı bir şekilde olur. Bu ilaç ağız yolundan alındığında ince barsaktan büyük ölçüde absorbe edilir; karaciğerde glükuronat konjügatı şekline dönüştürülerek safra içine itrah edilir. Bisakodil glükuronat, polar bir bileşik olduğundan ince barsakta absorbe edilmez ve kalın barsağa erişir. Orada mikrofloradaki bakteriler tarafından hidroliz edilerek serbest (etkin) bisakodil haline geçer.

Mide mukozası üzerindeki tahriş edici etkisi nedeniyle ağızdan barsak-kaplamalı tablet şeklinde kullanılır; bu yoldan verildiğinde etkisi 6 saat içinde başlar. Diğer stimülan ilaçlardan farklı olarak süpozituvar veya



Bisakodil

enema şeklinde rektal yoldan da uygulanabilir ve 15 dakika içinde ishale neden olur. Kalın barsaktaki tahriş edici etkisinin fazlalığı nedeniyle **tenezm ve proktitis** oluşturabilir. Barsak-kaplamalı tablet şeklinin erken olarak midede açılmasını önlemek için , hasta antasid ilaç alıyorsa, bisakodil bu ilaçlardan en az iki saat sonra alınmalıdır.

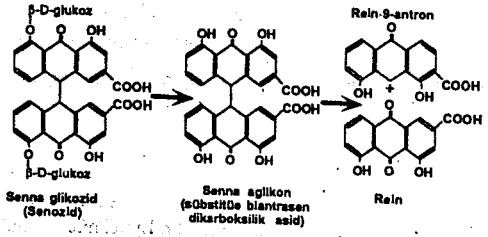
Antrakinon Türevi Glikozidler ve Bitkisel Ürünler

Bu grupta **Senna (sinameki) bitkisi**nin yaprağı ve meyveleri ile bunlardan elde edilen **senozid A, senozid B** ve **senokot** adlı ilaçlar, **kaskara sagrada** (Rhamnus pushiana ağacının kabuğu), ondan elde edilen **kazantranol** adlı glikozid karışımı, Aloe bitkisinin yaprağı, onun, glikozidi olan **aloin, rubarb bitkisi**nin yaprağı ve ekstresi ve sentetik bir antrakinon türevi olan **dantron** bulunur.

Günümüzde daha çok, saf madde halindeki glikozidlerden veya glikozid karışımlarından hazırlanan müstahzarlar kullanılır. Bitkisel ürünlerden (droglardan) hazırlanan infüzyon, ekstre, sulu ekstre veya toz şeklindeki galenik preparatlar pek kullanılmazlar.

Bu bitkisel ürünlerde bulunan glikozidlerin etkin kısmı, kimyaca antrakinon türevi olan aglikon kısımlarıdır; aglikon kısımlarına ve onlardan kalın barsakta oluşan aktif metabolitlere **emodin'ler** adı da verilir (senna emodinler, aloe emodin, frangula emodin ve diğerleri gibi). Ağız yolundan alındıklarında hidrofilik nitelikte ve büyük olan glikozid molekülü, ince barsakta fazla absorbe edilmeden fakat kısmen glikozid hidrolizine uğramış olarak **kalın barsağa ulaşır; orada barsak florasının mikroorganizmaları tarafından tümüyle glikozid hidrolizine uğratılarak parçalanan glikozid molekülü, karbonhidrat kısmını tamamiyle kaybeder.** Serbest kalan **aglikon kısmı** (örneğin senozidlerden oluşan **sübstitüe biantrasen dikarboksilik asid** ve diğer glikozidlerden çıkan diğer emodinler) kalın barsaktan az miktarda absorbe edilir; kalan kısmı ise mukozada temasla lokal etki yapar. Senozid A ve B'nin aglikonları olan sırasıyla sennidin A ve B, kolon mikroflorasındaki mikroorganizmaların salgıladığı enzimlerle **aktif metabolitlerine dönüştürülürler.** Örneğin senozidlerin aglikon molekülünü oluşturan biantrasen dikarboksilik asidin C–C köprüsü kırılır ve aktif metabolitler (senna emodinler) olan **rein** (9, 10- dihidro-4,5 - dihidroksi-9, 10-diokso-2-antrasenkarboksilik asid) ve **rein-9- antron** meydana gelir. Her iki madde de kimyaca antrakinon türevidir. İnce barsakta ufak çaptaki hidroliz sonucu oluşan emodinler de oradan absorbe edilirler ve dolaşımla kalın barsağa gelip, barsak çeperinden lumene salgılanabilirler; ayrıca enterohepatik dolanıma girip ince barsağı etkileyebilirler.

Kalın barsak lumeninde oluşan aktif antrakinon metabolitleri kolonda peristaltik hareketleri stimüle ederler



Şekil 96.2. Senna glikozidin (senozid'in) yapısı (solda), ince barsakta glikozid hidrolizi ile senna aglikon'a (sübstitüe biantrasen dikarboksilik asid'e) dönüşümü ve kalın barsakta meydana gelen aktif senna emodinler olan rein ve rein-9-antron (sağda).

ve ayrıca epitel hücrelerinin Na^+, K^+ -ATPaz'ını inhibe ederek su ve elektrolit absorpsiyonunu engeller. Böylece hem kolonun (özellikle inen kolon ve sigmoidin) motorik etkinliğini artırarak ve hem de kalın barsak içeriğinin sulu ve hacimli kalmasını sağlayarak diyare yaparlar. Ağızdan glikozid şeklinde değil de emodin şeklinde alınırlarsa, ince barsaktan kısmen absorbe edildikleri için kalın barsağa yeterli derecede yüksek konsantrasyonda ulaşamazlar ve pürgatif etkileri zayıf olur; bu durumda ince barsağı dolaysız olarak etkilerler. Purgatif etkilerinde barsakta **NO sentezini artırma**larının katkısının olduğu sıçanlarda yaptıkları diyarenin NO sentaz inhibitörü L-NAME ile bloke edilmesine dayanarak ileri sürülmüştür. Barsakta nitrik oksid salıveren nitrerjik sinirlerin varlığı bilinmektedir (bak. 70. Konu). Aşırı miktarda oluşan NO barsak epitelinin permeabilitesini bozabilir.

Antrakinon türevi içeren ilaçların purgatif etkisi, alındıktan 6-12 saat ortaya çıkar.

Sentetik bir madde olan dantron ince barsaktan absorbe edilir, dolaşan kan içinde hem ince ve hem de kalın barsağı aynı zamanda etkiler. **Bitkisel ürünler,** purgatif etkilerinin şiddeti bakımından şu şekilde sıralanabilirler: Rubarb ve aloe > Senna > Kaskara. Rubarb ve aloe. Genellikle belirgin derecede kolik oluşturduklarından ilaç olarak pek kullanılmazlar.

Absorbe edilen antrakinon türevi emodinlerden vücutta oluşan **krizofanik asid** böbreklerden itrah edilir ve idrarı kahverengiye (çoğu zaman olduğu gibi idrar asidse) veya kırmızıya boyar. Uzun süre alındıklarında, kolon mukozasında melanin birikmesi nedeniyle kolonun rengi koyulaşır (melanozis coli). Bu reversibl durum, patolojik bir belirtiye neden olmaz.

Senozid A ve B: Bu Senna (sinameki) glikozidleri, Senna acutifoliae (Cassia senna) bitkisinin tohumlarında % 2.4-4.5, Senna angustifoliae'nin tohumlarında % 1.2-2.5 oranında bulunurlar ve bu tohumların perikarbından elde edilirler. Ayrıca ilk bitkinin kurutulmuş yapraklarında % 2.5 veya daha fazla oranda bulunurlar. **Yapıca iki glukoz molekülü ile kombine olmuş sübstitüe biantrasen dikarboksilik asid**'dir. A ve B şekilleri birbirinin izomeridir. Sözü edilen aglikon (diğer adıyla sennidin) molekülünde iki antrasen karboksilik asid molekülü birbirine C-C köprüsü ile birleşmiştir. Senna'da senozid A ve B eşit miktarda bulunur; rubarb bitkisinin yapraklarında ise senozid A daha fazladır. Halen kullanılan stimülan laksatif pürgatiflerin en güçlüsü bu glikozidlerdir.

İki glikozidi, birlikte toplam 12 mg içeren tablet veya draje ya da ml'de genellikle 1 mg toplam glikozid içeren şurup veya oral solüsyon halindeki senozid müstahzarları bulunur. Laksatif veya purgatif etkisi 8-10 saat sonra ortaya çıkar. Laksatif olarak günde tek doz halinde gece yatarken 12-15 mg verilir. 6 yaşından yukarı çocuklara bu dozun yarısı, 2-6 yaşlar arasındakilere 1/4'ü verilir. Süte önemsiz miktarda geçtikleri için laksatif dozda, emziren kadınlara verilebilir. Pürgatif olarak 1 mg/kg dozunda kullanılır; maksimum dozu 72 mg'dır. Kalın barsakta yapılacak endoskopik veya radyolojik incelemelere hazırlık olarak barsağı boşaltmak için, bir gün önce saat 16'da solüsyon şeklindeki müstahzarları, yukarıda belirtilen doz ikiye bölünmüş olarak 1 saat ara verilir. Son dozdan sonra, yatana kadar saatte bir 1 bardak (200-250 ml) su alınması tavsiye edilir. Emziren kadınlarda purgatif dozda senozid verilmesi, süt alan bebekte ishal yapabilir.

Senna ekstresi (Senokot): Senna bitkisinin tomurcuk diye de adlandırılan meyvelerinden elde edilen, kısmen saflaştırılmış ve etkisi standardize edilmiş konsantre glikozid karışımıdır. Tablet şeklinde ağızdan ve süpozituvar şeklinde rektal yoldan kullanılır. Rektal yoldan verilişinden sonra purgatif etkisi 1-2 saat içinde oluşur.

Senna yaprağı: Kurutulmuş Cassia senna yaprağı 0.5-2 g dozunda, suda çay gibi demlenerek ("infüzyon" yapılarak) laksatif/purgatif olarak kullanılabilir.

Kazantranol: Kaskara sagrada'dan elde edilen saflaştırılmış glikozid karışımdır. Purgatif etki gücü kaskaranınkine göre 10 kez daha fazladır. Kapsül şeklinde ağız yolundan kullanılır.

Dantron: Sentetik bir antrakinon türevidir (1,8- dihidroksiantrakinon). Glikozidlere göre daha az güçlü ve daha toksiktir. Purgatif etkisi orta derecededir. Tablet veya solüsyon şeklinde ağızdan alınır. Rodentlerde karaciğer ve barsak tümörü yaptığı için İngiltere'de yapımcı firma tarafından pazarlanmasından vazgeçilmiştir.

Diğer Stimülan İlaçlar

Laktulos: Galaktoz ile laktozun oksijen köprüsü ile birleştirilmesi suretiyle yapılan sentetik bir disakariddir; doğal bir disakarid olan laktoz'a benzer. Laktozdan önemli bir farkı, ince barsak epitel hücrelerinin fırçalı (apikal) yüzünde yerleşmiş olan **disakkaridaza dayanıklı** olması ve onunla parçalanmamasıdır. Bu nedenle kalın barsağa kadar değişmeksizin gelir ve orada kolon florasındaki mikroorganizmaların salgıladığı enzimlerle hızlı bir şekilde fermentasyona uğrar ve esas olarak **laktik asid ve asetik asid**, ayrıca formik asid, karbon dioksid ve H_2 oluşturur. Laksatif etkisinin, asetik asidin ve laktik asidin kalın barsağın peristaltik hareketlerini stimüle etmesine ve/veya osmotik etkisine bağlı olduğu sanılmaktadır. Laksatif olarak, 15 ml'de 10 gram laktuloz üzerinde ilaç içeren solüsyon şeklinde, bebeklerde ve küçük çocuklarda günde 2 kez 2.5 ml (1.66 g) ve erişkinlerde günde 2 kez 15 ml (10 g) ağızdan verilir.

Kalın barsakta pH'yi düşürmesi protein rezidülerinden amonyak oluşturan kolonik bakterilerin sayısını azaltır. Ayrıca kolonik bakteriler içine amonyak uptake'ini artırarak feçesle azot kaybını artırır ve **amonyak absorpsiyonunu önemli ölçüde azaltır.** Amonyak absorpsiyonunu azaltmasında, kolon pH'sini düşürmesinden ziyade sonuncu etkisinin önemli olduğu anlaşılmıştır. Neomisin ile birlikte verildiğinde kolonik azot metabolizması üzerinde daha güçlü etki yapar. Bundan dolayı, **karaciğer komasına** yol açan hiperamonemiye bağlı ensefalopatinin tedavisinde de kullanılır. Bu indikasyonda yüksek dozda (günde 3 kez 50 ml veya daha fazla) verilir.

Hint yağı: Ricinus communis bitkisinin tohumlarından elde edilen, 18 karbonlu ve hidroksilli yağ asidi içeren bir trigliseridden oluşan sıvı yağdır. Trigliserid şeklinin tahriş edici etkisi yoktur, hatta göze uygulanan bazı kozmetik preparatların (taşıyıcı) sıvağı olarak kullanılır.

İnce barsakta lipaz enziminin etkisi altında sindirilir; **gliserol ve risinoeik aside** ayrışır. Purgatif etkiden risinoleik asid sorumludur. Bu maddenin barsak mukozası üzerinde tahriş edici etkisi vardır; esas olarak ince barsağı etkiler ve epitel hücrelerinde Na^+, K^+ -ATPaz'ı inhibe ederek su absorpsiyonunu durdurur.

Hint yağı ağız yolundan kullanılır. Etkisi çabuk başlar (2-3 saat içinde.) Kalın barsakları iyi bir şekilde boşaltır; barsak gazlarını da çıkartır. Bu nedenle radyolojik incelemeler için hastayı hazırlamakta tercih edilir. Kişilerin bu ilaca karşı duyarlıkları oldukça geniş bir ölçüde değişiklik gösterir. Purgatif etki için bazı kimselerde 15 ml'si yeterli olduğu halde, diğer bazılarında 60, hatta 80 ml dozunda içilmesi gerekir. Bu nedenle yüksek dozda verilmelidir; purgatif etki nedeniyle dozun kalan kısmı ayrışmadan zararsız şekilde atılacağı için, doz fazlalığı bir sorun oluşturmaz.

Lezzeti ve kokusu hoş değildir. Bu nedenle, soğutularak meyve suyu veya nane suyu içinde içerilmesi tavsiye edilir. Majistral olarak hazırlanan nane suyu içindeki emülsiyonu da kullanılabilir. Lezzeti ve kokusu düzeltilmiş müstahzarları vardır. Ucuz ve etkin bir purgatiftir.

Fenolftalein : Yapısı ve pürgatif etkisinin gücü bakımından bisakodil'e benzer. Kalın barsağı stimüle eder; ayrıca, biyokimyasal etkisiyle su absorpsiyonunu engeller ve salgılanmasını artırabilir. Epitel hücrelerinde zedelenmeye neden olabilir.

Mide-barsak kanalından yaklaşık % 15'i absorbe edilir. Absorbe edilen ilacın bir kısmı karaciğerde konjüge edilerek böbreklerden itrah edilir; idrar kalevi ise onu pembeye boyar. Farelerde genotoksik ve karsinojenik etkinlik gösterdiği gözlemlenmişitir; Japonya ve birçok Batı ülkesinde piyasadan çekilmiş veya satışı kısıtlanmıştır.

Jalap: Jalap bitkisinden elde edilen glikozidli reçinelerin bir karışımıdır. Güçlü stimülan etkisi nedeniyle ishalle birlikte çoğu kez şiddetli karın ağrısı yapar. Günümüzde kullanılması terkedilmiştir.

5. SU

Bu konunun girişinde belirtildiği gibi ince ve kalın barsağın su ve Na^+ absorpsiyon kapasitesinin üstündeki miktarda izotonik tuzlu su kısa sürede alınırsa pürgatif etki yapar. Klinik uygulamada **tuzlu su lavajı** adı verilen barsak boşaltma yönteminin esası bu olaya dayanır. Bunun için sabah aç karna hastaya 250 ml'lik porsiyonlar halinde 10 dakikada bir, toplam 1.5-3 litre izotonik tuzlu su veya dengeli tuz solüsyonu içirilir; 60-90 dakika içinde sulu ishal meydana gelir ve barsaklar temizlenir. Bu yönteme hastanın baryum eneması ile barsaklarının radyolojik incelenmesinden önce veya kolonoskopiden önce başvurulur. Tuz solüsyonu glukoz içermemelidir; aksi halde glukozun itici etkisi altında barsaktan Na^+ absorbe edilir ve ishal olmaz (vücuda su yüklemesi yapılmış olur).

Boşaltma lavmanı: Su, 300-500 ml salin veya kaynatılıp ılıtılmış musluk suyu ya da sabunlu su şeklinde, yüksekteki bir rezervuardan anüse yerleştirilen bir kanül içeren boru ile rektuma verilerek de kısa zamanda rektum ve sigmoid içeriğini boşaltma için kullanılabilir. Duruma göre hacim 1.5 litreye kadar artırılabilir. Bu işleme **boşaltma (tahliye) veya temizleme lavmanı** ("cleansing enema") denilir. Bunun için bir puvarla rektuma 133 ml su içinde 19 g monobazik sodyum fosfat ve 7 g dibazik sodyum fosfat içeren solüsyon da verilebilir.

LAKSATİF VE PURGATİFLERİN KULLANILIŞI

Laksatifler, bazı özel durumlar dışında kısıtlı bir süre için kullanılmaları gereken ilaçlardır. Uzun süre kullanılmaları, kalın barsak motor fonksiyonunda ve rektal

reflekste devamlı depresyona neden olur. Bunun sonucu ilacın devamlı olarak kullanılması gereksinim haline gelir.

Kronik kabızlık (konstipasyon) çoğu kez hareketsiz yaşam, posası az diyetle beslenme ve yeteri kadar su içmeme gibi alışkanlıklara bağlı olduğu için ilaçtan önce bunların düzeltilmesi gerekir.

Laksatif ilaçlar duruma göre, sabahleyin aç karna günde tek doz halinde ve bazen ilave olarak, akşam yatarken alınırlar. Özel durumlarda gün ortasında bir üçüncü dozun alınması gerekebilir. Kural olarak, yeterli olan en düşük dozda ve sıklıkta kullanılmalıdırlar.

Laksatif uygulanmasını gerektiren durum geçtiğinde, hasta ilacı kullanmaya devam edebilir. Bu durum bir **suistimal** sayılır. Bazı kimseler defekasyonu çok düzenli bir şekilde ve sık olarak yapma obsesyonu içinde, bu ilaçları hiç indikasyonu bulunmadığı halde kullanırlar. Laksatif suistimal oldukça sık görülen bir durumdur.

Purgatif ilaçlar etkilerinin niteliği dolayısıyla genellikle bir kez kullanılmaları gereken ilaçlardır. Acil durumlar dışında, genellikle gece yatarken alınırlar. Etkileri genellikle 6 saatten önce başlamadığından hastanın uykusu ishal nedeniyle kesilmemiş olur.

Karın ağrısı, ateş, bulantı ve kusma gibi semptomlar gösteren, apandisit ve karında diğer türlü iltihaplanma olasılığı bulunan durumlarda veya barsak tıkanmasından (ileus'tan) şüphe edilen durumlarda, bu olasılıklar elimine edilmeden **purgatif ilaç verilmemelidir.** Purgatif uygulanması iltihaplı apendiksin delinmesini kolaylaştırır.

Purgatifler tarafından kalın barsağın tamamiyle boşaltılmasından sonra, yeniden dolması diyetin miktar ve niteliğine göre 3-4 gün gibi uzun bir süre alır (normal defekasyon sırasında ancak sigmoid kolondaki, kısmen de desandan kolondaki feçes boşalır ve dolma süresi kısadır). Hasta bu sırada kabızlığın yeniden başladığını sanır ve ilacı tekrarlar. Sonuçta bir kısır döngü ve devamlı ilaç kullanma zorunluluğu ortaya çıkabilir. Böyle bir durumu önlemek için ilaç verilirken hastaların bu konuda aydınlatılması gerekir.

Kabızlık nedeni, rektumda kurumuş ve katılaşmış feçes kitlesi oluşması ise, bu durumda purgatif ilacın **enema veya süpozituvar şeklinde verilmesi** daha çabuk ve daha az sıkıntılı bir defekasyona olanak verir. Sözkonusu durumda boşaltma lavmanı da yapılabilir.

Laksatif ve purgatif ilaç **uygulanmasını gerektiren durumlar** aşağıdaki şekilde özetlenebilirler:

(i) Kronik konstipasyon : Abdominal ve perineal kasları atrofiye uğramış veya rektal refleksi bozulmuş ileri yaştaki kimselerde, felçli hastalarda, konjenital ya da edinilmiş megakolonlu çocuklarda ve kolon divertikulozisinde gelişen ve primer nedeninin düzeltilmesine olanak bulunmayan **kronik konstipasyonlu hastalarda** yumuşatıcı veya kitle oluşturan laksatifler verilir. Kronik konstipasyon diyet ve günlük yaşamla ilgili nedenlere dayanıyorsa, önce bu durumların düzeltilmesi gerekir. Hipotirodiye bağlı kronik konstipasyon laksatiflere pek cevap vermez; bu durumda tiroid tedavisi konstipasyonu kısa zamanda düzeltir. Kronik kontipasyonun bazı olgularda idiyopatik nitelikte ve barsak transit süresinin uzamasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

(ii) Gebelik ve doğum sonrası periyodda ortaya çıkan konstipasyon halleri: Kitle oluşturan laksatiflerle tedavi edilebilirler. Bunlarda stimülan purgatif ilaçların kullanılmasından kaçınmak gerekir.

(iii) İlaca bağımlı konstipasyon: Aneljezik veya antitusif olarak kullanılan opioid ilaçların, parasempatolitik veya gangliyon bloke edici ilaçların, trisiklik antidepresanların, bazı nöroleptiklerin ve bazen demir preparatlarının yaptığı kabızlık nisbeten sık görülen durumlardır. Son yıllarda bazı ülkelerde terminal kanser ağrısına karşı uygulanmaya başlanan oral morfin tedavisinde hastaya düzenli olarak laksatif (dokuzat tuzları veya senozidler gibi) verilir.

(iv) Hastanın, karın ve pelvis bölgesinde yapılacak radyolojik incelemeler, proktoskopi, kolonoskopi veya karın ya da pelvisteki bazı cerrahi girişimler için hazırlanması: Bir gün önce akşam üstü hastaya hintyağı, senozid veya diğer bir stimülan ilaç verilerek inceleme veya ameliyat günü sabahı kalın barsakların feçes ve gazlardan arınması sağlanır.

(v) Hemoroid, anal fisür ve perianal abse gibi, ağrılı defekasyona neden olan durumlarda veya anorektal bölgede yapılan cerrahi girişimlerden sonra: Lubrikanlar ve diğer laksatifler kullanılır. Purgatifler kullanılmaz.

(vi) Hernili veya anevrizmalı hastalarda ya da bazı operasyonlardan sonra olduğu gibi, hastanın ıkınmasının sakıncalı olduğu diğer durumlar: Bu durumlarda, defekasyon sırasındaki ıkınmanın kan basıncında yapacağı artmayı, sütür yırtılması ve diğer istenmiyen durumları önlemek için laksatifler kullanılır.

(vii) Fekal impaksiyon: Genellikle sertleşmiş ve ıkınmayla dışarı atılması veya kolon içinde ilerlemesi olanaksız büyük feçes kitlesi oluşması ile karakterize olan bir durumdur. Kitle genellikle rektumda oluşur. Ağızdan pürgatif bir ilaç verilmesi kitlenin atılmasını sağlamadıktan başka karın ağrısına ve diğer komplikasyonlara yol açar. Rektumdaki kitlenin önce, parmakla parçalanmasına (fragmentasyon) ve çıkarılmasına (ekstraksiyon) başvurulur. Kitle parçalanıp kısmen çıkartıldıktan sonra bisakodil süpozituvarı uygulanır veya dokuzat eneması uy-

TABLO 96.3
Başlıca laksatif ve purgatif ilaçlar, sınıflandırılmaları ve mutad günlük dozları

Grup	İlaç	Günlük mutad erişkin dozu: Laksatif[1]	Purgatif[2]	Farmasötik şekli
I. Yumuşatıcı laksatifler				
a) Lubrikanlar	Sıvı vazelin	15-45 ml	-	Saf sıvı veya emülsiyon
	Gliserin	-	3 g (rektal)[3]	Süpozituvar
b) Nemlendiriciler	Dioktil sodyum veya potasyum sülfosüksinat	50-360 mg	150-200 mg (rektal)	Kapsül, enema
II. Kitle oluşturan laksatifler	Metilselüloz ve karboksimetilselüloz	4-6 g	-	Toz, tablet
	Psyllium tohumları	10-30 g	-	Toz
	Psyllum kolloidi	7-21 g	-	Toz
	Kepek	30-60 g	-	Toz
III. Osmotik laksatif -purgatifler	Sodyum sülfat	-	15-20 g	Toz
	Magnezyum sülfat	-	15-20 g	Toz
	Magnezyum sitrat[4]	-	3-8 g	Toz veya solüsyon
	Magnezi sütü	5-15 ml	15-30 ml	Süspansiyon
IV. Stimülan laksatif -purgatifler	Bisakodil	5-15 mg	10-30 mg	Tablet, süpozituvar
	Hint yağı[5]	-	50-60 ml	Saf sıvı veya emülsiyon
	Senozid A ve B	12-24 mg	24-36 mg	Tablet
	Senna ekstresi (Senokot)	15-30 mg	30 mg	Tablet
	Senna yaprağı	-	0.5-2 g	İnfüzyon
	Fenolftalein	30-250 mg	250 mg	Tablet

1. Belirtilen günlük doz ağızdan günde 1-3 kezde alınır. 2. Doz bir kezde ve başka türlü denilmemişse ağızdan alınır. 3. Bebeklerde ve 6 yaşından aşağı çocuklarda 1-1.5 g. 4. Magnezyum oksid, sitrik asid ve potasyum bikarbonat içeren efervesan toz veya gazoz halinde kullanılır; belirtilen doz MgO eşdeğeridir. 5. Çocuklarda 5-15 ml; iki yaşın altında 1-5 ml.

gulanır. Hacim fazla olmamak koşuluyla su ile veya fosfat tuzları solüsyonu ile lavman yapılabilir. Parmakla ulaşılmayacak kadar yukarıda yerleşmiş kitlenin atılması zorluk arzeder ve bazen cerrahi girişimi gerektirebilir.

(viii) İlaç ve besin zehirlenmesi gibi mide-barsak içeriğinin süratle boşaltılması gereken durumlar: Bu durumda tuz pürgatifler ve tercihen sodyum sülfat kullanılır. Zehirlenme nedeniyle SSS depresyonu gelişmesi ve böbrek fonksiyonunun bozulması olasılıkları bulunan durumlarda magnezyum sülfat kullanılması sakıncalıdır.

(ix) Feçesin parazit bakımından incelenmesi sırasında çabuk taze nümune almak için: Bu durumda süpozituvar veya enema şeklinde uygulanan ilaçlar tercih edilir.

(x) Antihelmintik ilaçlarla tedavi sırasında: (bak. 36. Konu).

Purgatif ve Laksatif İlaçların Genel Yan Tesirleri

Purgatiflerin uzun süre kullanılması, devamlı ishale bağlı su ve elektrolit kaybı nedeniyle dehidratasyon, hipokalemi, hiponatremi ve hiperaldosteronizme yol açar. Kalın barsakta kronik iltihap, spazm ve protein kaybının eşlik ettiği **enteropati** ile buna bağlı hipoalbuminemi ve steatoreye neden olur Vitamin eksikliği belirtilerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Bu durumda osteomalasi olaşabilir.

Akut apandisit, tifo, barsak travması, nekrozu ve ülseri gibi delinmeye eğilim yaratan durumlarda purgatif ilaçlar barsak delinmesine ve peritonite neden olabilirler.

Gebeliğin sonuna doğru purgatif ilaçların (özellikle stimülan tipte olanların) kullanılması uterus motilitesini artırarak düşüğe veya erken doğuma neden olabilir. Emziren anneler stimülan ilaç kullanırlarsa, az da olsa süt içinde itrah edilen bazı stimülan ilaçlar bebekte ishal yapabilir.

Laksatifler, uzun süre kullanıldıklarında, kalın barsağın peristaltik hareketlerinde ve rektal reflekste devamlı azalma yaparak **laksatif alışkanlığına veya "bağımlılığına" neden olabilirler.** Böyle bir duruma yol açma olasılığı en düşük olan laksatifler kitle oluşturanlardır. Alışkanlık daha önce belirtilen psikolojik nedenle de meydana gelebilir. Stimülan laksatiflerin uzun süre kullanılması kalın barsağın myenterik pleksusunda kalıcı zedelenmeler yapabilir; **katartik sendromu** denilen bu durum konstipasyonu artırır ve fekal impaksiyona neden olabilir.

Purgatifler, özellikle osmotik nitelikte olanlar, barsak su içeriğini artırırlar; bu nedenle mide boşalma süresini uzatırlar. Birlikte alınan diğer ilaçların absorpsiyonunu hem barsak transit sürelerini kısaltarak ve hem de midenin boşalmasını geciktirerek bozarlar.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. YUMUŞATICILAR VE KİTLE OLUŞTURANLAR

1. Dioktil sodyum (veya potasyum) sülfosüksinat müstahzarları:
- Laksadif (Sanofi-Doğu): 100 mg d.s.s ve 50 mg dantron içeren tablet. 15 Tablet/kutu (üretilmiyor).

2. Gliserin müstahzarları:
- Süpozituvar B (Kansuk): 3.3 g gliserin içeren süpozituvar. 10 Süpozituvar/kutu.
- Süpozituvar K (Kansuk): 1.4 g gliserin içeren süpozituvar. 10 Süpozituvar/kutu (pediyatrik).

3. Sıvı vazelin müstahzarları:
- Sokol (Biofarma): 200 ml saf sıvı vazelin içeren şişe. 1 şişe/kutu.

II. OSMOTİK LAKSATİF-PÜRGATİFLER1

1. Sodyum bikarbonat + tartrik asid içeren müstahzarlar (gazoz şeklinde):
- Müshilin (Zambo): % 10 s.b ve % 18.6 t.a. içeren efervesan solüsyon. 200 ml/şişe.

2. Magnezyum oksid müstahzarları:
- Magnesie Calcinée: Bak. 95. Konunun sonu.

3. Magnezyum hidroksid müstahzarları:
- Milk of Magnesia: Bak. 95. Konunun sonu.

4. Laktitol müstahzarları:
- Importal (Novartis): 10 g toz ilaç içeren poşet. 20 poşet/kutu.

III. STİMÜLAN LAKSATİF-PÜRGATİFLER

1. Bisakodil müstahzarları:
- Laksotek (Unipharma): 5 mg'lık draje, 10 mg'lık süpozituvar (büyüklükler için) ve 5 mg'lık süpozituvar (pediatrik) şekilleri vardır. 30 Draje/kutu ve 6 süpozituvar/kutu (her ikisi de).
- Sekolaks (Şanlı): 5 mg'lık film tablet. 30 Tablet/kutu.
- Bekunis (A. İbrahim): 5 mg. bisakodil ve 3 mg senozid A + B içeren draje. 30 Draje/kutu.

2. Fenolfatelin müstahzarları:
- Alin (Biofarma): 250 mg fenolfatelin ve 250 mg sodyum bikarbonat içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Musilaks (Günsa): 250 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Laksafenol (Liba): 300 mg fenolftalein ve 40 mg belladon tozu içeren tablet. 10 Tablet/kutu ve 20 Tablet/kutu.
- Laksatin-Bodo (Zambo): 225 mg'lık pastil. 10 Pastil/kutu (emilerek alınır).

3. Hintyağı müstahzarları:
- Ricipan (Toprak): % 53'lük emülsiyon. 120 g/şişe.
- Ricilax (Yeni): % 66'lık emülsiyon. 60 ml/şişe ve 120 ml/şişe.
- Oley (Kurtsan): % 66'lık emülsiyon. 120 ml/şişe.

4. Senozid A+B veya senozid B içeren müstahzarlar:
- Pursennid (Novartis): 12 mg senozid A+B içeren draje. 20 Draje/kutu.
- Senekot (A. Raif): 7.5 mg senozid B içeren tablet. 24 Tablet/kutu ve 50 Tablet/kutu.
- Agiolax Granül (Madus/Dr. F. Frik): 5 g'lık ölçekte 0.62 g senna tohumu (% 0.025-0.35 senozid B içerir), 2.6 gr Plantago ovata (psyllium) tohumu ve 0.11 g tohum kabuğu içeren granül. 100 g/kutu (ithal ediliyor).
- Roha-Lax Granül (A. İbrahim): Bir ölçekte 20 mg senozid B içeren granül. 150 g/şişe.
- Roha-Lax Tablet (A. İbrahim): 20 mg senozid B içeren tablet. 30 Tablet/kutu.
- X-M Pürgatif (Tamaç): 150 mg kalsiyum tuzu şeklinde senozid A+B içeren oral solüsyon. 75 ml/şişe (radyografiden önce mide-barsak kanalını temizlemek için) (300 mg'lık solüsyon şekli de vardır).
- Eucarbon (Santa Farma): 105 mg senna yaprağı, 180 mg aktif bitkisel kömür (adsorban), 50 mg kükürt, 25 mg rubarb ekstresi, 0.5 mg nane yağı ve 0.5 mg rezene yağı içeren tablet. 100 Tablet/kutu (laksatif olarak kullanımda günde 4-6 tablet).

5. Laktuloz müstahzarları:
- Duphalac Şurup (Eczacıbaşı): 5 ml'de 3350 mg ilaç içeren şurup. 100 ml ve 250 ml/şişe.
- Hepalac Şurup (Adilna-Sanovel): 5 ml'de 3350 mg ilaç içeren şurup. 250 ml/şişe.
- Laevolac Şurup (İ.E.): 5 ml'de 3350 mg ilaç içeren şurup. 100 ml ve 250 ml/şişe.
- Normalac Şurup (A. İbrahim): 5 ml'de 3385 mg ilaç içeren şurup. 250 ml/şişe.
- Perilac Şurup (Sanofi-Doğu): 5 ml'de 3350 mg ilaç içeren şurup. 250 ml ve 500 ml/şişe.

97. Konu
ANTİDİYAREİK İLAÇLAR

Giriş • Diyare oluşturan etkenler • Akut infeksiyöz diyarelere ilişkin bilgi • Genel yaklaşım • 1. Opiyatlar ve Diğer Opioidler • Kodein • Difenoksilat • Loperamid • Opyum tentürü • Paregorik eliksir • 2. Parasempatolitik İlaçlar • 3. Adsorban ve Kitle Oluşturan İlaçlar • 4. Diyarenin Özgül Tedavisi için Kullanılan İlaçlar • Antidiyareik İlaçların Kullanılışı • 5 Oral Rehidratasyon Tuzları (ORT) • Kullanılış • Kontrindikasyonlar • Yan tesirleri • Müstahzar Örnekleri •

Diyare feçesin belirgin şekilde sıvılaşmasının ve defakasyon sıklığında artmanın eşlik ettiği bir durumdur. Akut veya kronik olabilir. **Akut diyare** yeteri kadar şiddetli olduğu takdirde, su ve tuz kaybına ve duruma göre karın ağrısına neden olur; sonuçta dehidratasyon, hipokalemi ve metabolik asidoz ortaya çıkar. **Kronik diyare** zamanla su ve tuz kaybına neden olabileceği gibi belirgin beslenme bozukluklarına (bu arada avitaminozlara ve demir eksikliğine) de neden olabilir.

Diyare oluşturan etkenler: Bu etkenler oldukça çeşitlidir. Bunların etkisi altında ince ve kalın barsaklarda başlıca **şu temel bozukluklar oluşur:** i) Etken, barsakları refleks sonucu veya doğrudan doğruya stimüle ederek primer etkisiyle barsak motilitesini hızlandırır; su ve tuz absorpsiyonu ve feçesin şekillenmesi için gereken zaman azaldığından feçes sulu çıkar. ii) Etken mukoza epitel hücrelerinde su ve tuz absorpsiyonundan sorumlu mekanizmayı (Na^+, K^+'a-bağımlı ATPaz'ı) inhibe eder ve/veya su ve tuzun lumene salgılanmasından sorumlu adenilil siklazı aktive eder (kolera ve diğer bazı bakteriyel toksinlerin yaptığı gibi). Bu olaylar sonucu **barsak lumeni içinde suyun birikmesi,** kendi başına ve bazen, ilave olarak, barsak çeperini gerdiği için peristaltik hareketleri hızlandırarak diyareye neden olur. iii) Etken, mukoza epitel hücreleri üzerindeki toksik etkisiyle zedelenme yaparak, onların permeabilitesini artırdığı için veya mukozada iltihap oluşturduğu için diyareye neden olur.

Diyareye yol açan etkenler arasında çeşitli bakteriler, diğer mikoorganizmalar, besinler içinde oluşan zehirler, çeşitli ilaçlar ve diğer kimyasal etkenler, barsakta sindirim enzimlerinin azalması ve safra asidlerinin çoğalması gibi bu durumlar bulunur. Bunlardan infeksiyöz etkenlere bağlı akut diyareler konusunda aşağıda ilave bilgi verilmiştir.

Akut infeksiyöz diyarelere ilişkin bilgi: Çok sayıda infeksiyon etkeni, "akut infeksiyöz diyareal hastalığa" neden olur. Bu tür infeksiyon Türkiye'de ve subtropikal veya tropikal bölgede bulunan gelişmekte olan ülkelerde yazın en sık görülen bir infeksiyon türüdür. Özellikle bebekleri ve çocukları tutar. Gelişmiş ülkelerde bütün olguların yaklaşık % 50'sinde etken **rotavirus**lardır; daha ufak ölçekte enterik adenoviruslar ve Norwalk virusu da rol oynayabilir. Viruslar esas olarak barsak epitel hücrelerine girerek onların ölümüne ve villusların dökülmesine yol açar; ölen hücrelerin yerini epitel kriptalarındaki hücrelerin proliferasyonuna bağlı olgunlaşmamış epitel hücreleri alır. Sonuçta fonksiyonel (absorpsiyona elverişli) mukoza alanı küçülür.

Bakteriyel diyarede çok sayıda bakteri türü rol oynar. Bu tür diyarede, infeksiyon etkenleri genellikle ince barsak ve/veya kolonda kolonize olur ve orada aşırı şekilde çoğalırlar. Bakteriyel etkenler **başlıca 4 mekanizmayla** enterit ve kolit yaparlar: (i) Epitele yapışma suretiyle (enteropatojenik E. coli'ye bağlı diyarelerde olduğu gibi). (ii) Mukozanın istilası yani invasyon suretiyle (Shigella, Salmonella, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica ve enteroinvazif E. Coli'ye bağlı diyarelerde olduğu gibi). (iii) Sitotoksin üretmek amacıyla (Clostridium difficile, bazı Shigella suşları ve enterohemorajik E. coli suşlarının yaptığı gibi) ve (iv) Enterotoksin üretmek suretiyle (Vibrio cholerae, Vibrio parahemolyticus, bazı C. jejuni ve Y. enterocolitica suşlarının, Aeromonas hydrophyla ve enterotoksijenik E. coli suşlarının yaptığı diyarelerde olduğu gibi).

İnvazif enteropatojenler genellikle kolonda ve distal ileumda kolonize olurlar. Buna bağlı mukoza inflamasyonu; ileoçekal valvi geçen sıvının normal olarak yüzde 90'dan fazla oranda absorpsiyonunu sağlayan kolonların absorptif fonksiyonunu bozar. Ayrıca inflamasyon mediyatörü olarak dokuda üretimi artan prostaglandinler ve kinin peptidler gibi sekretagog otakoidler zedelenmiş mukozada su ve elektrolit salgılanmasını stimüle ederler. Böylece, absorpsiyonun bozulması yanında salgılamanın artması da diyare oluşmasına katkıda bulunur.

Genel yaklaşım: Olanak bulunan durumlarda diyareye karşı, nedene dönük (spesifik) tedavi uygulanır. Bu amaçla, özgül bakterilere bağlı bakteriyel enterit ve kolit hallerinde antimikrobik ilaçlar kullanılır. Ancak mikrobik diyarelerin önemli bir kısmının etkeni olan insan rotavirusuna ve diğer enterik viruslara karşı etkili bir antimikrobik ilaç yoktur. Nedene dönük tedavi olanağı bulunmayan durumlarda mikrobik bir diyare sözkonusu ise ağır olgularda **oral rehidratasyon sıvısı** verilir, antidiyareik ilaç genellikle verilmez. Non-mikrobik etiyoloji sözkonusu ise ağızdan antidiyareik ilaç vermek suretiyle non-spesifik tedavi yapılabilir. Şiddetli ve devamlı diyare hallerinde, spesifik tedavi ile birlikte antidiyareik ilaçlar da verilebilir; bu ilaçlarla yapılan tedavi, ağır ve/veya kronik diyare olgularında **uygun bir sıvı ile su ve elektrolit tedavisi (rehidratasyon) yapılması** gereğini ortadan kaldırmaz.

Diyare tedavisinde kullanılan palyatif etkili ilaçlar etki mekanizmalarına göre **beş grupta** toplanırlar: (i) Opiyatlar ve diğer opioidler. (ii) Parasempatolitik ilaçlar ve (iii) Adsorban ve kitle oluşturan ilaçlar ve (iv) Oral rehidratasyon tuzları. Sonuncu gruba bu konunun sonunda daha ayrıntılı olarak değinilmiştir.

1. OPİYATLAR VE DİĞER OPİOİDLER

Kalın barsaktaki sirküler düz kaslarda spazm yapmak, itici peristaltik hareketleri inhibe etmek ve artmış olan sıvı salgılanmasını azaltmak suretiyle antidiyareik etki yaparlar. En çabuk ve en güçlü etki yapan antidiyareik ilaçlardır. Bunlara 69. Konuda değinilmiştir.

Akut diyare olgularında kısa süre kullanılmaları halinde bağımlılık yapma potansiyelleri bir sorun oluşturmaz. Kronik diyare gibi uzun süre kullanılmalarını gerektiren durumlarda bağımlılık oluşturmaları mümkündür. Bu grup ilaçların en yenisi olan loperamid, bağımlılık yapma potansiyeli en düşük olan antidiyareik opioid ilaçtır.

Uyuşukluk, başdönmesi, ağız kuruluğu, bulantı, kusma ve halsizlik gibi yan tesirler oluştururlar. Alkol, barbitürat ve diğer uyku ilaçları ile trankilizanların etkilerini potansiyalize ederler. Emzikli kadınların sütü içinde bebeğe geçebilirler ve onda kabızlığa neden olabilirler. Karaciğer yetmezliği olanlarda hepatik komaya neden olabilirler.

Opioidlerin akut ülseratif kolitli veya antibiyotiklere bağlı psödomembranöz kolitli hastalardan bazılarında toksik megakolon yaptığı bildirilmiştir. Bu nedenle adı geçen hastalarda abdominal distansiyon gelişirse ilaç kesilmelidir. **Akut dizanteride** (ateşli ve kanlı feçesli diyare olgularında) ve feçeste lökosit saptananlarda **kullanılmamalıdırlar.** Barsağın transit süresini uzattıklarından, infeksiyöz etkenin mukozayı istila olasılığını artırırlar.

Antidiyareik etkilerine karşı kullananlarda zamanla tolerans oluşmaz. Antidiyareik olarak başlıca aşağıdaki beş opioid preparatı kullanılır.

Kodein

Antitusif ve analjezik etkileri de olan bir afyon alkaloidi (opiyat)tır. 10-30 mg dozunda günde 3-4 kez verilmek suretiyle antidiyareik olarak kullanılır. Pilül, tablet veya fosfat tuzundan hazırlanan oral solüsyon şeklinde verilebilir. Etkilerine 51. Konuda değinilmiştir.

Difenoksilat

Meperidin türevi antidiyareik ilaçtır. Atropin ile birlikte difenoksilat içeren tablet ya da solüsyon şeklindeki müstahzarlar halinde kullanılır. Tabletlerinde ve solüsyonun 5 ml'sinde 2.5 mg difenoksilat hidroklorür ve 0.025 mg atropin bulunur. Atropin, ilacın yüksek dozda alınarak suistimal edilmesini önlemek için caydırıcı (deterrent) olarak katılmıştır. Müstahzarları aşırı dozda alınırsa akut morfin zehirlenmesindekilere benzeyen belirtilere neden olur; ilave olarak atropin zehirlenmesi belirtileri de gelişir. Antidot olarak i.v. nalokson uygulanır ve destekleyici tedavi yapılır.

Erişkinlerde günde 3-4 kez 2.5-5 mg dozunda kullanılır. İki yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır; solunum depresyonu yapabilir ve bu, bazen alınışından bir gün kadar sonra ortaya çıkabilir. Ayrıca çocuklar atropine, erişkinlere göre daha fazla duyarlıdır. Bu nedenlerle difenoksilat çocuklarda mümkün olduğu kadar kullanılmamalıdır. Difenoksilatla birlikte yukarıda belirtilen oranda atropin içeren müstahzarlar uyuşturucu (narkotik) ilaç sayılmazlar; kırmızı reçeteye yazılması gerekmez.

Loperamid

Difenoksilat gibi meperidin türevi olan yeni bir antidiyareik ilaçtır. Diğer opioid ilaçlar için de geçerli olan **spesifik antidiyareik etki** yanında, non-spesifik etkiler de gösterir. Spesifik etkisi barsak epitel hücrelerinde elektrolit ve su salgılamasını inhibe eden delta reseptörler aracılığı ile olur. Difenoksilatın ve opiyatların aksine mü reseptörler üzerindeki etkisi belirgin değildir ve barsak düz kaslarını inhibe etmez. **Non-spesifik etkileri** şunlardır: (i) Barsak epitelinde kalmodulini inaktive ederek, Ca^{2+}'un etkinliğini azaltır; bu mekanizma ile de su ve tuz salgılanmasını inhibe eder. (ii) Verapamil'e benzer bir şekilde barsak epitel hücrelerinin kalsiyum kanallarını bloke eder ve sıvı salgılanmasını inhibe eder (ilginç olarak, kalsiyum antagonisti tipik bir ilaç olan verapamil'in en sık görülen yan tesirlerinden biri konstipasyondur). (iii) Barsak epitelinden sıvı salgılanmasını artıran nöromediyatör maddeler olan P maddesini ve nörotensini antagonize eder. Loperamidin antidiyareik etkisinin çok cepheli olması nedeniyle, opioid antagonisti nalokson bu etkiyi ancak kısmen bloke edebilir.

Etki süresi difenoksilatınkinden daha uzundur; plazmada yarılanma ömrü yaklaşık 40 saattir (difenoksilatınki 4-6 saat). Diğer bakımlardan bu iki ilaç birbirine benzerler. İki mg'lık tablet ve ml'de 2 mg ilaç içeren oral solüsyon halinde bulunur. Erişkinlerde ağızdan günde 3-4 kez 2-4 mg dozunda kullanılır. Başlangıçta 4 mg dozunda verip daha sonra her sulu defekasyonun arkasından birer tablet vermek suretiyle de kullanılabilir (günlük

dozun 6 tableti geçmemesi koşuluyla). Çocuklarda başlangıç dozu 0.2 mg/kg ve sonra 0.1 mg'dır. İki yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Uyuşturucu (narkotik) ilaç sayılmaz.

Opyum tentürü: Opyum (afyon) tentürü ve safranlı opyum tentürü % 1 oranında morfin içerir. Günde 4 kez 0.3-0.6 ml (yaklaşık 15-30 damla) dozunda bir bardak suyu damlatılarak alınır. Eşit miktarda belladon tentürü ile karışımları da, aynı dozda diyare tedavisi için kullanılabilir.

Paregorik eliksir: Yüzde 0.05 oranında morfin içeren diğer bir galenik afyon preparatıdır. Günde 3-4 kez 1-2 çay kaşığı (5-10 ml) dozunda kullanılır. Çocuklarda günlük doz 0.25-0.5 ml/kg'dır.

Yukarıda belirtilen iki galenik afyon preparatı diyarenin ucuz bir şekilde tedavisine olanak veren ve etkinliği bakımından diğer ilaçların gerisinde kalmayan antidiyareik ilaçlardır. Ancak afyon tentürleri kırmızı reçeteye yazılması gereken ilaçlardır; safranlı opyum tentürü Türkiye'deki mevzuat bakımından eskiden narkotik ilaç sayılmazdı. Paregorik eliksir, Türkiye'de eskidenberi kullanılmamaktadır. Afyonun ekstresi ve tozu da antidiyareik olarak kullanılabilir.

2. PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR

Atropin ve benzeri ilaçlar, terapötik doz aralığının üst sınırına yakın dozlarda birçok yan tesir pahasına barsaklarda peristaltik hareketleri azaltarak zayıf antidiyareik etki, fakat güçlü antispazmodik etki yaparlar. Diyarenin rutin olarak tedavisi için değil, ona eşlik eden spazm ve kolik hallerinin giderilmesi için kullanılabilirler. Barsak salgısını azaltıcı etkileri zayıftır. Opioid ilaçlar gibi barsak transit süresini uzattıklarından akut dizanteri ve benzeri durumlarda, infeksiyon etkeninin mukozayı istila olasılığını artırdıklarından kullanılmamalıdırlar.

Bu ilaçlara 72. Konuda değinilmiştir.

3. ADSORBAN VE KİTLE OLUŞTURAN İLAÇLAR

Atapulgit, kaolin ve benzerleri

Aktive edilmiş atapulgit ve kaolin gibi hidrate aluminyum silikat bileşikleri toz, tablet ve süspansiyon şeklinde antidiyareik olarak kullanılırlar. Peptin adı verilen ve elma ve turinçgillerin kabuğu gibi bitkisel kaynaklardan elde edilen bir polisakarid, aluminyum silikat bileşikleri ile kombine olarak kullanılır. Pektin, kolon bakterilerinin yaptığı amonyak sentezini azaltarak feçes içinde azot kaybını artırır; dolaşıma kalın barsaktan amonyak girişini azaltır.

Sayılan ilaçların adsorban olmaları nedeniyle, barsak mukozasını irrite eden toksin ve diğer kimyasal etkenleri bağlamaları ve feçesin kıvamını koyulaştırmaları sonucu etkili oldukları ileri sürülmüştür. Pektin, kitle oluşturan ilaçlar gibi su tutabilir.

Bizmut bileşikleri

Bizmutun subgallat, subnitrat, subkarbonat ve subsalisilat tuzları tablet veya süspansiyon şeklinde, adsorban etkili antidiyareik olarak kullanılırlar. Antidiyareik etkileri ve değerleri aluminyum silikat bileşiklerininkine kısmen benzer. Onlar gibi adsorban etki yaparlar. Ayrıca E. coli ve diyare etkeni diğer bakteriler ve viruslar üzerinde öldürücü etkileri vardır. **Antisekretuvar etkileri**yle hayvanlarda enterokolit sonucu barsak mukozasının artmış olan salgısını azalttıkları gösterilmiştir. Barsak peristaltizmi üzerinde genellikle, direkt inhibitör etki göstermezler ve kontipasyon yapmazlar.

Bizmut subsalisilat (Pepto-Bismol), bizmut bileşikleri arasında antidiyareik olarak en fazla kullanılanıdır. Sadece adsorban özelliği nedeniyle değil, diğer etkileri nedeniyle de antidiyareik etkinlik gösterdiği ileri sürülmüştür. Antibakteriyel etkinlik gösterir ve ayrıca V. cholerae ve E. coli toksinlerini bağlar. Barsakta bakteriler tarafından salisilata dönüştürülür; bu nedenle orada prostaglandin sentezini azaltır ve sonuçta barsaktan su ve elektrolit salgılanmasını azaltabilir ve ayrıca kolon motilitesini inhibe edebilir. 15 ml'de 262 mg içeren süspansiyon veya aynı miktarda ilaç içeren tablet şeklinde kullanılır. Erişkinlere bu miktarda günde 8 kez verilebilir.

Bizmut bileşikleri uzun süre kullanılırlarsa ensefalopati ve diğer bazı belirtilerle kendini gösteren kronik bizmut zehirlenmesine neden olabilirler. Bizmut subnitrat nitrit zehirlenmesi oluşturabilir. Bu sakıncaları nedeniyle bizmut bileşikleri antidiyareik ilaç olarak pek kullanılamazlar. Feçesi siyaha boyarlar.

Metilselüloz ve benzerleri

Metilselüloz ve benzeri kitle oluşturan laksatif ilaçlar (bak. 96. Konu), diyare olgularında barsak lumenindeki suyu tutmak ve kitle oluşturmak suretiyle feçesin viskozitesini artırırlar ve defekasyon sıklığını azaltabilirler. Bu ilaçlar barsakta safra asidlerini de bağlayabilirler; bu etkilerinin de antidiyareik tesirlerine katkısı bulunabilir.

4. DİYARENİN ÖZGÜL TEDAVİSİ İÇİN KULLANILAN İLAÇLAR

Çeşitli Shigella ve Salmonella türleri ile enteropatojenik E. coli türleri en fazla diyareye neden olan etkenler arasındadır. Bunlara ve ayrıca Vibrio cholerae, Campylobacter ve enterit etkeni olan diğer bakterilere ve Entamoeba histolytica ve Giardia gibi protozoonlara karşı kullanılan **kemoterapötik ilaçlara** Kitabın 1. Cildinde antimikrobik ilaçlarla ilgili II.Bölümde değinilmiştir. Ancak infeksiyöz ishallerin bir bölümünün enteropatojen viruslara (Rotavirus'lar gibi) bağlı olduğunu ve onlara karşı etkili bir kemoterapötiğin bulunmadığını hatırda tutmak gerekir.

Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve nonspesifik ülseratif proktit gibi durumlarda, hidrokortizon, metilprednizolon asetat ve benzeri glukokortikoidlerden hazırlanan enemalar uygulanır veya sistemik **glukokortikoid** tedavisi yapılır. Antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkili bir ilaç olan sulfasalazin ve onun etkin maddesi olan 5-aminosalisilat ve türevleri de bu durumlarda yararlı olabilirler (bak. 24. Konu).

İleum rezeksiyonu, Crohn hastalığı ve diğer bazı durumlarda, barsak içinde absorbe edilmeden kalan konjüge olmamış safra asidlerinin fazlalığı sonucu oluşan diyarelerde safra asidlerini bağlayan **kolestiramin** (bak. s. 44.Konu) yararlı olabilir. Bu ilaç antibiyotik tedavisinin bir komplikasyonu olan **psödomembranöz kolit**te bakteri toksinini bağlayabilir. Kolestiramin anılan durumlarda yemeklerden önce ve gece yatarken olmak üzere günde 4 kez 4 g dozunda verilir. Toz halinde bulunur; verileceği zaman su veya meyva suyu ile karıştırılıp süspansiyon haline getirilir. Kuru toz olarak alınırsa özfagusta tahriş yapar ve orada takılıp kalabilir. Kolestiramin safra asidini aşırı derecede bağlarsa, yağların absorpsiyonunu bozar ve steatoreden dolayı paradoksik olarak diyareye neden olabilir.

Pankreasın, **sindirim enzimleri** salgılanmasının azalmasına bağlı diyarelerde, bu enzimlerin preparatları ağızdan verilerek tedavi yapılabilir; bunlarla birlikte simetidin de verilir. Gluten enteropatisinde ve besin alerjisine bağlı ishallerde prostaglandin sentez inhibitörü olan **aspirin** yemeklerden önce verildiğinde ishali önleyebilir. Hipertiroidizme bağlı ishalde propranolol ve karsinoid sendromunda metizerjid ve diğer bir antiserotonin ilaç olan **siproheptadin** (bak. 87.Konu) yararlı bulunmuştur.

ANTİDİYAREİK İLAÇLARIN KULLANILIŞI

En sık görülen ishal şekli olan, 24-48 saat kadar süren ve kendiliğinden geçen ishaller genellikle enterotoksijenik E. coli veya virüs infeksiyonuna ya da besin zehirlenmesine bağlıdırlar. Bunlarda ilaç kullanılmasına gerek yoktur. Spesifik bakterilerin veya amip ya da Giardia protozoonlarının yaptığı enterit ve/veya kolite karşı, yukarıda belirtildiği gibi, uygun kemoterapötiklerle tedavi yapılır; onlarla birlikte antidiyareik verilmesi, hastalık etkeninin barsak kanalından uzaklaştırılmasını engeller, mukozayı istila olasılığını ve morbiditeyi artırır. Bu durumlarda diyarenin; hastalık yapan etkeni, barsaktan uzaklaştırmaya çalışan bir savunma mekanizması olduğu, antidiyareik tedavinin gereklilik derecesi değerlendirilirken hatırda tutulmalıdır. İnfeksiyon etkeninin barsak mukoza dokusu içine yerleştiği akut durumlarda opioid antidiyareik ilaçlar ve antikolinerjik ilaçlar **toksik megakolona** yol açabilirler.

Kural olarak akut ve kronik diyarelerde, primer nedenin teşhisi ve ona yönelik tedavi yapılması gerekir. Teşhis konulana kadar tek başına ve teşhis konduktan sonra nedene yönelik tedavi ile birlikte antidiyareik ilaç, ancak diyare şiddetli ise uygulanabilir.

Akut diyare şiddetli olduğu ve/veya uzun sürdüğü takdirde su ve elektrolit dengesini bozduğundan, **oral veya i.v. sıvı ve elektrolit** verilerek, bu bozukluğun düzeltilmesi gerekebilir. Buna aşağıda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Bütün diyarelilerde, **diyet**in posası düşük ve laksatif etkisi bulunmayan maddelerden oluşacak şekilde düzenlenmesi antidiyareik ilaçların etkinliğini artırma bakımından önemlidir.

Karaciğer fonksiyonu bozuk olan olgularda opioidlerin kullanılması tavsiye edilmez. Bunlarda kalın barsağın boşalma süresinin uzaması, amonyak absorpsiyonunu artırarak karaciğer komasına neden olabilir. Adı geçen ilaçlar ülseratif kolit ve proktit hallerinde de kullanılmamalıdırlar; toksik megakolon oluşturabilirler ve kolonun delinmesine yol açabilirler.

Yan tesirleri: Antidiyareik ilaçların yan tesirleri, bu ilaçlara değinilen diğer bölümlerde ve kısmen de yukarıda belirtildiğinden ayrıca özetlenmeyeceklerdir.

5. ORAL REHİDRATASYON TUZLARI (ORT)

Oral rehidratasyon tuz karışımları belirli ölçüde suda çözülerek **oral rehidratasyon sıvısı** veya solüsyonu (ORS) şeklinde kullanılırlar.

ORS'nin en yaygın kullanılış yeri **akut infeksiyöz diyareye eşlik eden dehidratasyon ve asidoz halinin tedavi**dir. Birkaç gün veya daha uzun süren diyare veya daha kısa süren ağır diyare, feçesle, izoosmotik sıvı, bikarbonat ve potasyum kaybı sonucu, ciddi metabolik bozukluklara neden olur; bunlar **dehidratasyon, metabolik asidoz ve potasyum eksikliğidir.** Bu bozuklukların düzeltilmesi için dehidratasyonun derecesine göre i.v. veya oral elektrolit solüsyonları verilerek **rehidratasyon yapılmalıdır.** Ağır dehidratasyon hallerinde (kolerada olduğu gibi) i.v. laktatlı Ringer solüsyonu (bak. 53. Konu) uygulanır. Dehidratasyonun tedavisi alanında 1960'larda başlayan, en önemli gelişme oral rehidratasyon tuzlarından hazırlanan oral rehidratasyon sıvısı ile yapılan tedavidir. Hastane dışında ve özellikle kırsal alanlarda da kolayca uygulanabilen, bu ucuz ve kolay tedavi yöntemi, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun olan çocuk ishalinin tedavisinde çığır açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yayınlarına göre **ishal 3 yaşın altındaki çocuklarda en**

başta gelen ölüm nedenidir ve çocuk ishalinde ölümün baş nedeni dehidratasyondur. Bu iki nokta çocuk ishali tedavisinde rehidratasyonun önemini açık olarak gösterir. Şurası da vurgulanmalıdır ki oral rehidratasyon sıvısı, ishalin palyatif tedavisi yani dehidratasyonun düzeltilmesi ve önlenmesi için, sadece çocuklarda değil sulu ishal olan **her yaştaki olgularda kullanılabilir.** Ayrıca aşağıda belirtilen ishal-dışı belirli klinik durumlarda da rehidratasyon için kullanılır.

Oral rehidratasyon için, en az Na^+ ve glukoz ve tercihen bunlara ilave olarak K^+ ve bikarbonat içeren izoosmotik nitelikte sıvı kullanılır. Devam eden ishali bulunan ve barsaklarında su absorpsiyonu azalması yanında net su salgılanması olan bir hastaya böyle bir sıvının fazla miktarda verilmesinin anlamsız ve sakıncalı olduğu düşünülebilir. Oysa rehidratasyon sıvısı, içerdiği glukozdan dolayı ishalli hastada bile Na+ ve onunla birlikte su absorpsiyonunu artırır ve hastayı rehidrate eder.

Bu uygulama aşağıdaki fizyolojik verilere dayanır. Barsaktan su absorpsiyonu, sodyum absorpsiyonuna bağımlıdır; önce sodyum absorbe edilir ve su onu izler. Sodyumun ince barsak epitelinden absorpsiyonu **üç mekanizma ile olur :** (i) aktif sodyum pompası (Na^+, K^+'a-bağımlı ATPaz), (ii) lumene bakan membrandaki kanallardan pasif difüzyon ve (iii) glukoza kenetli sodyum transportu veya diğer adıyla **Na^+ -glukoz kotransportu** (bak. s. 1543). Oral rehidratasyon sıvıları ile tedavinin esası, üçüncü mekanizmaya dayanır. İshalli hastada diğer mekanizmalar bozulmuştur, fakat glukoza kenetli sodyum absorpsiyonu çalışır durumdadır. Sıvı glukoz içermezse etkisizdir; glukoz enerji sağlamaktan ziyade, sodyumu ince barsaktan "içeri itsin" diye konulmuştur.

Çeşitli ORT formülleri: Oral rehidratasyon sıvısı, Na^+ ve glukozu yaklaşık olarak eşit molar konsantrasyonda (80-120 mmol/L) içeren izoosmotik solüsyondur. Bu solüsyonu yapmak için gereken tuz karışımı **paket içinde** hazırlanmış olarak bulunur. Tuz karışımı için **çeşitli formüller** vardır. Rehidratasyon için sadece yemek tuzu ve glukoz veya şeker (sukroz) içeren, basit ve özel ölçeklerle evlerde de hazırlanabilen tuz karışımları yeterlidir. Ancak dehidratasyona eşlik eden diğer iki metabolik bozukluğun (asidozun ve potasyum eksikliğinin) de düzeltilmesi için, ilave olarak potasyum ve bikarbonat içeren karışımlar kullanılmalıdır. Sodyum bikarbonat yerine, karaciğerde bikarbonata dönüşerek etki yapan **sodyum sitratın** konulması da mümkündür. Bikarbonatlı ORT fazla stabil değildir, paket içindeki toz daha eczane rafında iken glukozla bikarbonat etkileşir ve bunun sonucu glukoz kısmen furfural bileşiklerine dönüştürülür; böyle bir ORT suda çözüldüğü zaman kahverengi bir diskolorasyon gösterir. Bikarbonat yerine eşdeğer miktarda sitrat katılmış ORT stabildir ve sözü edilen bozunma olayına uğramaz.

DSÖ ve UNICEF'in tavsiye ettiği iki formül ve Türkiye pazarlanmış bir müstahzarın (Rehidratek) formülü ile birlikte aşağıda gösterilmiştir:

	İçerik (mmol/litre)					
ORT	Sodium	Potasyum	Klorür	Sitrat	Bikarbonat	Glukoz
Rehidratek toz	89.5	20.1	80.0	29	-	111
DSÖ (B Formülü, bikarbonatlı formül)	90	20.0	80.0	-	30	111
DSÖ (C Formülü, sitratlı formül)	90	20.2	80.0	10	-	111

Formül B, 1 litre su için 3.5 g sodyum klorür, 2.5 g sodyum bikarbonat, 1.5 g potasyum klorür ve 20 g glukoz karışımından ibarettir. Tuz karışımı, verileceği sırada suda çözülürken kullanılacak **suyun tavsiye edilen miktarda olması** önemlidir. Su az katılırsa hipernatremi riski ortaya çıkar. Glukoz yerine, iki misli miktarda, yani 20 g glukoz yerine 40 g sukroz konulabilir. Sukroz barsakta glukoz ve fruktoza hidroliz edildikten sonra etkinlik kazanır ve absorbe olabilir. Teorik olarak, ishalli hastada barsakta disakkaridaz enzimlerinin azaldığı ve sukrozun hidrolizinin bozulduğu düşünülebilirse de uygulama böyle bir sakıncanın geçerli olmadığını göstermiştir. Son zamanlarda meydana gelen önemli bir gelişme 20 g/L glukoz yerine, 50 g/L pirinç unu konulmasıdır. **Pirinç unu** içeren formül aşağıdaki gibidir (g/L): sodyum klorür 3.5, sodyum bikarbonat 2.5, potasyum klorür 1.5 ve pirinç unu 50 (8-10 çay kaşığı). Pirinç unu içindeki nişasta barsak lumenindeki enzimlerle hidroliz edilerek yavaş bir şekilde glukoz salıverir. Pirinç unu tuzlardan ayrı paketlenir ve kullanılacağı zaman birkaç yüz ml su ile karıştırılır ve homojen bir solüsyon yapmak için 5-7 dakika kaynatılır, soğutulup tuz karışımı bunun içinde çözülür ve 1 L'ye tamamlanır. Pirinç unu yoksa aynı miktar pirinç ıslatıldıktan sonra kahve değirmeninde çekilerek pirinç unu hazırlanabilir.

Kullanılış: Sulu ishal olgularında verilecek solüsyonun miktarını ve veriliş hızını veya sıklığını saptamak için **dehidratasyonun derecesinin saptanması gerekir.** Dehidrastasyon basit bir sınıflandırmaya göre hafif veya ağır olur. **Hafif dehidratasyonda** bebek, çocuk veya erişkin hemen hemen normal gibi gözükür; kaybedilen vücut suyu yüzdesi % 2 ile 9 arasındadır. Ama hasta ağır dehidratasyon için kaybedilmesi gereken vücut suyu hacminin en az yarısını (yani 50 ml/kg) kaybetmiş olabilir. Kaybolan su miktarı bunun üzerine biraz arttığında

ağır dehidratasyonun belirtileri ortaya çıkar. Hafif ve ağır dehidratasyonun ayrıcı teşhisi ile ilgili başlıca belirtiler Tablo 97.1'de gösterilmiştir. Dehidratasyonun tedavisinin veya diğer adıyla **sıvı replasmanının temel ilkesi,** feçes ve kusmuk içinde vücuttan kaybolan sıvı ve elektroliti yerine koymaktır. Bu uygulama **üç dönem halinde yapılır:** i) Tedaviye başlarken hastada varolduğu saptanan sıvı ve elektrolit eksikliğinin (defisitinin) yerine konulması, ii) Dehidratasyonun geri gelmesini önlemek için, diyare ve/veya kusmanın sürmesi nedeniyle devam etmekte olan günlük anormal kaybın yerine konulması ve iii) Normal günlük sıvı gereksiniminin sağlanması.

Vücut suyunun % 10 veya daha fazlasının kaybedildiği **ağır dehidratasyon durumunda,** ağır olgularda i.v. **laktatlı Ringer solüsyonu** vücut ağırlığının %10'u miktarında (yani vücut ağırlığının 10 kg'ı için 1 L) ve hasta şoktan çıkana kadar (tam rehidratasyon olana kadar) hızlı (3-4 saat içinde) verilir. İntravenöz sıvı verme olanağı yoksa bu olgularda ancak o zaman oral rehidratasyon sıvısı uygulanır; duruma göre sıvı, nazogastrik kateterle mide içine verilebilir.

Hafif ve orta şiddetteki dehidratasyon hallerinde verilecek oral rehidratasyon sıvısı hacmi, vücut ağırlığının % 7.5'u olarak (yani vücut ağırlığının her 10 kg'ı için 750 ml olarak) hesaplanır. Bu hacimdeki sıvı hastanın içebildiği ölçüde çabuk verilir. Dört saat içinde verilmesi, makul bir hız ölçütü olarak kabul edilir.

Başlangıçta yeterli rehidratasyondan sonra, sıvı verilmesi **hastanın feçesle kaybettiği su miktarı** gözönüne alınarak onu telafi edecek şekilde sürdürülür (ikinci dönem). Hastanın devam etmekte olan sıvı kaybının saptanması için sıvı debisi (feçes, idrar ve kusmuk hacmi) sürekli ölçülerek kaydedilir. Bu mümkün olmazsa hasta sık sık tartılarak ağırlık kaybı üzerinden sıvı kaybı belirlenir. Verilecek sıvı hacmi buna göre olur. Bu dönemde münavebe ile bir seferinde iki hacim oral hidratasyon sıvısı ve diğer seferinde bir hacim sadece su verme yoluna da gidilebilir; bu tür uygulama bebeklerde, ateşli durumlarda ve sıcak yerlerde olduğu gibi insensibl su kaybının fazla olduğu ve hipernatremi olasılığının arttığı hallerde önem kazanır. Ayrıca, bu hallerde, başlangıçtan itibaren DSÖ solüsyonunun hiponatremik (60 mmol/L sodyum içeren) modifikasyonu kullanılabilir. Münavebeli uygulamada meyve suyu veya bebek emzirilebiliyorsa anne sütü de suyun yerini kısmen tutabilir.

Hastada kusma varsa bu, oral rehidratasyon sıvısı verilmesi için bir kontrindikasyon değildir. Koleriform ishal olgularında kusma büyük bir olasılıkla asidoza bağlıdır ve sıvı tedavisi asidozu düzelterek kusmayı kısa zamanda geçirebilir.

Oral rehidratasyon solüsyonu tek başına diyareyi veya ishalin sıklığını azaltmaz. Ancak eksilen su, sodyum, bikarbonat ve potasyumu yerine koyarak hastanın gücünü geri getirir ve kendini iyi duyumsamasını sağlar. Etyolojisi ve derecesi ne olursa olsun ve hangi yaştaki hastada meydana gelirse gelsin ishal, oral rehidratasyon solüsyonu ile tedaviye genellikle iyi cevap verir.

ORS'nin kullanıldığı ishal-dışı klinik durumlar : ORT aşağıdaki durumlarda da rehidratasyon için kullanılabilir: **(i) Yoğun tedavi birimlerindeki hastaların enteral rehidratsyonu:** Uzun süre rehidratasyonu yapılması gereken hastalarda, kateter sepsisi nedeniyle ven kateteri çıkartılmış sepsisli hastalarda, baş , boyun veya göğüsteki travma veya yanık nedeniyle jügüler veya subklav-

TABLO 97.1
Bebeklerde hafif ve ağır dehidratasyon belirtilerinin karşılaştırılması[1]

A. Belirtiler	Hafif	Ağır
1. Hastanın görünüşü	"Canlı" ve huzursuz Susama var	Çökmüş veya bilinçsiz Suyu iyi içemiyecek veya hiç içemiyecek kadar güçsüz
2. Cildin elastikliği	Normal veya normalden biraz az	Çok az; sıkılan cildin kendini bırakması çok yavaş (2 saniye veya daha uzun)
3. Radyal nabız ve kan basıncı	Var, hızlanmış olabilir, fakat kan basıncı normal	Zayıf, hızlı veya alınamıyor, hipotansiyon var
4. Gözler ve bebeklerde fontanel	Normal ve hafif çöküк	Çöküк ("batmış")
5. İdrar akışı	Genellikle normal veya hafif oligüri	Az veya hiç (ağır oligüri veya anüri)
B. Vücut suyundaki eksiklik (vücut ağırlığının kg'ı başına)	50 ml/kg dolayında, 100 ml/kg'dan az	100 ml/kg veya daha fazla

1. WHO, 1976'dan alınmıştır.

yen kateter takmanın zor veya sakıncalı olduğu durumlarda, i.v. rehidratasyon yerine ince bir nazogastrik besleme borusundan ORS mide veya duodenuma verilerek rehidratasyon yapılabilir. (ii) **Ağır yanıklı hastaların rehidratasyonu:** Ağır yanıklı hastalarda hipovolemik şoku önlemek için; genellikle santral venöz kateterle büyük hacimde, tercihen hipertonik fizyolojik sıvılar verilir. Ancak tromboz ve sepsis nedeniyle kateterle i.v. sıvı verilemiyorsa, özellikle başlangıçtaki i.v. tedaviden sonra **nazogastrik besleme borusu ile ORS** verilebilir. (iii) **Postoperatif hastalarda ORS ile rehidratasyon:** Bu hastalarda i.v. rehidratasyon yerleşmiş bir yöntemdir. Bunun yerine daha kolay olan postoperatif oral rehidratasyon halen denenmektedir.

Kontrindikasyonlar: Oral rehidratasyonun iki önemli kontrindikasyonundan biri, ağır dehidratasyonudur. Yukarıda belirtildiği gibi, bu durumda rehidratasyon oral değil, i.v. yapılır. İkincisi nisbi bir kontrindikasyon olan, sürekli kusma durumudur. Esasında kusma, akut infeksiyöz diyarenin, daha önce değinildiği gibi, mutad bir belirtisidir ve fazla olmayan sürekli bir kusma oral rehidratasyon için kontrindikasyon değildir. Bu durumda, kusmayı azaltmak için ORS, 5-10 dakikalık aralarla ufak miktarlarda verilmelidir. Kusma devam eder ve artarsa ve sonuçta yeniden dehidratasyon olursa oral uygulama kesilir ve hasta hastaneye yatırılarak i.v. rehidratasyon başlatılır.

Yan tesirleri: ORS uygulanan hastalarda uygulama uygun şekilde yapılmazsa; hiponatremi, hipernatremi, hipokalemi ve hiperkalemi meydana gelmesi olasılığı vardır. Bunlardan en önemlisi hipernatremidir; neonatlarda ve küçük bebeklerde özellikle tehlikeli olabilir ve ölüme neden olabilir. Bu durum yüksek sodyumlu ORS'lerin yeterince su vermeksizin uygulanması durumunda ortaya çıkabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. OPİOİDLER

1. Difenoksilat hidroklorür müstahzarları:

- Lomotil Tablet (A.Raif): 2.5 mg d.h. ve 0.025 mg atropin sülfat içeren tablet. 12 Tablet/kutu.
- Lomotil Solüsyon (A.Raif): 5 ml'de (bir ölçekte) 2.5 mg d.h. ve 0.025 mg atropin sülfat içeren oral solüsyon. 60 ml/şişe.

2. Loperamid hidroklorür müstahzarları:

- Diadef (Şanlı) : 2 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Diyasif (Sifar) : 2 mg'lik kapsül. 40 Kapsül/kutu.
- Lopermid (Saba) : 2 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.

II PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR

- Bak. : 72. Konunun sonu.

III. ORAL REHİDRATASYON TUZLARI (ORT)

- Berk-Oral Toz (Berko) ve Sel Rehidrat Toz (Çağ... Eczacılar): 3.5 NaCl, 1.5 g KCl, 2.9 g trisodyum sitr... ve 20 g anhidr glukoz içeren ORT (1 lt su için). 2 P... şet/kutu.
- Ge-Oral Toz (Kansuk) : 3.5 g NaCl, 2.9 g trisodyum ... rat, 1.5 g KCl ve 20 anhidr glukoz içeren ORT (1 lt ... için). 2 Poşet/kutu.

IV. DİĞERLERİ

1. Atapulpit ve pektin müstahzarları:

- Bent Tablet (Radyum): 500 mg atapulgit ve 45 mg pe... tin içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
- Bent Süspansiyon (Radyum): 5 ml'de 500 mg atapu... git, 45 mg pektin ve 1.78 ml alaminyum hidroksid je... içeren oral süspansiyon. 100 ml/şişe.

2. Metilselüloz müstahzarları:

- Obecel (Erlen): %65 metilselüloz içeren granüle. 10... g/şişe (üretilmiyor).

VI. MAJİSTRAL OLARAK YAPTIRILANLAR

Kodein (pilül)[1]	Opyum tentürü[2]
Kodein fosfat (pilül, damla)[1]	Safranlı opyum tentürü[2]
Belladon tentürü	

1. Bunlar yeşil receteye yazılmalıdır.
2. Kırmızı reçeteye yazılmalıdır.

98. Konu
EMETİK, ANTİEMETİK ve PROKİNETİK İLAÇLAR

Emezis ve Fizyolojik Yönü • I. Emetik İlaçlar • İpeka • Apomorfin • Kullanılış • II. Antiemetik İlaçlar • 1. Skopolamin • 2. Antihistaminikler • 3. Nöroleptik İlaçlar • 4. Metoklopramid ve benzerleri • Sisaprid • 5. Domperidon • 6. Antiserotonerjik Antiemetik İlaçlar • Ondansetron hidroklorür • Granisetron hidroklorür • Tropisetron • 7. Trimetobenzamid • 8. Diğer Antiemetikleri • Kullanılış • Müstahzar Örnekleri •

Emezis ve Fizyolojik Yönü

Kusma, mide ve ince barsağın üst kısmının içeriğinin diyafragma ve karın kaslarının kasılması sonucu ağız yolundan boşalmasıdır. Kusmaya çoğu kez, salivasyon, üşüme-titreme, ciltte solma ve terleme gibi otonom sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı belirtiler eşlik eder. Kusma öncesinde fenalık duygusunun ağır bastığı özel bir duyumsama durumu olan **bulantı** ortaya çıkar; kusma sırasında da devam eder. Bulantı ve kusma hali tek sözcükle **emezis** diye adlandırılır.

Kusma eylemi **üç dönem** halinde gelişir:

(i) Boşalma-öncesi: Bu sırada midede genel bir gevşeme ve ters peristaltik hareketler (retroperistaltizm) ortaya çıkar; bunların normalde olduğu gibi antruma doğru değil, kardia'ya doğrudur. (ii) Öğürme: Glottis kapalı durumda iken gelişen karın, diyafragma ve interkostal kasların kasılması durumudur; kasılmaların kuvveti, mide içeriğini dışarı atmaya yeterli değildir. (iii) Boşalma: Kasılmaların kuvvetlenmesi ve yukarı özofagus sfinkterinin gevşemesi sonucu mide içeriğinin dışarı boşaltıldığı son dönemdir.

Bazen mide içeriği çizgili kaslarda bir kasılma olmadan özofagus sfinkterlerinin gevşemesi sonucu ağıza gelebilir; buna **regürjitasyon** denir. Bazen de sadece özofagus alt sfinkteri gevşer ve mide içeriği kısa bir süre için özofagusun alt kısmına geçer; buna **gastroözofageal reflüks** adı verilir, hastalık şeklinde kronik bir durum olarak ortaya çıkabilir. Son durumda asid mide içeriği, özofagusun alt kısmı mukozasında tahrişe bağlı kronik özofajit yapar (**gastroözofageal reflüks hastalığı (GÖRH,** GERD, "gastroesophageal reflux disease").

Antiemetik ilaçlar emezis halini (bulantı, kusma ve öğürmeyi) önleyen veya ortadan kaldıran ilaçlardır. Etki yerleri genellikle SSS'dir. Kusma nörofizyoloji bakımından karmaşık bir reflekstir ve beyin sapında bulunan **kusma merkezi** tarafından koordine edilir. Bulantı ve kusma bir hastalık değil, çeşitli hastalıkların semptom ve işaretlerinden biridir.

Çeşitli yerlerden gelen duyusal stimuluslar, emezis refleksini aktive ederler. bunların başlıcaları şunlardır:

(i) Gastrointestinal sistem ve diğer viserlerdeki duyusal sinir uçlarının patolojik olaylar (iltihap ve iskemi gibi) ya da ağızdan alınan ilaç, zehirli madde veya bakteri toksinleri ile uyarılması: Bu stimuluslar ya vagus içindeki aferent liflerle doğrudan doğruya ve splanknik sinirler içindeki sempatik aferent liflerle omurilik üzerinden dolaylı olarak beyin sapına ulaştırılırlar. Vagusun duyusal gangliyonu olan ganglion nodosum'un ilaçlarla (örneğin veratrum alkaloidleri ile) uyarılması da vagal aferent lifleri aktive eder ve emezise neden olur.

(ii) SSS içinde oluşan uyarılar: Ruhsal nedenlere bağlı (psikojenik) emezis bu şekilde oluşur. Göz ya da burundan gelen uyarıların algılanmasından (iğrenç bir manzara görme veya fena bir koku alma gibi) sonra oluşan uyarılar da emezis'e neden olur. Kafa-içi basıncın artması da önemli bir emezis nedenidir. Sitotoksik kanser ilaçları, bazıları ile (sisplatin ve siklofosfamid gibi) daha belirgin olmak üzere, parenteral verildiklerinde bile, bazen şiddetli olabilen bulantı ve kusma yaparlar. Bu, durdurulmadığı takdirde kanserlinin tedavisine devam mümkün olmayabilir. Bu ilaçların yaptığı emezisin kısmen, mide-barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerin kanser ilacı tarafından parçalanması sonucu salıverilen serotonin'in çevredeki aferent sinir uçlarını, $5\text{-}HT_3$ reseptörleri aracılığı ile stimüle etmesine bağlı olduğunu gösteren kanıtlar vardır.

(iii) Chemoreceptor trigger zone (CTZ)'nin sistemik dolaşıma giren ilaçlar, diğer ksenobiyotikler ve endojen toksinler tarafından direkt olarak uyarılması: CTZ'yi direkt olarak uyaran ilaçlar ve diğer kimyasal etkenler arasında kan üresi, dopaminerjik ilaçlar ve kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar önemli bir yer tutarlar. Gebeliğin başlangıcında hormonal düzenin değişmesine bağlı olarak bulantı ve kusma oluşabilir. Radyasyona maruz kalma, olasılıkla vücutta oluşan serbest radikaller nedeniyle, emezis yapar.

CTZ, beyin sapında 4. ventrikülün tabanında area postrema'da lateral retiküler formasyon içinde bulunan bir kemoreseptör bölgesidir ve aynı zamanda duyusal bir nukleus'tur. Vagus sinirinin aferent (duyusal) aksonlarının sinaps yaptığı nucleus tractus solitari (NTS)'ye yakındır ve onunla bağlantılıdır. Bu bölgede kan-beyin engeli yoktur. CTZ, SSS içinden gelen bir kısım duyusal uyarıları ve periferden gelenlerin çoğunu kusma merkezine gönderen bir röle istasyonu görevi yapar.

CTZ'deki nöronlarda yoğun şekilde serotonin $5\text{-}HT_3$, dopamin D_2, kolinerjik M_1 ve opioid reseptörle-

ri bulunur. NTS de 5-HT_3, D_2, M_1 ve opioid reseptörlerden zengindir; ayrıca histamin H_1 reseptörler de bulunur. Bunların aktivasyonu nöronların duyarlığını artırır. Antidopaminerjik ilaçlarla bu reseptörlerin bir kısmının blokajı, röle istasyonunun çeşitli yerlerden gelen uyarılara duyarlığını azaltır veya tam bir inhibisyon yapar.

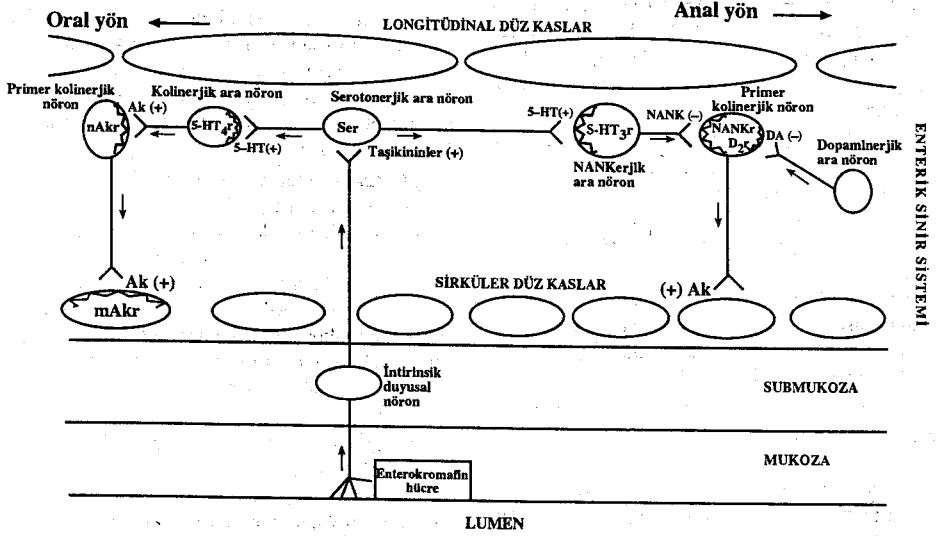
(iv) İç kulaktaki denge organının, taşıt tutması halinde veya iç kulak hastalıklarında olduğu gibi, uyarılması: Bu şekilde oluşan emezis'e bazen vertigo da eşlik eder.

Kusma merkezi, 4. ventrikülün tabanında ve CTZ'nin hemen yanında yer alır. Bu merkez aşağıda belirtilen kusma ile ilgili hareketleri başlatan ve onları koordine eden motor bir merkezdir. Bu merkezden kalkan eferent impulslar kusmanın simültane olarak meydana gelen öğeleri olan **aşağıdaki olayları tetiklerler :** (i) Karın ön duvarı kaslarının, interkostal kasların ve diyafragmanın kasılması. (ii) Mide antrumunun büzülmesi ve mide ve duodenumda ters yönde retroperistaltik hareket oluşturulması. (iii) Mide fundus kaslarının, gastroözofageal sfinkterin ve yukarı özofageal sfinkter ile özofagusun gevşemesi. (iv) Epiglottis'in larenksi kapatması ve soluk tutulması.

Kusma, rodentler gibi bazı deney hayvanı türlerinde olmaz. Kusturucu ve antiemetik ilaçların etkisi en iyi şekilde "ferret" (gelincik)'lerde ve köpeklerde incelenir.

Mide-barsak motilitesinin (hareketliliğinin) fizyolojisi

Mide-barsak düz kasları, longitüdinal ve sirküler kas tabakaları arasında yerleşmiş olan parasempatik gangliyon hücrelerinin (primer kolinerjik nöronların) yaptığı **myenterik pleksus**undan (**Auerbach pleksusu**) ve çeşitli nöron ve ara nöronlardan oluşan **enterik sinir sistemi**nin (ESS) kontrolu altında otonomik bir şekilde işlev yaparlar. Bu sistemin mide-barsak mukozasındaki dış salgı bezlerinin işlevini düzenleyen bölümü **submukozal pleksus (Meissner pleksusu)**'dur. ESS'nin yapısına ayrıntılı olarak 70. Konunun başında değinilmiştir. Barsakta ESS şebekesi içindeki nöronlar bütünleşik bir şekilde depolarize edilir ve depolarizasyon dalgası, insanda barsak boşken, hareket eden **myoelektrik kompleks** denilen bir kalıp oluşturur; bunun barsak hareketlerine yansıması, **hareket eden motor kompleks** denilen hafif ritmik kasılmalardır. 80-110 dakikada bir ortaya çıkar ve yavaş olarak anal yönde yayılır, bu sürenin sonunda başladığı yerde yeniden ortaya çıkar. Dört dönemden oluşur, ritmik kasılmaların belirginleştiği dönem, 3. dö-



Şekil 98.1 İnce barsağın yukarı kısmında enterik sinir sisteminin submukozada yerleşmiş intirinsik (primer) duyusal nöronu ve longitüdinal ve sirküler düz kas hücre tabakaları arasında yerleşmiş serotonerjik, kolinerjik, NANKerjik ve dopaminerjik ara nöronları ile primer kolinerjik nöronlar (parasempatik kolinerjik nöronlar)'dan oluşan bölümünün basitleştirilmiş olarak şematik gösterilişi. Sinapslarda ve kavşaklarda impuls aşırımını sağlayan nöromediyatörler, yerine göre, serotonin (5-HT), asetilkolin (Ak), dopamin (DA) veya non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) bir nöromediyatördür. Bunlar postsinaptik membranda kendilerine uyan serotonerjik 5-HT_3 ve 5-HT_4 (5-HT_3r ve 5-HT_4r), nikotinik ve muskarinik kolinerjik (nAkr ve mAkr), NANKerjik (NANKr) ve D_2 dopaminerjik (D_2r) reseptörler üzerine etki ederler. (+) işareti stimülan etkiyi, (–) ise inhibitör etkiyi gösterir. Oklar impulsun akış yönünü belirtir. Presinaptik nitelikteki sinapslar şekilde karışıklığı önlemek için gösterilmemiştir.

nemdir. İnsanda diğer bir bütünleşik kasılma kalıbı, mide-barsak lumenine besin maddelerinin ulaşması ile tetiklenen **peristaltizm**'dir. Bunlar, esas olarak, dakikada 12-15 kez tekrarlayan ve kısa mesafeye yayılan, anal yönde itici hareketlerden oluşur; arada düzensiz yayılmayan kasılmalar olur.

Myenterik pleksusta barsak hareketlerini başlatan **primer hücreler,** somaları pleksus içinde yerleşmiş olan kolinerjik nöronlardır; bunlar aslında parasempatik gangliyon hücreleridir. Bu nöronların çalışması: (i) İntrinsik (barsak çeperi ötesine geçmeyen) **primer aferent nöronlar** (mukozada ve submukozada yerleşmiş serotonin ve diğer lokal hormonlarla dolu **enterokromafin hücreler**den lumeni dolduran içeriğin mekanik uyarısıyla salıverilen serotonin tarafından uyarılır), (ii) Kolinerjik, serotonerjik, dopaminerjik ve non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) (enkefalinerjik, motilinerjik, diğer peptiderjik, nitrerjik, purinerjik vd.) **ara nöronlar** ve (iii) Ekstrinsik (dışardan gelen) **prevertebral gangliyonik parasempatik ve postgangliyonik sempatik aksonlar** ve duyusal sinir lifleri tarafından modüle edilir. Böylece koordineli ve bütünleşik peristaltik hareket kalıpları ortaya çıkar.

EES'de, peristaltik hareketlerin oluşmasına katkıda bulunan basitleştirilmiş bir nöronal devre şeması Şekil 98.1'de gösterilmiştir. Primer kolinerjik nöronu ve onun mide-barsak düz kaslarında etkilediği muskarinik reseptörleri aktive eden mukarin agonisti veya antikolinesteraz nitelikteki kolinerjik ilaçlar, peristaltik hareketler yanında mide-barsak tonusunu da artırdıklarından verimli bir motor etkinliğe neden olmazlar. Verimli bir peristaltik (itici) hareket oluşması için barsak segmentinin oral yöndeki bölümü kasılırken anal yöndeki bölümünün gevşemesi gerekir (Şekil 98.1). Metoklopramid ve benzeri **prokinetik ilaçlar,** primer kolinerjik nöronları modüle eden ara nöronlar üzerindeki presinaptik ve postsinaptik dopaminerjik (D_2) ve serotonerjik (5-HT_3 ve 5HT_4) reseptörleri aktive veya antagonize ederek verimli peristaltik hareketleri güçlendirirler.

I. Emetik İlaçlar

Ağızdan alınan maddelerle olan akut zehirlenmelerin tedavisi gibi kısıtlı bir amaçla hastayı kusturmak ve böylece midedeki zehiri uzaklaştırmak için kullanılan ilaçlardır. Ayrıca birçok ilacın (özellikle ağız yolundan alındığında) bir **yan tesir olarak** ortaya çıkan zayıf, bazen güçlü emetik etkisi vardır.

Emetik ilaç olarak günümüzde parenteral yoldan verilen apomorfin ve ağız yolundan verilen ipeka kullanılır. İpekanın kusturucu etkisi esas olarak içinde bulunan **emetin** adlı alkaloide bağlıdır (bak. 30. Konu). Eskiden bakır sülfat, çinko sülfat ve antimon potasyum tartrat (kusturucu tartar) solüsyonları ve hipertonik sodyum klorür solüsyonu, ağızdan verilerek kusturma amacıyla kullanılmışlardır. Bunların yan tesirlerinin fazlalığı (bakır ve çinko tuzlarının hemolitik ve nefrotoksik tesirleri ve aşırı miktarda sodyum klorür absorpsiyonuna bağlı ölüm gibi) ve yaptıkları kusmanın yetersiz olması nedeniyle kullanılmalarından vazgeçilmiştir. Boğaza parmak sokmak suretiyle yapılan kusturmanın da mideyi boşaltıcı etkisi fazla değildir.

Apomorfin CTZ'yi direkt olarak uyararak bulantı ve kusmaya neden olur. Ağızdan verildiği yukarıda belirtilen ilaçların çoğu, mide mukozasındaki aferent sinir uçlarını uyararak kusma merkezini esas olarak duyusal sinirler aracılığı ile stimüle ederler. Ancak, bu ilaçlar deneysel olarak (örneğin köpeklere) i.v. yoldan verilirlerse CTZ'yi uyarabilirler ve apomorfin gibi bu mekanizma ile kusma oluştururlar.

İPEKA

İpeka, Güney Amerika'da yetişen Cephaelis ipecacuanhae bitkisinin kurutulmuş kök veya rizomlarından elde edilen bitkisel bir drogdur. Toz, ekstre, şurup, tentür ve sıvı ekstre şeklindeki standardize ipeka preparatları kusturucu ve ekspektoran olarak kullanılır.

Kusturucu olarak genellikle kullanılan ipeka preparatı Birleşik Devletler Farmakopesinde tanımlanan **ipeka şurubu (USP)**'dir. Bu şurubun 20 ml'lik mutad dozu, 25-32 mg total (eterde çözünür) alkaloid içerir. Türk Farmakopesindeki ipeka şurubu dilüedir ve aynı hacim içinde yaklaşık 7 kez daha az alkaloid içerir; 20 ml dozunda belirgin bir kusturucu etki yapmaz, ekspektoran etki yapabilir. İpekanın tentürü de, 5-15 ml dozunda (10-30 mg alkaloid eşdeğeri) kusturucu olarak kullanılabilir. İpeka şurubu (TF)'nin, kusturucu etki yapabilmesi için erişkinlere en az 50 ml verilmesi gerekir.

İpeka şurubu (USP) ağızdan 20 ml dozunda verilmek suretiyle kusturucu olarak kullanılır; bu doz 1-1½ bardak (200-300 ml) su ile alınır. Genellikle alınışından sonra 20 dakika içinde kusma meydana getirir. 1-12 yaşlar arasındaki çocuklarda 15 ml verilir. 9-12 aylık bebeklerde doz 10 ml ve 6-8 aylık olanlarda 5 ml'dir; bunlarda tıbbi gözetim altında sadece hastanede kullanılmalıdır. Daha küçük olanlarda kullanılmaz. Etkisi mide mukozasının tahrişine bağlıdır ve nöroleptik ilaçlar tarafından tam önlenemez. Kusturucu etkisi ve yan tesirleri esas olarak, içindeki etkin alkaloid olan **emetin**'e bağlıdır.

İpeka şurubu verilenlerde 30 dakika içinde kusma olmazsa, ikinci bir doz daha verilebilir; fakat bu dozun toksik tesir oluşturma olasılığı nedeniyle, böyle bir durumda dozu tekrarlamaktansa ağızdan ilaç alıp zehirlenenlerde mide yıkanması tercih edilir. İkinci doz verildiği halde kusma olmamışsa, mide yıkama mutlaka yapılmalıdır.

Absorbe edilen ipekanın başlıca **ikl yan tesiri** vardır: (i) SSS'ni deprese edebilir; fakat depresyon apomorfin'in yaptığına göre daha hafiftir. (ii) Kardiyotoksik etki potansiyeli vardır; atriyum fibrilasyonu ve iletim bozuklukları yapabilir. Çocuklarda yan tesirleri daha seyrek ve daha hafif olur. Onun için bu yaş grubunda kullanılması tercih edilir.

APOMORFİN

Morfin'in konsantre sülfirik asidle kaynatılması ve molekülündeki oksijen köprüsünün yıkılması sonucu oluşan bir türevdir. Üç boyutlu yapısı bakımından dopamine benzer. Kusturucu olarak injeksiyonla verilmesi gerekir.

CTZ'yi stimüle etmesi bu yerdeki nöronların **dopaminerjik reseptörleri**ni aktive etmesine bağlıdır. İnsanda dopamin, levodopa, bromokriptin ve dopaminin parsiyel agonisti olan ergot alkaloidleri, yeterli dozda verildiklerinde aynı mekanizma ile bulantı ve kusmaya neden olurlar. Morfin'in kusturucu etkisi de kısmen bu şekilde olur. Buna karşılık amfetamin gibi SSS'de dopaminerjik sinir uçlarından dopamini salıvererek etki yapan ilaçlar CTZ'yi uyarmazlar ve bulantı-kusma oluşturmazlar; bu gözleme dayanarak CTZ'da dopaminerjik sinir ucu bulunmadığı, fakat dopaminerjik reseptör içeren nöronlar bulunduğu ileri sürülmüştür.

CTZ'deki nöronların dopamin reseptörleri, beyinin diğer yerlerindeki ve hipofizdeki hücrelerin reseptörleri gibi, D_2 tipi reseptörlerdir; apomorfin'in ufak miktarları ile uyarılırlar. Periferde bazı damar yataklarının düz kas hücrelerindeki dopamin reseptörleri ise bunlardan farklıdır ve apomorfinin insanda kusturucu olarak kullanılan ufak dozları ile aktive edilmezler. Bunların apomorfin ve diğer dopaminerjik agonistler tarafından uyarılması vazodilatasyona ve hipotansiyona neden olur.

Apomorfin toksisitesi ve zehirlenmede mide boşaltmak için ipekanın ve mide yıkamanın tercih edilmesi nedeniyle artık kusturucu olarak kullanılmaz. **Parkinson hastalığı** tedavisinde kullanılışına 69. Konuda değinilmiştir. Ayrıca, apomorfin küçük dozlarda sublingual yoldan **erektil disfonksiyonun (impotansın) düzeltilmesi** için kullanılır. Bunun için seksüel temastan yaklaşık 20 dakika önce erkek tarafından 2 mg dozunda alınır, gerekirse ilk kullanılıştan sonraki doz 3 mg'a çıkarılabilir; ancak arada en az 8 saat bırakılmalıdır.

Apomorfin'in en sık görülen **yan tesiri,** SSS'ni deprese etmesine bağlı uyuşukluk halidir; bazen uyuşukluk yerine öfori, tremor ve huzursuzluk yapabilir. Yüksek dozda (özellikle yaşlı ve düşkün hastalarda) solunum depresyonu, belirgin hipotansiyon ve akut dolaşım yetmezliği oluşturabilir; ayrıca şiddetli ve uzun süren kusma ve öğürmeye neden olabilir. Bu ciddi toksik belirtiler naloksonla (0.01 mg/kg i.v.) ve domperidonla önlenebilir veya düzeltilebilir.

Apomorfin injeksiyonluk solüsyon içinde stabilitesi düşük olan bir ilaçtır; solüsyonun renginin yeşil veya kahverengine dönmesi bozunmayı gösterir.

II. Antiemetik ve Prokinetik İlaçlar

Çeşitli hastalıklar, zehirlenme, taşıt tutması ve bazen gebelik sırasında oluşan devamlı emezis hallerinin ve postperatif emezisin önlenmesi veya tedavisi için kullanılan ilaçlardır. Genel bir kural olarak emezisi önlemekte, tedavi etmeye göre daha başarılı olurlar. Emezisi önlemek için ağız yolundan alınan müstahzarları tercih edilir; tedavi için ise süpozituvarları veya parenter verilişe özgü preparatları daha yararlıdır.

Emezis oluşturan etkenlerin farklı mekanizmalarla etki yapmaları gibi, antiemetik ilaçlar da değişik mekanizmalarla tesir ederler. Bundan dolayı belirli bir durumda bir antiemetik ilaç türü etkili olduğu halde, diğer tür antiemetikler etkisiz bulunabilir.

Bazı durumlarda, emezis tamamen psikolojik nedenlere bağlıdır veya emezis oluşmasında psikolojik etkenlerin kısmen katkısı vardır. Böyle durumlarda plasebo veya hipnosedatif bir ilaç da emezisi geçirebilir. Bu nedenle antiemetik ilaçların değerlendirilmesinde, plasebo kontrollu çift-kör teknikle inceleme yapılması mutlaka gereklidir.

Antiemetik ilaçlar, farmakolojik etki kalıplarına göre aşağıdaki gruplar halinde sınıflandırılırlar. Bunlardan metoklopramid ve benzerlerinin prokinetik etkisi de vardır.

1. SKOPOLAMİN (HYOSİN) HİDROBROMÜR

Parasempatolitik etkili bir belladon alkaloididir. Antiemetik etkisi diğer belladon alkaloidi olan atropininkine göre daha fazladır. Genel farmakolojik etkilerine ve yan tesirlerine 72. Konuda değinilmiştir. Antiemetik etkisi, beyin sapında vestibüler yolaklar üzerinde yer alan kolinerjik sinapsları bloke etmesine bağlı olabilir.

Vestibüler sistemin uyarılmasına bağlı olarak gelişen **taşıt tutması**nın önlenilmesi için kullanılır. Etkisi kısa olduğu için ve dozu tekrarlandığında yan tesir sıklığı arttığı için daha ziyade kısa süren yolculuklardan önce alınması tercih edilir. Uzun süren yolculuklar için antihistaminik ilaçların alınması daha uygun olur. Bazı ülkelerde **transdermal terapötik sistem (flaster)** şeklinde ciltten absorpsiyona bırakılan şekilleri de pazarlanmıştır. Türkiye'de de ruhsatlandırılan, fakat halen üretilmeyen bu şekil uzun yolculuklarda da kullanılabilir; yolculuk bitince flaster, yerinden kaldırılıp atılır.

Ağızdan 0.1-0.6 mg dozunda kullanılır; 50 mg efedrin ile birlikte alındığında daha etkili olduğu bulunmuştur. Parasempatolitik yan tesirler ve sedasyon yapar.

2. ANTİHİSTAMİNİKLER

Difenhidramin, onun kloroteofilin türevi olan dimenhidrinat, hidroksizin,siklizin, buklizin, meklizin, sinarizin ve fenotiazin türevi bir antihistaminik olan prometazin aşağıda belirtilen durumlarda antiemetik etki gösterirler; bu ilaçların vertigoyu giderici (antivertigo) etkileri de vardır: (i) Taşıt tutması ve vestibüler kaynaklı diğer bulantı-kusma halleri (Menière sendromu, labirintitis ve iç kulak üzerindeki cerrahi girişimler gibi). (ii) Gebelik kusmaları. (iii) Bazıları diğer durumlarda da etkilidirler (bak. Tablo 98.1).

Antihistaminikler taşıt tutmasına (hareket hastalığına) karşı profilaktik olarak kullanıldıklarında, yerleşmiş olan emezise karşı kullanıldıklarından daha fazla etkilidirler. Yolculuğun başlagıcından genellikle en az yarım saat önce yutulurlar. Meklizin hariç diğerleri, kısa etki süreli oldukları için 4-6 saatte bir tekrar alınırlar. Meklizin'in etkisi biraz geç başlar ve 12-14 saat sürer.

Hareket hastalığına karşı en etkili antihistaminiklerden biri olan **dimenhidrinat,** başlangıçta ağızdan 50-100 mg alınır; sonra 6 saatte bir 50 mg dozunda tekrarlanır. Çocuklarda günlük dozu 5 mg/kg (günde maksimum 300 mg'dır) ve bölünmüş dozlar halinde verilir. **Difenhidramin** başlangıçta 50 mg verilir ve sonra aynı doz yemeklerden önce tekrarlanır. Çocuk dozu dimenhidrinatınki gibidir. **Meklizin,** hareket hastalığına karşı yolculuktan en az 1 saat önce 25-50 mg alınır ve duruma göre bu doz 24 saatte bir tekrarlanır. Diğer bir antihistaminik ilaç olan **sinarizin** başlangıçta 5 mg alınır ve 6 saatte bir aynı doz tekrarlanır. Diğer ilaçların mutad dozları 90. Konuda gösterilmiştir. Gebelik kusmalarına karşı, taşıt tutmasına karşı tavsiye edilen günlük dozlarda kullanılırlar. Vertigoya karşı, hareket hastalığına karşı olduğundan daha yüksek dozda kullanmak gerekebilir.

Antihistaminik ilaçların yan tesirlerine 86. Konuda değinilmiştir. En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk ve parasempatolitik yan tesirlerdir (ağız kuruluğu, görme bulanıklığı ve kabızlık gibi). Meklizin ve piperazin türevi diğer antihistaminiklerin deney hayvanlarında yüksek dozda teratojenik etki yaptıkları bildirilmiştir. Gebe kadınlarda geniş ölçüde yapılan incelemeler, onların mutad dozda aldıkları antihistaminiklerin fötusta konjenital anomali yapmadıklarını göstermiştir. Buna 90. Konuda değinilmiştir.

3. NÖROLEPTİK İLAÇLAR

Fenotiazin türevi nöroleptik ilaçların alifatik ve piperazin türevi olanları veya butirofenon türevi nöroleptik ilaçlardan haloperidol, CTZ'yi inhibe etmek suretiyle, bu yapının uyarılmasına bağlı emezis hallerinin tedavisinde yararlı olurlar. Bunlar içinde en güçlü antiemetik etki gösterenler piperazin türevi olan **proklorperazin, trifluoperazin** ve **perfenazin**'dir. Alifatik bileşiklerden **klorpromazin, asepromazin ve promazin** de antiemetik olarak kullanılabilir; ancak sedatif etkilerinin daha fazla oluşu nedeniyle tercih edilmezler.

Özellikle metabolik (üre gibi) veya ekzojen toksinlerin yaptığı emeziste, radyasyon hastalığında, antineoplastik ilaçlarla tedavi sırasında veya ameliyatlardan sonra (postoperatif) ortaya çıkan bulantı ve kusmalara ya da opioid ilaçların, yaygın tümörlerin ve migrenin yaptığı emezise karşı kullanılırlar. Gebelik kusmalarını durdurabilirler; fakat bu durumda, uzunca bir süre kullanılmaları gerektiğinden ve sürenin uzaması yan tesir insidensini artırdığından rutin olarak kullanılmazlar; sadece, diğer ilaçlara cevap vermeyen ve gebenin beslenmesini tehlikeye sokan inatçı gebelik kusmalarında kullanılabilirler. Son dönem kanser olgularındaki emezise karşı da etkilidirler. Taşıt tutmasını önleyemezler; ancak başlamış olan kusmayı düzeltebilirler ve ayrıca vertigo ve labirent bozukluklarına bağlı bulantı ve kusmayı giderebilirler. Uzun süren hıçkırığı geçirmek için kullanırlar.

Diğer farmakolojik etkilerine ve yan tesirlerine 67. Konuda değinilmiştir.

Belirtilen indikasyonlarda en sık kullanılan nöroleptik ilaç, bir fenotiazin türevi olan **proklorperazin**'dir. İntramüsküler olarak 3-4 saatte bir 5-10 mg verilir; günlük maksimum doz 40 mg'ı geçmemelidir. 10 kg'ın üstündeki çocuklara 0.12 mg/kg dozunda verilir ve genelikle tekrar edilmemesi tavsiye edilir. Rektal yoldan erişkinlere günde 2 kez 25 mg verilir. Ağızdan günde 3-4 kez 5-10 mg verilir. Çocuklara azaltılmış dozda verilir. 2 yaşın veya 9 kg'ın altındaki çocuklara, hayat kurtarıcı olması durumu hariç verilmemelidir. **Klorpromazin** başlangıçta 25 mg i.m. dozunda uygulanır; hipotansiyon olmadı ise kusma durana kadar 3-4 saatte bir 25-50 mg dozunda tekrarlanır. Çocuklara 6-8 saatte bir 0.5 mg/kg dozunda i.m. uygulanır; günlük maksimum doz 75 mg'dır. Klorpromazin oral veya rektal yoldan da verilebilir. **Haloperidol** erişkinlerde 12 saatte bir 1-5 mg dozunda i.m. uygulanır. Duruma göre ağızdan verilebilir. Bu grup ilaçlar akut distonik reaksiyona (özellikle çocuklarda) neden olabilirler.

4. METOKLOPRAMİD ve BENZERLERİ

Metoklopramid

Metoklopramid, benzamid türevi bir dopamin antagonistidir. Bir antiaritmik ilaç olan prokainamide yapıca benzer, fakat onun kardiyak etkilerini belirgin derecede göstermez .

Metoklopramidin farmakolojisi görece karmaşıktır. Küçük dozlarda santral sinir sisteminde ve periferde dopamin D_2 reseptörlerini bloke eder. Yüksek dozda daha belirgin olmak üzere, serotonin 5-HT_3 reseptörlerini bloke eder. Bu bakımdan ondansetron ve benzeri antiemetik ilaçlara benzer. Öte yandan serotonin 5-HT_4 reseptörlerin agonistidir; onları aktive eder. 5-HT_4 reseptörlerin hiç olmazsa bir kısmı, "enterokromafin hüc-

re-intrinsik primer duyusal nöron-serotonerjik ara nöron devresi" üzerinden aktive edilen **kolinerjik ara nöronlar üzerinde postsinaptik reseptör olarak bulunur.** $5\text{-}HT_3$ reseptörler ise primer kolinerjik nöronu inhibe eden ve NANK türü bir nöromodülatör salıveren NANK ara nöronlar üzerinde bulunur (Şekil 98.1). Bu inhibitör ara nöronlar, serotonerjik ara nöronlar tarafından aktive edilir; metoklopmid $5\text{-}HT_3$ reseptörleri bloke ederek primer kolinerjik ara nöronu dolaylı olarak stimüle eder. Primer kolinerjik nöron üzerinde veya onun akson uçlarında bulunan dopamin D_2 reseptörlerin dopaminerjik ara nöronlar tarafından aktivasyonu ise bu nöronları inhibe eder. Metoklopramid D_2 reseptörleri bloke etmesi nedeniyle de primer kolinerjik nöronu stimüle eder. Böylece metoklopramid gibi $5\text{-}HT_4$ reseptörleri aktive, $5\text{-}HT_3$ ve D_2 reseptörleri antagonize eden ilaçlar peristaltik hareketler sırasında barsak veya mide segmentinin oral yöndeki kısmında kasılmayı ve anal yöndeki kısmında gevşemeyi güçlendirerek hareketin barsak içeriğini anal yönde atma bakımından etkinliğini ve verimliliğini artırır. $5\text{-}HT_4$ reseptörlerin mide-barsak kanalı myenterik pleksusunda, P maddesi ve diğer nörokininleri salıveren peptiderjik sinir uçlarında da yerleştiği saptanmıştır. Bunların aktivasyonu, nörokininlerin salıverilmesini artırır; nörokininler barsaktaki aferent sinir uçlarını ve barsak düz kasını stimüle eder. Atropin, metoklopramidin mide-barsak motilitesi üzerindeki artırıcı etkisini azaltır.

Mide-barsak kanalının motorik fonksiyonları üzerindeki stimülan etkisi, özofagustan proksimal jejunuma kadar uzanan ve mide ile duodenumu içine alan bölgeye **kısıtlıdır.** Bu bölgede motiliteyi ve peristaltik hareketleri artırır; buna **prokinetik veya gastrokinetik etki** denilir. Prokinetik etkisiyle midenin boşalmasını hızlandırır. Özofagusun peristaltik hareketlerini ve alt özofagus sfinkterinin tonusunu artırır. Kolonlar ve ileum motilitesi üzerindeki etkisi pek belirgin değildir.

Yüksek dozda verilen metoklopramidin emetojenik kanser ilaçlarının yaptığı emezisi önlemesi, ondansetron ve benzeri ilaçların etki mekanizmasına benzer şekilde, $5\text{-}HT_3$ reseptörleri bloke etmesi ile ilgili olabilir.

Metoklopramidin farmakolojik etki profili, kısmen nöroleptik ilaçlarınkine (bak. 62. Konu) benzer. Onlar gibi CTZ'yi inhibe ederek güçlü **antiemetik etki yapar.** Terapötik doz aralığının alt kısmına uyan dozlarda antiemetik etkisi, antidopaminerjik etkinliğine dayanır. Metoklopramidin, nöroleptiklerin aksine antipsikotik etkisinin olmadığı ileri sürülmüş ise de, onlarınki kadar belirgin olmasa bile böyle bir etkisinin olduğu bulunmuştur. Ekstrapiramidal yan tesirleri ise, nöroleptiklerinkine yakın bir derecede belirgindir; çocuklarda ve kadınlarda daha fazla olmak üzere akut distonik reaksiyona, yüz ve diğer yerlerdeki kasların kasılmasına ve okülojirik krize neden olabilir. Bu durum biperiden veya benzeri bir santral antikolinerjik ilaçla düzeltilebilir. Nöroleptikler gibi, prolaktin salgılanmasını belirgin derecede artırır.

Farmakokinetiği: Ağız yolundan verildiğinde, tama yakın derecede absorbe edilir. Fakat biyoyararlanımı bireyler arasında belirgin farklılık gösterir. Oral biyoyararlanımın % 32 ve %98 arasında değiştiği saptanmıştır. Bu durum, barsaktan absorbe edildikten sonra ilk geçişte karaciğerdeki eliminasyon hızının bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesine bağlıdır. Bu nedenle oral dozunun etki gücü ve süresi, kişiden kişiye fazla değişir. Absorpsiyonu hızlı olur; yutulmasından 30 dakika sonra plazma düzeyi ve etkisi doruğa çıkar. Esas olarak karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; alınan dozun yaklaşık % 20'si değişmeden böbrekten itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2.6-5.4 saat (ortalama 4.5 saat)'tir. Böbrek yetmezliğinde bu değer 14 saat dolayına yükselir. Böbrekten değişmeden atılan fraksiyonunun fazla olmamasına rağmen, böbrek yetmezliğinde eliminasyonunun yavaşlaması; bu organdan atılması yavaşlayan konjugat şeklindeki metoklopramid metabolitlerinin enterohepatik siklusa girmesi ile açıklanır.

Kullanılışı: Metoklopramid **aşağıdaki yerlerde kullanılır: (i) Antiemetik olarak kullanılışı:** Antiemetik olarak kullanılış yerleri klorpromazin ve benzeri antiemetiklerinkine benzer; postoperatif kusmaya ve toksine, antineoplastik kemoterapiye, radyasyona, kronik böbrek yetmezliğine ve morfin ve benzeri narkotik analjeziklere bağlı kusmaya karşı kullanılır. Gebelik kusmasına karşı etkilidir; fakat bu indikasyonda kullanılması genellikle tavsiye edilmez. Antineoplastik ilaçlara veya radyasyona bağlı emezisi önlemek için tek ve yüksek dozda verilen metoklopramid, etkin profilaktik önlemlerden birini teşkil eder. Deksametazon (günde 10-20 mg i.v. 5 dakika süren injeksiyon veya infüzyon) ile kombine edilmesi, kanser kemoterapisine bağlı emezisteki etkinliğini artırır. Hiperprolaktinemi yaptığından meme kanserinin kemoterapisi sırasında ortaya çıkan kusmaya karşı kullanılmamalıdır. Migren nöbeti sırasında ortaya çıkan bulantı ve kusmayı inhibe edebilir. Taşıt tutmasını önlemekte yararsızdır. **(ii) Gastroparezi ve benzeri durumlarda** kullanılışı:Gastrokinetik etkisi nedeniyle, **diyabetik gastroparezi**nin, peptik ülserin cerrahi tedavisi için yapılmış olan vagotomi ve mide rezeksiyonundan sonra kronik bir sorun olarak ortaya çıkan mide atonisinin ve idiyopatik stazın tedavisi için kullanılır. **Eruktasyonu** (geğirmeyi) ve **flatulensi** düzeltebilir. **(iii) Reflüks özafajitinin tedavisi:** Mide suyunun regürjitasyon nedeniyle özofagusun alt kısmına geçmesi sonucu oluşan bu durumun tedavisi için kullanılabilir; regürjitasyonu inhibe eder, fakat mide asid salgısını azaltmaz. Aynı amaçla antasidler, histamin H_2-reseptör blokörleri, proton pompası inhibitörleri ve parsempatomimetikler de kullanılır. **(iv) Endoskopik ve radyografik incelemelerin kolaylaştırılması** için kullanılışı: Kateterin geçişini gastrokinetik etkisiyle kolaylaştırdığı için mide ve duodenumun endoskopik incelemesinden ve biyopsi için jejunumun intubasyonundan önce, injeksiyonla uygulanabilir. Mide boşalmasında gecikme bulunan kimsalerde mide ve barsakların radyografik incelenmesinin süresini kısaltmak için kullanılabilir. **(v) Gebeliğin ikinci yarısında belirginleşen gastroözofageal reflükse** bağlı yanmanın tedavisinde yararlı olabilir. Gebeliğin ilk trimestresinde kullanılmamalıdır. **(vi) Anestezi indüksiyonu sırasında** aspirasyon riski yüksek hastalarda (acil sezaryen ameliyatı ve tok karna yapılan acil cerrahi girişimler gibi), mide suyunun hacmini ve asiditesini azaltan H_2- reseptör blokörü bir ilaçla birlikte, akciğerlere aspirasyonu önlemek için kullanılabilir. **(vii)** Diyabete ve nörolojik bozukluklara bağlı **gevşek** (flaksid) **ve arefleksik mesane** olgularında injeksiyonla verildiğinde, mesane detrusor kasının tonus ve motilitesini artırır. Böylece detrusor refleksinin yeniden ortaya çıkmasını sağlayabilir. Üreterlerin peristaltizmini artırır. Mesane parezilerinde denenmektedir. **(viii) Migren nöbeti**nin tedavisinde kullanılan **ergot alkaloidleri**nin veya aspirin ve benzeri analjezik ilaçların absorpsiyon hızını artırmak için kullanılabilir. Nöbet sırasında mide boşalma hızı yavaşlamıştır; bu nedenle ağızdan alınan adı geçen ilaçların asıl absorpsiyon yerleri olan ince barsağa ulaşmaları zorlaşır ve etki yapmaları gecikir. Metoklopramid, yukarıdaki ilaçlardan 0.5-1 saat önce ağızdan verildiğinde gastrokinetik etkisiyle onların absorpsiyonunu çabuklaştırır ve böylece daha erken etki yapmalarını sağlar. **(ix)** Yukarı gastrointestinal kanal ile ilgili **flatulent dispepsi**ye karşı etkili olabilirse de, kronik nitelikte olan bu minör rahatsızlığın tedavisinde uzun süre metoklopramid kullanılması ekstrapiramidal yan tesir (tardif diskinezi gibi) olasılığının artması nedeniyle rasyonel değildir. **(x)** Metoklopramid, prolaktin salgılanmasını artırdığı için ön hipofiz fonksiyonunu inceleme için test ilacı olarak kullanılabilir; fakat nisbeten sık ekstrapiramidal yan tesir (akatisia gibi) yaptığı için aynı amacı sağlayan, fakat beyine pek girmeyen domperidon bu indikasyonda metoklopramide tercih edilir. Metoklopramid, prolaktin salgılanmasını artırdığı için, emziren kadınların süt debisini de artırır. Ancak, süte geçtiğinden ve bebeklerde güvenilirliği belli olmadığından, bu amaçla kullanılması tavsiye edilmez.

Metoklopramid yukardaki **indikasyonların çoğunda ağızdan kullanılır.** Bu yoldan dozu erişkinlerde günde 4 kez 10 mg'dır; yemeklerden 1 saat önce ve gece yatarken alınır. Hasta simetidin kullanılıyorsa, birlikte metoklopramid alındığında, simetidinin absorpsiyonu % 15-30 oranında azalır; onun için bu iki ilaç birlikte yutulmaz ve arada en az bir saatlik süre bırakılır. Çocuklarda günlük maksimum oral doz 0.5 mg/kg ve 6 yaşından küçüklerde 0.1 mg/kg'dır. Endoskopik ve radyolojik incelemelerden önce veya gerektiğinde, bulantı ve kusmanın durdurulması için i.m. ve i.v. injekte edilebilir. Parenteral bir kezlik erişkin dozu 10 mg'dır; 6-14 yaş arasındaki çocuklarda 2.5-5 mg ve 6 yaşından küçüklerde 0.1 mg/kg'dır. İntravenöz injeksiyonu yavaş (1-2 dakika sürecek şekilde) yapılmalıdır. Antineoplastik ilaçların neden olduğu bulantı ve kusmaları önlemek için yüksek dozda verilir. Bu amaçla antineoplastik ilaç verilmeden önce 15-30 dakika içinde i.v. 4 mg/kg dozunda yükleme yapılması ve sonra 8-12 saat boyunca toplam 3-5 mg/kg dozunda i.v. infüzyonla idame yapılması tavsiye edilir.

Yan tesirleri ve kontrindikasyonları: En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk, ağız kuruluğu, konstipasyon veya diyare, halsizlik ve ciltte alerjik döküntülerdir. Bazen ajitasyon, methemoglobinemi, dilde ve orbitada ödem yapabilir. Uzun süre veya yüksek dozda kısa süre kullanıldığında, çocuklarda daha fazla olmak üzere, yukarıda belirtilen distonik kasılmalara ve ayrıca yaşlılarda daha fazla olmak üzere, parkinson-benzeri tremor, rijidite ve akineziye neden olabilir. Akut distonik reaksiyonlar gençlerde (yirmi yaşın altında ve özellikle kızlarda) ve çok yaşlılarda görece sık görülür. Uzun süre kullanıldığında tardif diskinezi yapabilir. Akatisia (bak. 62. Konu) şeklindeki diskinezi i.v. metoklopramid injeksiyonundan sonra akut olarak görece sık görülür. Güvenliliği belli olmadığından gebeliğin ilk trimestrinde kullanılmamalıdır.

Metoklopramid, epilepsili hastalarda epilepsi nöbetini fasilite ettiği için kullanılmamalıdır. Sedatif ilaçların, nöroleptik ilaçların, trisiklik antidepresanların etkinliğini ve toksisitesini artırdığından onlarla birlikte kullanılmamalıdır. MAO inhibitörleri metoklopramidin toksisitesini potansiyalize ederler.

Sisaprid

Metoklopramid gibi substitue benzamid türevidir. Ondan önemli bir farkı, terapötik dozlarda antidopaminerjik etkinliğinin bulunmamasıdır. Bu nedenle ekstrapiramidal yan tesirler yapması olağan değildir ve prolaktin salgısını artırmaz. Antiemetik etkisi yoktur. Serotonin $5\text{-}HT_3$ ve $5\text{-}HT_4$ reseptörleri üzerindeki etkisi metoklopramidinki gibidir; buna bağlı olarak, yukarı gastrointestinal kanalın myenterik pleksusunda asetilkolin salıverilmesini ve motiliteyi artırır; bu prokinetik etkisi tıpkı metoklopramidinki gibi atropin ile azaltılır. Metoklopramid gibi alt özofagus sfinkterinin tonusunu artırır, özofagus peristaltizmini güçlendirir ve midenin boşalmasını çabuklaştırır. Ondan farklı olarak **kolon motilitesini de artırır** ve ishal yapabilir.

Kullanılış yerleri metoklopramidinkilere benzer. Ondan farklı olarak prokinetik etkisi, ince ve kalın barsakları da kapsadığından kolon hipomotilitesine karşı ve bazı kimselerde sorun oluşturan, diyetetik önlemlerle düzelmeyen kronik idiyopatik kabızlığa karşı kullanılır. **Antiemetik olarak kullanılmaz.**

Ketokonazol, diğer azol türevi antifungal ilaçlar ve troleandomisin ve diğer bazı makrolidler bu ilacı yıkan sitokrom P450'yi (CYP 3A4'ü) inhibe ettiklerinden sisapridin kardiyotoksik etki yapmasına neden olurlar (QT uzaması ve tehlikeli ventriküler aritmiler gibi). Sisaprid bu tehlikeli etkileşmelere neden olma olasılığı nedeniyle **kullanımdan kaldırılmıştır.** Onun yerine bu sakıncası olmayan benzerlerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır. Sisaprid-benzeri bir ilaç olan **alizaprid** bazı Avrupa ülkelerinde kullanılır.

Diğer prokinetik ilaçlar: Bunlardan biri 22 amino asid rezidülü bir peptid olan **motilin**'dir. Duodenum ve ona yakın ince barsak segmentinde bulunan mukozanın M hücresi ve entorokromafin hücreleri tarafından barsak lumeninden gelen mekanik uyarılara göre salıverilen bir barsak hormonudur. Bir antibiyotik olan eritromisin ve azitromisin ve klaritromisin dahil, diğer makrolidler (bak. 19. Konu) mide ve ince barsağın yukarı bölümü ve özofagus alt kısmındaki düz kasları onların motilin reseptörleri üzerinden aktive ederek peristaltik hareketleri güçlendirirler. Ancak yinelenerek verilirlerse etkilerine çabuk tolerans gelişir. Eritromisin diyabetik gastroparezi olgularında midenin boşalmasını kolaylaştırmak için ağızdan günde 3 kez 200-250 mg kısa süreli olarak verilebilir. Akut etki için i.v. olarak da verilebilir. Duodenumun motilitesini de artırır. Kolona ve ince barsağın alt kısmına dokunmaz.

Bir diğer barsak hormonu olan **somatostatin**'in analogu olan **oktreotid** (bak. 84. Konu) mide boşalmasını hızlandırır; midenin peristaltik hareketlerini güçlendirir; fakat ince barsak ve kolon motilitesini inhibe eder. Gastrektomi veya pilorus ameliyatı geçirmiş hastalarda görülen damping sendromunun tedavisi için kullanılabilir. Gene bir barsak hormonu olan kolesistokinin'in CCK_1 (diğer adıyla CCK_A) tipi reseptörlerinin antagonisti olan **loksiglumid** halen diyabetik gastroparezi tedavisinde denenmektedir.

5. DOMPERİDON

Etki kalıbı bakımından metoklopramide yakından benzeyen butirofenon türevi bir antidopaminerjik ilaçtır. Dopamin D_2 reseptörleri bloke eder. Metoklopramid gibi mide-barsak motilitesini artırır; fakat bu etkisi atropin ile antagonize edilmez. Serotonerjik veya antiserotonerjik etkinlik göstermez. Metoklopramidden diğer bir önemli farkı SSS'ne çok az girmesi ve bu sistemle ilgili yan tesirleri oluşturmamasıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 8 saat kadardır. Metoklopramid gibi antiemetik ve prokinetik olarak kullanılır. Özellikle gastroenterit sırasında ortaya çıkan bulantı ve kusmalara, postprandiyal (yemek-sonrası) bulantı ve kusmalara, fonksiyonel dispepsilere, kafa travmalarına, hemodiyalize, antineoplastik tedaviye ve radyasyon tedavisine bağlı bulantı ve kusmalara ve Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan bromokriptin ve diğer dopaminerjik ilaçların yaptığı bulantı ve kusmalara karşı yararlı bulunmuştur. Erişkinlerde ağızdan günde 4 kez (yemeklerden 15-30 dakika önce ve yatarken) 10 mg dozunda verilir. Süpozituvar şeklinde 30-60 mg dozunda 4-8 saatte bir rektal uygulanabilir. Günde 10 mg dozunda 6 keze kadar i.m. ve i.v. verilebilir. Çocuklarda doz azaltılır. Kanser kemoterapisine bağlı kusmada yeterli yanıt alınamayan olgularda ilave olarak deksametazon kullanılabilir.

Yan tesirleri metoklopramidinkilere göre daha seyrek görülür. İntravenöz injeksiyonunun nadir de olsa kardiyak arrest yaptığı bildirilmiştir. İntravenöz injeksiyonu yavaş yapılmalıdır.

6. ANTİSEROTONERJİK ANTİEMETİK İLAÇLAR

Aşağıda yazılı dört serotonin $5\text{-}HT_3$ reseptör blokörü, viserlerde vagal aferent uçlarındaki **periferik** ve area postremada (CTZ ve NTS'de) nöron veya sinir uçlarındaki **santral $5\text{-}HT_3$ reseptörleri**ni bloke ederek; şiddetli bulantı-kusma yapan yüksek derecede emetojenik kanser ilaçlarının (sisplatin, siklofosfamid, doksorubisin, karboplatin, dakarbazin vb. gibi) yaptığı ve daha düşük maliyetli tedaviye yanıt vermeyen bulantı ve kusmayı önlemek için kullanılırlar (bak. 36. Konu).

Emezis, kanserli hasta üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle,hastanın gerçekte yararlı olan bir kanser ilacını reddetmesine ve tedavi fırsatını kaçırmasına yol açabilir. Bu nedenle kanser ilacının yaptığı emezisin önlenmesi veya hafifletilmesi, bazı olgularda kanser tedavisi kadar önem kazanır. Kanser ilaçlarının yaptığı **üç tür emezis ayırt edilir : (i) Akut emezis:** İlacın ilk dozunun uygulanmasından bazı ilaçlarla 1-2 saat, diğer bazılarıyla daha geç, fakat kural olarak 24 saat içinde ortaya çıkan bulantı-kusma halidir. **(ii) Gecikmiş** ("delayed") **emezis:** İlaçtan en az 24 saat sonra, genellikle 2. ve 3. günde (5. güne kadar) ortaya çıkan emezistir. **(iii) Beklentisel** (anticipatory) **emezis:** Antineoplastik ilaçlarla genellikle birkaç kür yaptıktan sonra, verilmiş olan emetojenik ilaçların yaptığı ruhsal koşullandırmaya bağlı olarak ortaya çıkan emezistir. Sözkonusu antiemetik ilaçlar esas olarak akut emezisi önlerler. Gecikmiş emezis üzerinde pek etkili değildirler. Koşullandırmayı ortadan kaldırarak, sekonder olarak, beklentisel emezisi önleyebilirler. $5\text{-}HT_3$ reseptör blokörü antiemetikler, genellikle erkeklerdeki emezise karşı **kadınlardakinden daha etkilidirler.** Genelde, alternatif bir antiemetik tedavi yöntemi olan "yüksek doz metoklopramid + glukokortikoid (deksametazon)" uygulamasından daha etkili bulunmuşlardır. Ancak gecikmiş emezise karşı $5\text{-}HT_3$ reseptör blokörlerinin etkinliği fazla değildir; bu durumda deksametazon ile kombinasyonları ya da metoklopramid + deksametazon kombinasyonu tercih edilir. $5\text{-}HT_3$ reseptör blokörlerinin **deksametazonla** (günde 10-20 mg deksametazon fosfat, 5 dakikada yavaş i.v. injeksiyon) **kombine edilmesi,** $5\text{-}HT_3$ blokörlerinin de antiemetik etkinliğini artırır. $5\text{-}HT_3$ blokörleri kanser ilaçları ve radyoterapinin yaptığı emezis dışında, postoperatif emezis hariç, pek etkili değildirler veya daha ucuz antiemetik tedavi yöntemleri nedeniyle gereksizdirler. Bu nedenle, **kanser ilaçları ve radyoterapinin yaptığı emezis**in ve ayrıca **postoperatif emezis**in **önlenmesi ve tedavisi** için daha düşük maliyetli antiemetik tedavilere yanıt alınamadığı takdirde kullanılırlar.

$5\text{-}HT_3$ blokörü antiemetik ilaçların etkinliği; kanser ilacı yinelenerek uygulanıyorsa, uygulama günleri uzadıkça veya uygulanan kür sayısı arttıkça,yinelenerek uygulanan antiemetik doz sayısına bağlı olarak, az da olsa azalma gösterebilir. Ortak ve en sık görülen **yan tesirleri** başağrısı ve konstipasyondur. Son yan tesir barsak motilitesini azaltmalarına ve transit süresini uzatmalarına bağlıdır. Midenin motilitesini artırırlar ve, özellikle boşalma yavaşlamışsa, mide boşalmasını hızlandırırlar.

Ondansetron hidroklorür

Klinik kullanıma 1990 yılında giren, ilk serotonin $5\text{-}HT_3$ reseptör antagonisti antiemetik ilaçtır. Serotonin $5\text{-}HT_3$ reseptörlerini selektif olarak bloke eder.

Mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir; oral biyoyararlanımı yaklaşık % 60 kadardır. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3.3 saat bulunmuştur. Yaklaşık % 10 oranında böbreklerden değişmeden, büyük kısmı ise metabolit konjügatı şeklinde itrah edilir. Antimetik etkisine ilave olarak medinin boşalma hızını artırır. Artma , eğer bazal boşalma hızı yavaşlamışsa daha belirgindir. Barsak transit süresini uzatır. Bu nedenle konstipasyon yapabilir. Taşıt tutmasına bağlı emezise karşı etkisizdir.

Sisplatin ve benzeri yüksek dercede emetojenik olan antineoplasik ilaçlardan 15 dakika önce 8 mg yavaş i.v. injeksiyon veya 15 dakika süren kısa i.v. infüzyon şeklinde verilir. 4 saat ara ile aynı dozda iki kez daha verilir. Sonra beş gün süre ile günde üç kez 8 mg ağızdan idame dozuna geçilir. Yüksek derecede emetojenik olmayan kanser ilaçlarından 2 saat önce 8 mg'lık oral dozda veya uygulamadan hemen önce 8 mg i.v. dozda verilir, Daha sonra yukarıda belirtilen idame dozuna geçilir. En sık görülen yan tesirleri başağrısı ve konstipasyondur. Seyrek olarak göğüs ağrısı, aritmi ve anafilaktoid reaksiyon yapabilir.

Granisetron hidroklorür

Farmakolojik özellikleri bakımından ondansetron'a benzer. Aynı indikasyonda kullanılır. 3 mg'lık ampul içeriği 20-50 ml izotonik sıvı (fizyolojik salin vb.) içinde dilüe edilerek 5 dakika sürecek şekilde yavaş i.v. uygulanır. 24 saat içinde en fazla 3 kez uygulanabilir. Kanser kemoterapisine bağlı kusmayı , tek bir dozunun % 57-67 oranında önlediği bulunmuştur. Kusma başladıktan sonra da etkilidir. En sık görülen yan tesiri konstipasyon ve başağrısıdır.

Tropisetron

Uzun etkili ve selektif bir serotonin $5\text{-}HT_3$ reseptör antagonistidir. Bu reseptörleri nanomolar konsantrasyonda bloke eder; mikromolar konsantrasyonda, $5\text{-}HT_4$ reseptörleri de bloke eder. Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü, benzeri diğer iki ilacınkinden daha uzundur. Karaciğerde CYP2D6 enzimi (debrizokin hidroksilaz) ile metabolik inaktivasyona uğrar. Hepatik metabolizması, debrizokin tipi polimorfizm gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü, fazla (extensive) metabolize edenlerde 30.3 saattir; yavaş metabolize edicilerde daha uzundur (Türkiye'de nüfus içinde debrizokinin yavaş-metabolize edici oranı % 3.4 bulunmuştur). Oral biyoyararlanımı fazla metabolize edicilerde yaklaşık % 60'tır ve yavaş metabolize edicilerde % 100'e yakındır.

Yüksek derecede emetojenik antineoplastik ilaçların yaptığı bulantı-kusmayı önlemek için, ilacın verileceği günden önceki akşam i.v. infüzyonla 5 mg dozunda verilir ve sonra 5 gün ağızdan tek doz olarak günde 5 mg vermek suretiyle idame dozuna geçilir. En sık görülen yan tesirleri başağrısı, konsiptiasyon ve fatig'dir.

Dolasetron: Ön-ilaçtır; aktif metaboliti olan hidroksidolasetrona dönüşerek etkinlik kazanır. Kalpte repolarizasyonu bozar ve EKG'de QT segmentini uzatır.

7. TRİMETOBENZAMİD

Zayıf dopamin D_2 reseptör blokörü etki gösteren bir ilaçtır. Antiemetik etkisinin mekanizmasının nöroleptiklerinkine benzediğine inanılmaktadır. Parenteral verildiğinde, özellikle yüksek dozda, ekstrapiramidal yan tesirler yapabilir. Yan tesirleri en az olan bir antiemetik ilaç sayılır; ancak **antiemetik etkinliği de düşüktür.** CTZ'yi inhibe eder. Etki süresi 4-6 saat kadardır. Antiemetik etkisi fenotiazinlerinkine göre zayıftır; bu nedenle onların kullanıldığı indikasyonlarda tercih edilmez. Trimetobenzamid özellikle gastroenterite bağlı bulantı ve kusmalarda ve yemekten sonra ortaya çıkan postprandiyal kusmalarda etkilidir. Vertigo veya taşıt tutmasına karşı etkili değildir.

Ağız yolundan uygulandığında absorpsiyonunun bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi nedeniyle, etkinliği bazen yetersiz olabilir. Süprozituvar şeklinde uygulandığında da aynı durum olabilir. Oral trimetobenzamid müstahzarları biyoyararlanım

TABLO 98.1

Antiemetik ilaç veya ilaç gruplarının etkili olduğu klinik durumlar

Antiemetik ilaç	Taşıt tutması	Vertigo ve Meniere	Postoperatif kusmalar	Toksinlere, radyasyona ve antineoplastiklere bağlı kusmalar	Gastrointestinal bozukluklar	Migrene bağlı kusma	Gebelik kusması
Skopolamin (hyosin)	+	+	–	–	–	–	–
Antihistaminikler	+	+	±[1]	±[2]	–	–	+[3]
Nöroleptikler	–[4]	±	+	+	–	+	±[5]
5-HT_3 reseptör antagonistleri	–	–	+	+	–	–	–
Metoklopramid	–	–	+	+	+	–	±[5]
Domperidon[6]	–	–	–	+	+	–	–
Trimetobenzamid	–	–	±	+	+	–	–

+: Grup veya tek ilaç olarak etkili. ±: Bazı üyeler etkili, diğerlerinin etkisi belirgin değildir; tek ilaçsa, zayıf etkili.
1. Sadece hidroksizin ve prometazin bu indikasyonda kullanılabilir.
2. Sadece meklizin ve prometazin bu indikasyonda kullanılabilir.
3. Gebelik kusmasına karşı hepsi etkili olabilirler; fakat gebelerde güvenirliliği belli olmayan hidroksizin kullanılmamalıdır.
4. Taşıt tutmasına karşı korumazlar; ancak taşıt tuttuğunda oluşan ve antihistaminiklere cevap vermeyen kusmayı kesmekte yararlıdırlar.
5. Yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle bu indikasyonda etkili olmasına karşın kullanılmaz, ancak diğer ilaçlara cevap vermeyen ve gebenin beslenmesini tehlikeye sokan olgularda kullanılır.
6. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan dopamin agonistlerinin yaptığı emezise karşı onlarla birlikte kullanılır.

sorunu oluştururlar. Uygun indikasyonda i.m. injekte edildiğinde genellikle, yeterli derecede antiemetik etkinlik oluşturabilir.

Ağız yolundan günde 3-4 kez 250 mg dozunda verilir. Çocuklarda günlük doz 15 mg/kg'dır ve 3-4 kezde verilir. İntramüsküler injeksiyon ile veya süpozituvarını rektuma uygulamak suretiyle erişkinlerde 200 mg dozunda günde 3-4 kez verilir. Çocuklarda parenteral kullanılması tavsiye edilmez. Yenidoğanlarda hiç kullanılmamalıdır.

Gebelik kusmasını geçirebilir; fakat fötus üzerinde zararlı bir etkisi olup olmadığı kesinlikle bilinmediğinden bu indikasyonda kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir. Yan tesirleri nisbeten seyrek görülür. Yüksek dozda uyuşukluk hali, baş dönmesi, ekstrapiramidal belirtiler, diyare ve paradoksik olarak bulantı-kusmada artma yapabilir. Konvülsiyon yapabildiği ve bunun özellikle çocuklarda meydana geldiği bildirilmiştir. Alerjik cilt döküntülerine neden olabilir. Ameliyat geçirmiş hastalarda parenteral verildiğinde hipotansiyon yapabilir. İnjeksiyon yerinde veya, süpozituvar halinde uygulandığında, rektumda lokal tahriş belirtileri oluşturabilir.

Trimetobenzamid epilepsili, Parkinsonlu ve feokromositomalı hastalarda kullanılmamalıdır; son hastalıkta hipertansif krize neden olabilir. Çok nadir görülen bir hastalık olan Reye sendromundaki kusmalar için de kullanılmamalıdır. Ekstrapiramidal yan tesirler yapabilmesi nedeniyle bu sendromun teşhisini bozabilir.

8.DİĞER ANTİEMETİKLER

Glukokortikoidler: Kanser kemoterapisi sırasında ortaya çıkan ve klasik antiemetik ilaçlara cevap vermeyen bulantı ve kusmaların durdurulması için i.v. injeksiyon veya infüzyonla yüksek dozda glukokortikoid ilaç verilebilir. Glukokortikoidlerin bu indikasyondaki antiemetik etkilerinin mekanizması tam olarak belli değildir. Prostaglandin sentezini inhibe etmeleri ile veya sitotoksik ilaçların kan-BOS engelinin permeabilitesini artırmalarının engellenmesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Sözkonu indikasyonda deksametazon, kanser ilacı verilmesinden 15 dakika önce 8 mg dozunda ve 100 ml fizyolojik salin içinde 15 dakika boyunca i.v. infüzyonla verilir. 2 ve 4 saat sonra 4 mg dozunda gene i.v. infüzyonla verilir. Daha sonra beş gün ağızdan günde 3 kez 4 mg verilir. Diğer bir glukokortikoid ilaç olan metilprednizolon, kemoterapötik ilacı uygulamadan önce 125-500 mg injekte edilir, 6 saat ara ile 1 veya 2 kez daha verilir. Bu ilaçlar metoklopramid, proklorperazin veya 5-HT_3 reseptör blokörleri ile birlikte de kullanılabilirler ve onların antiemetik etkinliğini artırırlar.

Dronabinol: Esrar (marihuana)'nın etkin maddesi olan tetrahidrokanabinol (THC)'nin sentetik olarak üretilen en etkin (-)-trans-delta-9-THC izomerine dronabinol adı verilmiştir. Dronabinol ağızdan antiemetik olarak alındığında aynı yoldan veya inhalasyonla alınan esrarın tipik psikotrop etkilerini (bak. 65. Konu), doza bağımlı bir şekilde meydana getirir. Doz artırıldığında halüsinasyonlara, delüzyonlara ve diğer psikotomimetik etkilere neden olduğundan bu ilacı alan hastaların yakın gözetim altında tutulması gerekir.

Antiemetik olarak halen iki ülkede ve özel bir indikasyonda kullanılır. Bunun dışında terapötik bir değeri ve yeri yoktur. Bu özel indikasyon, yüksek emetojenik etkinliği olan sitotoksik kanser ilaçlarının yaptığı ve daha güvenilir olan güçlü antiemetiklerle (proklorperazin ve metoklopramid gibi) ve deksametazonla önlenemeyen bulantı ve kusmanın önlenmesidir. Kanser ilacının böyle bir komplikasyona neden olduğu olgularda, eğer kusma

durdurulmazsa hasta o ilaçla tedaviyi kabul etmez veya doktor vermek istemez. Dronabinolla emezisin önlenmesi, yaşamsal önemi olan antineoplastik tedaviyi mümkün kılar. Dronabinolun antiemetik etkisinin mekanizması belli değildir. İlginç olarak esrar dumanı inhalasyonu da dronabinolun yaptığına benzeyen, fakat daha zayıf antiemetik etkinlik gösterir.

Yukarıda belirtilen özel indikasyonda dronabinol kanser ilacının uygulanmasından 1-3 saat önce, başlangıçta 5 mg/m^2 (vücut yüzeyi) dozunda ağızdan verilir; sonra 2-4 saatte bir, günde maksimum 4-6 kezi geçmeyecek şekilde tekrarlanır. Doz gerektiğinde 2 veya 3 katına çıkarılabilir; ancak bu, artan psikotomimetik yan tesirler pahasına olur. Dronabinol susam yağı içinde çözünmüş 2.5, 5 veya 10 mg ilaç içeren **yumuşak jelatin kapsüller** halinde pazarlanmıştır. Psikotrop maddelerde ilgili uluslararası ve ulusal kontrol hükümlerine tabidir.

Nabilon: Dronabinolun sentetik türevidir. Aynı indikasyonda ağızdan kullanılır. İştah artırıcı etkisi nedeniyle AİDS hastalığında zayıflamaya karşı da kullanılır (bak. 85. Konu).

KULLANILIŞ

Çeşitli antiemetik ilaçların etkili olduğu başlıca durumlar Tablo 98.1'de gösterilmiştir.

Antiemetiklerin, bir veya birkaç kusmadan sonra kendiliğinden geçen durumlarda kullanılmasına gerek yoktur. Bu şekildeki kusmalar bazen bir savunma mekanizması sayılırlar (ağız yolundan alınan ilaç, besin ve diğer kimyasal etkenlerle olan akut zehirlenmelerde olduğu gibi).

Bu ilaçlar, genellikle, çabuk kesilmeyen, hastada su ve asid kaybına neden olan, beslenmeyi engelleyen ve diğer bazı sakıncalara neden olan emezis hallerinde kullanılırlar. Akut karın sendromlarında ve ensefalopatilerde antiemetik ilaç verilerek kusmanın önlenmesi, teşhisi zorlaştırır ve yanılmaya neden olabilir. Bazı antiemetiklerin yan tesiri olarak ortaya çıkan ekstrapiramidal belirtiler, ensefalopati türünün saptanmasında yanılmaya yol açabilirler. Bu nedenlerle, özellikle ağır kusma hallerinde, antiemetik ilaç kullanılmadan önce teşhisin konulması tavsiye edilir.

Antiemetik ilaç kullanılmadan önce, mümkün olan durumlarda, primer nedenin düzeltilmesi gerekir. Tedavi için kullanılacak ilaç türü hastalığın veya diğer tür patolojik bozukluğun etiyolojisine göre saptanır.

Postoperatif bulantı ve kusmalar: Antiemetiklerin önemli bir kullanılış yerleri postoperatif kusmalardır. Bu tür kusmalar cerrahi girişimlerden sonra, özellikle genel anesteziğin, miktarı ile orantılı bir sıklıkta meydana gelirler. Preanestezik medikasyon için kullanılan narkotik analjezikler de postoperatif kusma oluşmasına katkıda bulunabilirler; premedikasyon için meperidin uygulanması, morfin uygulanmasına göre daha fazla kusmaya neden olur.

Postoperatif bulantı ve kusmalar, hastaların genellikle az bir kısmında meydana gelirler veya tedaviyi gerektirecek şiddette olurlar. Ancak, aşağıdaki durumlarda ameliyatlardan sonra antiemetik ilaç uygulanması **sık olarak gerekebilir :** (i) Göz içinde veya kafa içinde yapılan ameliyatlar ve bazı karın ve kalp-damar ameliyatları gibi, bulantı ve kusmanın ciddi komplikasyonlara neden olabileceği ve ameliyatın başarı şansını azaltacağı durumlar (bu durumlarda proklorperazin tercih edilir). (ii) Yaşlı ve düşkün durumda olup da dehidratasyon ve elektrolit bozukluğu riski altında bulunan hastalar (kusma sonucu riskin artmasını engellemek için kullanılırlar). (iii) Labirint stimülasyonunun kaçınılmaz olduğu kulak ameliyatları.

Postoperatif kusmalara karşı en etkili olan ilaçlar, piperazin türevi fenotiazinler ve diğer nöroleptik ilaçlardır. Hafif veya orta şiddetteki olgularda antiserotonerjik ilaçlar ve prometazin ve hidroksizin gibi antihistaminikler kullanılabilir.

Taşıt tutması: Bu durumda yolculuğa başlamadan önce alınmak üzere profilaksi amacıyla antihistaminikler veya skopolamin kullanılır. Yolculuğun süresi uzarsa belirli aralarla ilaç kullanmaya devam edilir. Skopolamin flasterleri, yolculuğa başlamadan yapıştırılmak ve bitince çıkarılmak suretiyle kullanılabilirler ve kolaylık sağlarlar. Diğer antiemetiklerin taşıt tutmasına karşı koruyucu etkileri yoktur. Ancak profilaksiye rağmen kusma meydana gelmişse tedavi için klopromazin veya diğer bir nöroleptik antiemetik kullanılır.

Gebelik kusmaları: Genellikle gebeliğin ilk üç ayı boyunca ortaya çıkan ve bazen haftalarca devam eden emezis halidir. Kanda estrojenlerin ve özellikle gonadotropinlerin düzeyinin yükselmesine bağlıdır. Gebelerin ancak % 1 kadarında ilaç kullanmayı gerektirecek şiddette olur.

Bu durumda genellikle, meklizin, siklizin, sinarizin, difenhidramin ve dimenhidrinat gibi antihistaminik ilaçlar kullanılır. Meklizin etki süresinin daha uzun olması nedeniyle diğerlerine tercih edilir. Sayılan ilaçlara yanıt vermeyen inatçı gebelik kusmalarında, gebenin beslenmesinin tehlikeye girmesi sözkonusu ise piperazin türevi fenotiazinler uygulanabilir.

Vertigo: Vertigo bazen emezisle birlikte olan bir durumdur. Ancak emezisle birlikte olsun veya olmasın, flunarizin dahil antihistaminik tipi antiemetik ilaçların ve proklorperazin gibi fenotiazin türü nöroleptiklerin anti-vertigo etkisi vardır.

Vertigo'nun gerçek veya sübjektif olmasına göre bu ilaçların terapötik etkinliği değişir. Gerçek (objektif) vertigoya, hareket hallüsinasyonu (genellikle rotasyonal nitelikte) eşlik eder. Beyin veya iç kulaktaki lezyonlar sonucu oluşur; kronik epidozik veya devamlı şekildedir. Kronik epizodik vertigonun tipik bir örneği iç kulakta denge kanallarında aşırı derecede endolenf oluşmasına bağlı **Menière hastalığı**dır.

Sübjektif vertigo, iç kulakta kan akımının yetersiz duruma düşmesi nedeniyle ağır anemi, hipotansiyon ve bazı kalp-damar hastalıklarında ortaya çıkar. Baş dönmesi ve ayrıca, bayılmadan önce olduğu gibi, fenalık duygusu ile birlikte olur.

Antihistaminik ilaçlar, sinarizin (bak. 39. Konu) ve betahistin (bak. 86. Konu) gerçek vertigoya, Meniere hastalığına ve diğer labirent bozukluklarına karşı etkilidirler. Skopolamin de bu durumda etkilidir; fakat yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle uzun süreli profilakside tercih edilmez. Sübjektif vertigoda adıgeçen ilaçların etkinliği fazla değildir; altta yatan primer durum düzeltilir. Menière hastalığında sayılan ilaçlara ilave olarak betahistin ve diğer bazı vazodilatörler ve diüretik ilaçlar da uygulanır.

Vertigo olgularında kusma oluşmuşsa ve antihistaminiklere yanıt vermiyorsa, gerektiğinde fenotiazin türevi veya benzeri antidopaminerjik ilaçlar uygulanabilir.

Antineoplastik ilaçların yaptığı emezis: Bu indikasyonda kullanılışlarına s. 1639'da değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. EMETİK İLAÇLAR

1. İpeka müstahzarları:

- İpeka Şurup (T.F.): Türk Farmakopesi 1974'te yazılı, emetik etkinliği zayıf olan şuruptur. 100 ml/şişe.

II. ANTİEMETİK İLAÇLAR

a) Antidopaminerjik ilaçlar:

1. Klorpromazin müstahzarları:

- Largactil Tablet ve Ampul (Eczacıbaşı): 100 mg'lık tablet ve 25 mg/5 ml'lik ampul şekilleri vardır. 30 Tablet/kutu ve 10 Ampul/kutu.

2. Haloperidol müstahzarları:

- Norodol (A.Raif): 5,10 ve 20 mg'lık tablet, 1 ml'de 2 mg ilaç içeren oral solüsyon (damla) ve 5 mg/1 ml'lik ampul şekilleri vardır. 50 Tablet/kutu (5 mg'lık), 30 tablet/kutu (10 mg'lık) ve 20 tablet/kutu (20 mg'lık). 10 ml/şişe (damla) ve 5 ampul/kutu.

3. Trifluoperazin müstahzarları:

- Stilizan Draje (Dr. F. Frik): 1 mg'lık, 2 mg'lık ve 5 mg'lık drajeler. 30 Draje/kutu (1 mg'lık) ve 25 Draje/kutu (2 ve 5 mg'lık).
- Stilizan Ampul (Dr. F. Frik): 5 mg/1 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

4. Metoklopramid hidroklorür müstahzarları:

- Metpamid Tablet (Sifar): 10 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.
- Metpamid Posyon (Sifar): 5 ml'de 5 mg ilaç içereıı şurup. 125 ml/şişe.
- Metpamid Ampul (Sifar): 10 mg/2 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.
- Metoklamid (Şanlı): 10 mg'lık tablet. 20 Tablet/kutu.
- Primperan (Türfarma): 10 mg'lık tablet ve 10 mg/2 ml'lik ampul şekilleri vardır. 20 Tablet/kutu, 6 Ampul/kutu.

5. Domperidon müstahzarları:

- Motilium Tablet (Eczacıbaşı): 10 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.
- Motilium Süspansiyon (Eczacıbaşı): 5 ml'de 5 mg ilaç içeren oral süspansiyon 200 ml/şişe.

6. Sisaprid müstahzarları:

- Piyasadan çekilmiştir.

b) Serotonin 5-HT_3 antagonistleri:

1. Ondansetron müstahzarları:

- Zofran Tablet (GlaxoSmithKline): 4 mg'lık ve 8 mg'lık tabletler. 6 tablet/kutu (ikisi de).
- Zofran Ampul (GlaxoSmithKline): 4 mg /2 ml'lik ve 8 mg/4 ml'lik ampuller. 1 Ampul/kutu (ikisi de).
- Zofer Tablet 4 mg ve 8 mg ve Ampul 4 mg ve 8 mg (Adeka): Yukarıdakiler gibi.

2. Tropisetron müstahzarları:

- Novoban Kapsül (Novartis): 5 mg'lık kapsül. 5 Kapsül/kutu.
- Novoban Ampul (Novartis): 5 mg/ 5 ml'lik ampul. 1 Ampul/kutu.

3. Granisetron müstahzarları:

- Kytril Tablet (Roche): 1 mg'lık tablet. 10 Tablet/kutu.
- Kytril Ampul (Roche): 3 mg/ 3 ml'lik ampul. 5 Ampul/kutu.

c) Antihistaminikler:

1. Difenhidramin hidroklorür, dimenhidrinat, hidroksizin hidroklorür, buklizin dihidroklorür, meklizin hidroklorür ve sinarizin müstahzarları:

- Bak.: 86. Konunun sonu.

d) Diğer ilaçlar:

1. Skopolamin hidroklorür müstahzarları:

- Bak.: 72. Konunun sonu.

2. Trimetobenzamid müstahzarları:

- Emedur (Sanofi-Doğu): 200 mg'lık draje. 200 mg/2 ml'lik ampul. 200 mg'lık süpozituvar (18.3 mg lidokain içerir) ve 100 mg'lık süpozituvar (18.3 mg lidokain içerir) (pediatrik) şekilleri vardır. 20 Draje/kutu, 6 ampul/kutu, 5 süpozituvar/kutu (ikisi de).
- Anti-Vomit (Deva): 200 mg'lık draje ve 100 mg/2 ml'lik ampul şekilleri vardır. 20 Draje/kutu, 6 ampul/kutu.
- Ametik (Kurtsan): Ml'de 100 mg ilaç içeren oral solüsyon (damla). 15 ml/şişe.

Diğerleri:

- Vomitin Tablet 200 mg. Ampul 100 mg ve 200 mg (Akdeniz), Vomet Draje 200 mg, Ampul 200 mg, Süpozituvar 100 mg ve 200 mg (İ.E.).

99. Konu
SİNDİRİM SİSTEMİNİ ETKİLEYEN DİĞER İLAÇLAR

1. Dijestanlar • Pankreas Enzimleri • Safra Asidleri • Hidroklorik asid • Pepsin • Papain • 2. Koleretik İlaçlar • 3. Kolagog İlaçlar • 4. Safra Taşını Eritebilen İlaçlar • Ursodiol (ursodezoksikolik asid) • 5. Temasla Taş Eriten İlaçlar. Monooktanoin • Metil tert-butil Eter (MTBE) • 6. Diğerleri • Kolestiramin • Simetikon • Nane Yağı • Müstahzar Örnekleri •

Sindirim sistemini etkileyen diğer ilaçlar arasında dijestanlar, koleretik ve kolagog ilaçlar, safra taşını eritebilen ilaçlar ile en sonda bireysel olarak belirtilen bazı ilaçlar bulunur.

1. DİJESTANLAR

Mide mukozasındaki bezler tarafından salgılanan hidroklorik asid ve pepsin, pankreas tarafından salgılanan amilaz, lipaz ve tripsin enzimleri ile karaciğer tarafından safra içinde salgılanan safra asidleri sindirimle ilgili çeşitli olaylarda rol oynarlar.

Anılan maddelerin yetersiz miktarda salgılanmasına bağlı sindirim bozukluklarında bunlar dışarıdan ilaç olarak verilerek replasman tedavisi yapılır. Bu ilaçlar, dijestanlar (sindiriciler) diye adlandırılırlar. Sindirimdeki önemlerinin değişik olması nedeniyle ilaç olarak dışarıdan verildiklerinde yarar dereceleri farklıdır.

Pankreas Enzimleri

Kronik pankreatit, pankreas salgısının mekanik engeller nedeniyle ince barsağa akamaması, pankreasın ve çevresindeki dokuların tümörleri gibi durumlarda veya pankreatektomiden sonra barsak suyunda amilaz, tripsin ve lipazın azalması veya bulunmaması sindirimi önemli ölçüde bozar. Bu durumda **steatore, azotore** ve uzun sürdüğü takdirde **beslenme bozuklukları** (protein eksikliği ve yağda çözünen vitaminlerin eksikliği gibi) ortaya çıkabilir.

Domuz ve diğer kasaplık hayvanların pankreasından ekstraksiyon suretiyle elde edilen, amilaz, lipaz, ve tripsin etkinliği standardize edilmiş olan **pankreatin ve pankrelipaz** gibi preparatlar yukarıda sayılan durumlarda yararlı olurlar. Pankreas dış salgısının eksikliği söz konusu değilse, verilmelerine gerek yoktur. Ülkemizde fazla yemek yenildiğinde (iftar sofrasında olduğu gibi) alınması teşvik edilmek suretiyle suistimali yapılmaktadır. Normal bir kimsede, pankreasın doğal salgısı mutaddan fazla alınan yemekleri de belirli bir sınıra kadar sindirmeye yetecek derecededir. Ayrıca, bu ilaçların etkisine güvenip aşırı yeme anlamsız ve gereksiz bir tutumdur.

Pankreatin: Domuz veya sığır pankreasından elde edilen ve amilaz, tripsin ve lipaz içeren kuru toz halinde bir enzim konsantratıdır. İlaç olarak kullanılan, etkisi standardize edilmiş pankreatin özel deney koşullarında ağırlığının en az 25 katı kadar patates nişastasını suda çözünen karbonhidratlara ve gene 25 katı kazeini proteozlara dönüştürebilmelidir. Müstahzarların içideki enzimlerin etkinlikleri çeşitli ünitelendirme yöntemleri ile ölçülür. En sık kullanılan bir ünitelendirme yöntemi, FİP (Fedaration Internationale Pharmaceutique) tarafından tanımlanan yöntemdir. USP (United States Pharmacopaeia) ünitesi bundan farklıdır. 1 FIP Ü'lük proteaz aktivitesi yaklaşık 62.5 USP Ü'dür; 1 FIP Ü'lük lipaz aktivitesi 1 USP Ü ve 1 FIP Ü'lük amilaz aktivitesi 4.15 USP Ü'dür. BP (British Pharmacopaeia) üniteleri ve FIP üniteleri aşağı yukarı eşdeğerdir.

Ağız yolundan **barsak-kaplamalı tablet veya kapsül** şeklinde verilirler; böylece içindeki enzimlerin midede pepsin tarafından yıkılması ve asid tarafından inhibisyonu sonucu etkinliğinin azalması önlenir. Ancak bu şekildeki tabletlerin, iyi yapılmamışlarsa, etki yeri olan jejunumda zamanında ve yeterli miktarda dağılmaması olasılığı vardır. Birlikte 2 g sodyum bikarbonat verilmesi jejunumda dağılmayı ve etkinliği artırır.

Genellikle 200-300 mg pankreatin içeren tabletlerin veya kapsüllerin yemeklerden önce, yemek sırasında ve yemekten bir saat sonra olmak üzere her öğün üç kez verilmesi tavsiye edilir. Yemekler arasında bir şey yenildiğinde bir tablet alınmalıdır. Günlük dozu 4-18 g'dır. Eşit dozlar halinde 1-2 saat ara ile de alınabilir.

Doz, steatorenin ve diğer absorpsiyon bozukluklarının derecesine göre ayarlanır. Steatoreyi geçirmeye yetecek kadar verilmesi amaçlanır. Müstahzarların enzimatik etkinlikleri arasında büyük ölçüde fark bulunabilir.

Pankrelipaz (Cotazym): Esas olarak pankreatine benzer; ona göre üstünlüğü, lipaz etkinliğinin daha fazla olması ve steatorenin ve azotorenin tedavisinde daha fazla etkili olmasıdır. Kullanılışı pankreatininki gibidir. Sadece domuz pankreasından elde edilir.

Yan tesirleri: Yabancı protein içermeleri nedeniyle, pankreatin ve pankrelipaz alanlarda nadiren alerjik belirtiler gelişebilir.

Safra Asidleri

Safra asidleri **kolik asid, kenodezoksikolik asid ve dezoksikolik asid**'dir. İlk ikisi esas safra asidleridir; karaciğer hücrelerinde kolesteroldan sentez edilirler ve safra içinde duodenuma itrah edilirler. Üçüncü madde karaci-

ğerde değil, kalın barsakta barsak florasındaki bakteriler tarafından kolik asidin indirgenmesi sonucu oluşur. Safra asidleri ince ve kalın barsaklardan (özellikle ileumdan) reabsorbe edilirler ve enterohepatik siklusa girerler. Bu olayla barsaktan asidlerin geri alınması, sanal olarak günde 5-10 kez tekrar edilir.

Safrada ve barsak suyunda safra asidleri, taurin veya glisin ile konjüge edilmiş şekilde ve sodyum tuzu halinde bulunurlar.

Safra ve safra asidlerinin **başlıca fonksiyonları** şunlardır: (i) Safra içinde kolesterolün çökmesini önlemek. (ii) Yağların barsak suyunda emülsifikasyonunu sağlamak. (iii) Yağların ve yağda çözünen vitaminlerin barsaktan absorpsiyonunu sağlamak. Ayrıca bazı ilaçların da barsaktan absorpsiyonunu artırabilirler (bak. 3. Konu).

Safra asidlerinin üretiminin, salgılanmasının (bazı karaciğer ve safra yolları hastalıklarında olduğu gibi) veya enterohepatik siklusla geri alınmasının (ileum rezeksiyonu ve iltihabı halinde olduğu gibi) azaldığı durumlarda yağların sindirimi bozulur ve steatore oluşur. Safra içinde, safra asidi/kolesterol oranının azalması kolesterol taşlarının oluşmasına zemin hazırlar.

Sığır safra ekstresi: Sığır safrasının kurutulması suretiyle hazırlanan safra asidi preparatıdır. Safra salgılanmasının bozukluğu ve buna bağlı malabsorpsiyon hallerinde ağız yolundan kullanılabilir. Kapsül veya tablet şeklinde 300 mg dozunda, yemeklerden sonra verilir. Doğal safranın yerini tutma bakımından etkinliği yetersizdir. Fazla dozda verilirse diyareye neden olur. Kapsül ve tableti barsak-kaplamalı (barsakta-açılan kaplamalı)'dır.

Absorbe olup enterohepatik siklusa girebildiği durumlarda safranın salgılanma hızını da artırıp **koleretik etki** de yapabilir.

Sodyum dehidrokolat: Sudaki % 20'lik steril solüsyonu i.v. yoldan verilerek kol-dil kan dolaşımı zamanını ölçmek için kullanılabilir; yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle tercih edilmez. Solüsyonun antekubital ven içine 3-5 ml dozunda hızlı injeksiyonunda sonra kan içinde dil mukozasından geçerken acı tat duyulmasına neden olur. Bununla, injeksiyonun başlangıcı arasındaki süre dolaşım zamanını verir.

Ağız yolundan tablet veya kapsül şeklinde verilmek suretiyle koleretik olarak kullanılır. Bir kezlik dozu 250 mg'dır. Bu amaçla özel durumlarda i.v. olarak da uygulanabilir.

İnjeksiyonu bradikardi ve hipotansiyon yapar. Bronkospazm ve diğer anafilaktik belirtilere neden olabilir; astmalı hastalarda kriz ve status astmatikus oluşturabilir.

Hidroklorik asid

Hidroklorik asidin % 10'luk solüsyonunun, aklorhidri veya hipoklorhidri hallerinde bir çay kaşığı (5 ml) dozunda yemek sırasında ve yemekten sonra alınması tavsiye edilir. Bu doz bir bardak suya karıştırılarak alınır. Yemeklerde 5-10 ml dozunda verilen hidroklorik asidle mide suyunun pH'sinde belirgin bir düşme sağlanmaz. Yüksek dozda verilirse metabolik asidoz oluşturur. Hidroklorik asid ilaç olarak alındığında, ekstraselüler sıvıda bikarbonat iyonlarının yerini klorür iyonları almaya başlar. Böbrekler bikarbonat itrahını azaltarak ve H^+ itrahını artırarak durumu kompanse etmeye çalışırlar.

Dişlerin mine tabakasını bozduğu için bardaktan kamışla içilir ve arkasından sodyum bikarbonat solüsyonu ile gargara yapılır.

Glutamik asid hidroklorür: Midede bu maddenin bir molekülü bir molekül hidroklorik asid oluşturur. Bu nedenle glutamik asid hidroklorür verilmesi ekimolar miktarda hidroklorik asid verilmesi demektir. Yemeklerden önce 340 mg dozunda alınması tavsiye edilir. Hidroklorik asid gibi yararı olmayan bir maddedir.

Pepsin

Mide mukozasındaki bezler tarafından salgılanan bu proteolitik enzim asid ortamda besin içindeki proteinleri kısmen hidroliz ederek daha ufak moleküllü peptonlara dönüştürür. Proteinlerin sindiriminde rol oynayan esas enzim pankreas tarafından salgılanan tripsindir. Pepsinin sindirime katkısı ikincil önemdedir ve yokluğunda protein sindirimi pek bozulmaz.

Domuz ve diğer kasaplık hayvanların midesinden ekstraksiyon suretiyle elde edilir; etkisi standardize edilmiş kuru toz halinde bulunur. Pepsin, ağırlığının en az 2500 katı kadar pıhtılaşmış yumurta albumen'ini suda çözünür hale getirmelidir. Pepsinin, hipoklorhidri ve aklorhidri gibi asidle birlikte pepsin salgısının da azaldığı veya durduğu durumlarda kullanılması tavsiye edilmişse de yararı şüphelidir. Mide suyu pH'sinin 4-4.5'un üstünde olduğu durumlarda etkisizdir.

Papain: Carica papaya bitkisinin olgunlaşmamış meyvesinden elde edilen proteolitik enzim karışımıdır; suda kısmen çözünür. Etkinliği ve tadı pepsininkine benzer; fakat ondan farklı olarak alkali ortamda da etkinliğini korur. Optimum pH'si 5'tir. Etkinliği ünite ile ölçülür. Pepsin yerine kullanılabilir. Ayrıca eti yumuşatmak için kullanılan mutfak müstahzarlarına katılır.

2. KOLERETİK İLAÇLAR

Karaciğer hücrelerinden safranın itrah hızını artırarak safra hacmini (debisini) çoğaltan ilaçlardır. Bilirubin [illegible] bağlandıkları görülmüştür.

Deney hayvanlarında bazı ilaçların, **aşağıdaki mekanizmalarla** safranın salgılanma hızını artırdıkları saptanmıştır: i) Çeşitli doğal metabolitlerin karaciğer hücreleri tarafından aktif transport ile safra kanalikküllerine atılmasının hızlandırılması. ii) Karaciğer hücreleri içinde veya safra kanalikküllerinde safra asidlerinden misel oluşmasının kolaylaştırması ve bu misellere bağlanmış olarak doğal metabolitlerin eksositozla hücreden itrahının artırılması.

En etkin koleretik ilaç **dehidrokolik asid**'dir; kolik asidi dehidrojene etmek suretiyle sentez edilir. Bu ilaç ağız yolundan veya sodyum dehidrokolat tuzu şeklinde i.v. yoldan verilir. Safrayı dilüe eder, yani daha sulu safra itrahına neden olur; bu etkiye **hidrokoleretik etki** adı verilir.

Sığır safra ekstresi gibi doğal kaynaklı ilaçların ve **anetoltrition, diizopramin, fenipentol, azintamid, himekromon ve siklovalon** gibi sentetik ilaçların insanda koleretik etki yaptıkları ileri sürülmüş ise de, bunların belirli bir indikasyonda yararlarının bulunduğu objektif bir şekilde gösterilmemiştir. Bu ilaçlardan halen Türkiye'de müstahzarı üretilenler anetoltrition ve himekromondur.

Sığır safra ekstresi veya dehidrokolik asid verildiğinde, safra asidlerinin itrahında meydana gelen artma, dışardan verilen kadardır. Bu ilaçlar doğal olarak vücutta **safra asidlerinin üretimi**ni (kolepoiezis'i) ve itrah edilen miktarını artırmazlar; sadece safra hacmini ve akım hızını artırabilirler.

Oddi sfinkterinin tıkanıklığı, büyük safra taşları, kolesistit veya hepatit gibi durumlarda ve karaciğer yetmezliği olanlarda koleretik ilaç verilmemelidir.

Ağızdan alınan safra asidlerinin mide mukozası üzerinde toksik etkisi vardır; mide mukozası ile yüksek konsantrasyonda temasa geldiklerinde mukozayı zedelediklerı ve orada biriktikleri gösterilmiştir. Bu deneysel bulgulara dayanarak, safranın duodenumdan antiperistaltik hareketlerle mideye geçmesinin (safra refluksunun), mide ülseri oluşmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür. Dehidrokolik asid, absorpsiyon bozukluğuna yol açan bazı durumlarda olduğu gibi kalın barsağa yüksek konsantrasyonda ulaşırsa mukoza epitel hücrelerinin membranını zedeler, permeabilitesini artırır ve ishale neden olur.

Maymunda safra asidlerinden oluşan litokolik asid hepatotoksik bir maddedir (bak. s. 1575). Bu madde insanda az oluşur. Dehidrokolik asid verilen hastalarda serum transaminazlarının düzeyi yükselebilir.

Sekretin: Mide içeriğinin duodenuma boşalması sonucu ince barsak mukozasından salgılanan, pankreasın dış salgısını ve karaciğerden safra salgılanmasını artıran bir barsak hormonudur. Yirmiyedi amino asidli bir polipeptiddir. Koleretik etkisi için kullanılmaz. Pankreasın dış salgı fonksiyonunu incelemek için test ilacı olarak 1 klinik ünite/kg dozunda i.v. uygulanır. Pankreasın insülin salgılamasını da artırır.

Bitkisel maddeler: Enginar bitkisinden elde edilen **sinarin** ve boldo bitkisinden elde edilen **boldin**'in koleretik etki yaptıkları ileri sürülmüştür; etkinlikleri ve terapötik yararları şüphelidir.

3. KOLAGOG İLAÇLAR

Bazı ilaçlar (i.v. kolesistokinin, ağızdan alınan veya kateterle duodenum içine verilen magnezyum sülfat veya pepton gibi), direkt olarak veya refleks sonucu safra kesesini kasarak, onun içinde depo edilmiş olan safranın boşalmasına neden olurlar. Bunlara kolagog veya **kolesistokinetik ilaçlar** adı verilir. Aç karna çiğ yumurta sarısı içilmesi de refleks sonucu kolagog etki oluşturur. Kolesistokinin safra kesesinin düz kaslarında direkt olarak kasılma yapar.

Kolesistokinin: Besinlerin mideden duodenuma geçmesi, ince barsak çeperinden kolesistokinin adlı barsak hormonunun salıverilmesine neden olur. Bu hormon safra kesesini ve safra yollarını direkt olarak etkilemek suretiyle büzer ve Oddi sfinkterini gevşetir; böylece **safranın duodenuma boşalmasını sağlar.** İnce barsağın peristaltik hareketlerini artırır. Ayrıca pankreasın dış salgısını artırır; fakat midenin asid salgısını azaltır. Kolesistokinin'e **pankreozimin** adı da verilir.

Doğal kolesistokinin (CCK-33) 33 amino asidli polipeptiddir. İlaç olarak, 8 amino asidlik kısmından oluşan sentetik **kolesistokinin oktapeptid** (CCK-8) kullanılır. Bu, safra kesesi üzerindeki büzücü etkisi bakımından esas hormona göre 10 kez daha güçlüdür.

İlaç olarak etkinliği, köpeklerde safra kesesi basıncı üzerinde biyoeseyle standardize edilir ve Ivy köpek ünitesi şeklinde belirlenir.

Safra yollarının radyolojik incelemesinde 1 ünite/kg dozunda i.v. injekte edilir. Safra kesesi ve yollarını 15-30 dakika içinde boşaltır.

4. SAFRA TAŞINI ERİTEBİLEN İLAÇLAR

Kolelitiyazisin ilaçla tedavisinde kısıtlı bir yararları vardır. Bu hastalığın tedavisinde **cerrahi girişim (kolesistektomi ve tercihen laparoskopik kolosistektomi)** birinci planda yer alan tedavi şeklidir. İlaç-dışı diğer bir uygulama **ekstrakorporeal şok dalgalı litotripsi** ile taşların kese içinde mekanik olarak parçalanmasıdır. Radyoopak-olmayan ufak taşlı olgularda özellikle kadınlarda, şişman olmayan kimselerde ve serum kolesterol düzeyi yüksek olanlarda, aşağıda yazılı iki ilaçla uzun süreli tedavi yararlı olabilir. Özellikle cerrahi girişime razı olma-

yan hastalarda veya cerrahi girişimin riskinin yükseldiği yaşlı hastalarda diğer koşullar da uygunsa, uygulanmaları düşünülebilir. Ayrıca, litotripsiden sonra safra kesesinde kalan ufak taş kırıntılarının ortadan kaldırılması için kullanılabilirler.

Sadece kolesterol taşlarına karşı etkilidirler. Bu taşlar radyoopak değildirler. Ancak, radyoopak olmayan safra taşlarının hepsi, kolesterol taşı değildir. Bundan dolayı, bu ilaçlarla tedaviye başlamadan önce radyolojik incelemeye ilave olarak, duodenum kateteri ile alınan safra nümunesinin bileşiminin incelenmesi de gerekir.

Ursodiol (ursodezoksikolik asid)

Kolesterol taşlarının eritilmesi için, doğal bir safra asidi türevi olan ve ilk kez ayı (Urso) safrasından izole edilen ursodezoksikolik asid de kullanılır. Bu ilacın kenodezoksikolik aside üstünlüğü serum transaminazlarını pek yükseltmemesi ve diyare oluşturmamasıdır. Ursodezoksikolik asid aynı mekanizma ile kolesterol taşlarını eritir. Ağızdan günde 10-12 mg/kg veya 750 mg toplam miktarında, bölünmüş dozlar halinde uygulanır. Gece yatarken 600 mg'lık tek doz halinde alındığında da aynı derecede iyi sonuç elde edilmiştir. Hastada kolesterol taşı bulunması ve taşların çapının 5 mm'den aşağı olması koşuluyla **6-12 aylık ursodezoksikolik asid kürü**nden sonra taşların deneklerin yaklaşık 2/3'ünde eridiği bildirilmiştir. İtalya'da yapılan bir mültisentrik denemede taşların çapının 5 mm'nin altında olduğu olguların % 53-71'inde ursodezoksikolik asid tedavisi tam erime yapmıştır; taşların çapı 5 mm üzerinde olan olgularda ise bu oran yaklaşık % 25 olarak bulunmuştur. Bileşiminin yukarıda belirtilen koşullara uyması halinde çapı 20 mm'den küçük safra taşı olgularında kullanılabilir. Eğer ilk 12 ay içinde kısmi erime olmamışsa başarı olasılığı ileri derecede düşüktür. Ursodiol belirtilen indikasyondan başka, ekstrakorporeal şok dalgası **litotripsisi** yönteminden sonra safra yollarında atılmadan kalan safra taşı kırıntılarını eritmek için kullanılabilir. Ayrıca, hızlı kilo kaybı yapılan obez hastalarda bu esnada safra taşı oluşmasını önlemek için yararlı olabilir.

Taşlar eriyip ilaç kesildikten **bir süre sonra nüks olabilir.** Bu nedenle idame tedavisi uygulanması tavsiye edilir. Adı geçen safra asidleri ile yapılan tedavi, hastada safra taşı oluşumuna yol açan temel bozukluğu kaldırmaz, onu sadece suprese eder. Gerek tedavi sırasında ve gerekse taşlar eriyip ilaç kesildiğinde **düşük kolesterol diyeti** uygulanmalıdır. Her iki ilacın da gebelerde güvenilirliği belli değildir; onlarda kullanılmamalıdırlar. Kenodiol'a göre daha az da olsa ursodiol'dan da kalın barsak lumeninde bir hepatotoksin olan **litokolik asid** oluşur. Ursodiol'un belirgin bir hepatotoksisitesi yoksa da bunu kullananlarda serum transaminazları düzeyinin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir.

1980'lerin başında ursodezoksikolik asidin, safra taşı bulunan kronik karaciğer hastalığı olgularında, kolesterolu erittikten başka karaciğer fonksiyonunu yansıtan değerleri de düzelttiği tesadüfen bulunmuştur. Daha sonra yapılan incelemeler, **primer biliyer sirozda** ursodezoksikolik asidin bilirubin ve serum transminazlarının düzeyini düzelttiğini ve karaciğer transplantasyonu gereğini azalttığını göstermiştir. Adıgeçen hastalıkta karaciğerde safra kanaliküllerinde retansiyona uğrayan hidrofobik endojen safra asidleri karaciğer hücresi içine girerek orada zedelenme yaparlar ve enerji üretimini bozarlar. Ursodezoksikolik asid endojen safra asidlerinin safradaki miktarını azaltır ve onların yerini alır; hidrofilik olduğu için hepatositlere nisbeten zararsızdır. Bu ilaç **safra asidlerinin itrahını artırır ve retansiyonunu azaltır.** En sık görülen yan tesiri diyaredir.

Kenodiol (kenodezoksikolik asid): Doğal safra asidi olan bu madde, ilaç olarak uzun süre kullanıldığında, safra kesesi veya safra yollarında kolesterolun çökmesini önleyerek radyoopak-olmayan kolesterol taşlarının oluşmasını engeller veya oluşmuş olan taşları ufaltabilir ya da ortadan kaldırabilir. Kolesterol taşı kalsiyum tabakası ile kaplı ise veya taş safra pigmentlerinden oluşuyorsa etkisizdir.

Normal bir kimsede safrada, **safra asidi/kolesterol oranı** devamlı olarak yüksek kaldığından, safra içinde kolesterol çökmez ve kolesterol taşı oluşmaz. Dışardan safra asidi verilmesi bu oranı yükselterek kolesterol taşlarının tedavisinde veya önlenilmesinde yararlı olur. Kenodezoksikolik asid, en az yan tesirli doğal safra asidi olduğu için ilk zamanlar bu amaçla tercih edilmiştir; daha sonra daha az toksik olan ursodiol ilaç olarak çıkarılmıştır ve bu ilacın yerini almıştır.

Kenodezoksikolik asid; yukarıdaki fiziksel etkisine ilave olarak, aşağıdaki ikincil etkilere de sahiptir i) Kolesterolun sentezini ve salgılanmasını yavaşlatır. ii) Barsaktan kolesterol reabsorpsiyonunu azaltır.

5. TEMASLA TAŞI ERİTEN İLAÇLAR

Monooktanoin

Semisentetik yapılan bir monogliserid deterjandır. Bir mililitresi 120 mg kolesterolu hızlı bir şekilde eritir. Kolesistektomi girişiminden sonra olguların yaklaşık % 1-5'in koledok kanalında taş kalır; onları eritmek için kullanılır. Bunun için, ameliyat sırasında rutin olarak safra kanalına yerleştirilen T-borusu içinden perfüzyon şeklinde lokal uygulanır. Endoskopik veya perkutan uygulanan kateterle de verilebilir. Bir incelemede olguların % 26'sında radyo-opak olmayan taşları tamamiyle erittiği ve % 20 kadarında boyutlarını ufalttığı bulunmuştur. Safra kanalına monooktanoin perfüzyonu, nisbeten sık olarak karın ağrısı, bulantı-kusma ve diyareye neden olabilir.

Safra yolunda kalan taşlar mekanik ekstraksiyonla veya tekrar operasyon yapılarak da çıkartılabilirler.

Metil Tert-butil Eter (MTBE): Genel anestezik etkisi olan yanıcı bir alifatik eterdir. Perkütanöz transhepatik kateterle hergün birkaç saat safra kesesi içine infüze edilir; kalsifiye olmamış taşı temasla eritir ve sonra MTBE aspire edilerek safra kesesinden dışarı alınır. Halen deneme dönemindedir. Sistemik yan tesire neden olabilir. Seçilmiş olguların % 95'in taşları eritebilir; kesede rezidüel parçalar kalabilir.

6. DİĞERLERİ

Kolestiramin

Anyon değiştirici sentetik bir reçinedir. Ağız yolundan alınır; barsaklarda safra asidlerini bağlayarak onların reabsorpsiyonunu önler; böylece safra asidlerinin feçes içinde kaybını artırır.

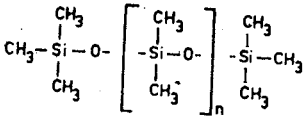
Siroz ve diğer bazı karaciğer hastalıklarında safra asidlerinin karaciğerden itrahının azalması, onların kanda birikmelerine yol açar. Buna bağlı olarak kaşıntı ve bradikardi gibi toksik belirtiler ortaya çıkar. Kolestiramin verilerek bu durum düzeltilir; terapötik etkisi 1-2 haftalık tedaviden sonra belirir. Yemeklerden önce ve gece yatarken olmak üzere günde 4 kez 4 g dozunda ağızdan verilir.

İleum rezeksiyonu yapılan hastalarda veya benzeri durumlarda kalın barsağa fazla miktarda ulaşan safra asidlerinin neden olduğu kronik diyarenin tedavisi için de yararlıdır (bak. 97. Konu). Hipolipidemik etkisine ve diğer farmakolojik özelliklerine 44. Konuda değinilmiştir.

Simetikon

Dimetilpolisiloksanlar adı verilen polimer organik silisyum bileşikleri ile silika jelinin karışımından ibaret olan bir sürfaktan ilaçtır. Mide-barsak kanalı içinde gazların köpük oluşturmasını önler. **Midede** toplanan köpüğün ortadan kalkmasını, hava habbelerinin birleşerek geniş bir hava hacmi oluşturmasını ve bu şekilde toplanan havanın geğirme suretiyle atılmasını kolaylaştırır; ayrıca gastroözofageal roflüyü (reflux) azaltır. Aynı etki **kalın barsaktaki gazlar** için de sözkonusudur ve onların yellenme ile atılmasını kolaylaştırır.

Mide ve kalın barsaklarda ameliyatlardan sonra oluşan **akut distansiyonun tedavisi** için çıkarılmıştır. Daha sonra peptik ülser preparatları ve diğer gastrointestinal preparatlara da ilave edilmiştir; bu kombine preparatların simetikonsuz olan benzerlerine göre bir üstünlüğünün olduğu sanılmamaktadır. Aerofaji, meteorizm ve flatulens gibi kronik durumlarda da kullanılır.



Simetikon

Bir kezlik mutad dozu 40-80 mg'dır; ağız yolundan alınır. Tek başına simetikon içeren veya sindirim enzimi ya da antasidlerle kombine müstahzarları vardır. Belirgin bir yan tesiri bildirilmemiştir.

Nane Yağı

Nane (Mentha piperita) bitkisinin yapraklarından elde edilen uçucu yağların karışımıdır. En az % 50'sini mentol oluşturur. Gastrointestinal düz kasları inhibe eder ve aşağı özofagus sfinkterini gevşetir. Kolonun radyoskopik incelenmesi sırasında kolonun içine uygulanmasının kolon spazmını düzelttiği görülmüştür. Nane yağı ve mentol; düz kası, voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek gevşetir (kalsiyum antagonisti etki). Kalp, barsak ve beyin dokusunda dihidropiridin bağlanma yerlerine (L tipi kalsiyum kanallarına) bağlandığı, trityumla işaretli nitrendipin ile yapılan bağlanma deneylerinde saptanmıştır. Barsakta açılan jelatin kapsül içinde verilen nane yağı **"irritabl kolon" sendromu**nun tedavisinde kullanılır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. DÜESTANLAR

1. Pankreatin müstahzarları:

- Festal-N Draje (Hoechst Marion Roussel): 6000 FİP Ü lipaz, 4500 FİP Ü amilaz ve 300 FİP Ü proteaz etkinliği gösteren pankreatin içeren draje. 20 ve 50 draje/kutu.
- Multanzim (Fako): 300 mg pankreatin ve 50 mg sığır safra disperti içeren draje. 30 Draje/kutu.
- Nutrizym (Santa Farma): 400 mg pankreatin, 50 mg bromelinler ve 30 mg sığır safra ekstresi içeren draje. 20 Draje/kutu.
- Pankreoflat Draje ve Granül (Dr. F. Frik): 170 mg pankreatin ve 80 mg semitikon içeren draje ve bir ölçekte ayrı miktar ilaç içeren granül. 20 Draje/kutu ve 45 g/kutu (granül).
- Pancreon Compositum Draje (Dr. F. Frik): 333 mg pankreatin ve 50 mg sığır safrası disperti içeren draje. 20 Draje/kutu.
- Pankrodigest (Deva): 333 mg pankreatin ve 2 mg kolik asid içeren draje. 30 Draje/kutu.
- Combizym (Santa Farma): 220 mg pankreatin ve 120 mg bitkisel kaynaklı proteaz, selülaz, hemiselülaz ve diastaz karışımı içeren draje. 30 Draje/kutu.

- Flaton Draje (Bilim): 175 mg pankreatin, 50 mg hemiselülaz, 25 mg sığır safrası ve 50 mg simetikon içeren draje. 30 Draje/kutu.

2. Pepsin + hidroklorik asid kombine müstahzarları:

- Pansan (Dr. F. Frik): 200 mg pepsin ve 225 mg glutamik asid hidroklorür içeren draje. 20 Draje/kutu.
- Pepsidol (Berk): 20 ml'de (bir çorba kaşığında) 200 mg pepsin ve 120 mg hidroklorik asid içeren şurup. 200 g/şişe (üretilmiyor).

3. Diğerleri:

- Flaviastase Granül (A. İbrahim): Bir ölçekte 220 Ü.İ.B. amilaz ve 1.4 Ü.İ.B. proteaz içeren granül. 45 g/kutu (pediatrik).

II. KOLERETİK İLAÇLAR

1. Safra asidleri müstahzarları:

- Sadece safra asidi içeren preparatlar artık pazarlanmamaktadır. Sığır safra ekstresi veya safra disperti ile birlikte pankreatin ve diğer enzimleri içeren kombine müstahzarları vardır; bunlar yukarıda gösterilmiştir.

2. Sodyum dehidrokolat müstahzarları:

- Decholin (Casella-Riedel, Almanya): 250 mg'lık tablet ve 1000 mg/5 ml'lik ampul şekilleri vardır. 50 Tablet/kutu ve 10 ampul/kutu.

3. Anetol trition müstahzarları:

- Sulfariem (Dr. F. Frik): 12.5 mg'lık draje. 40 Draje/kutu.

4. Himekromon müstahzarları:

- Cantabilin (İlsan): 400 mg'lık tablet. 30 Tablet/kutu.

III. SAFRA TAŞI ERİTİCİLER

1. Ursodiol müstahzarları:

- Ursofalk (A. Raif): 250 mg'lık kapsül. 100 Kapsül/kutu.

IV. DİĞERLERİ

1. Kolestiramin müstahzarları:

- Bak.: 44. Konunun sonu.

2. Simetikon müstahzarları:

- Metsil Tablet ve Fort Tablet (Bilim): Sırasıyla 40 mg ve 80 mg'lık tabletler. 50 Tablet/kutu (80 mg'lık olanın 20 tabletlik kutusu da var).
- Metsil Süspansiyon (Bilim): Bir ölçek (5 ml'de) 40 mg ilaç içeren süspansiyon. 50 ml şişe ve 100 ml/şişe.
- Metsil Damla (Bilim): Ml'de (20 damlada) 66.6 mg ilaç içeren oral solüsyon. 30 ml/şişe.
- Ceolat (Dr. F. Frik): 80 mg'lık çiğneme tableti. 20 Tablet/kutu.
- Meteospasmyl Kapsül (A. Raif): 300 mg simetikon ve 60 mg alverin sitrat (antispazmodik) içeren kapsül. 20 Kapsül/kutu.

KAYNAKLAR

Kitabın iki ciltten metin kısaltılmaksızın bir cilde indirgenebilmesi için kaynaklar bölümü elektronik ortama aktarılmıştır; <www.turyay.com.tr> veb sitesinden erişilebilir.