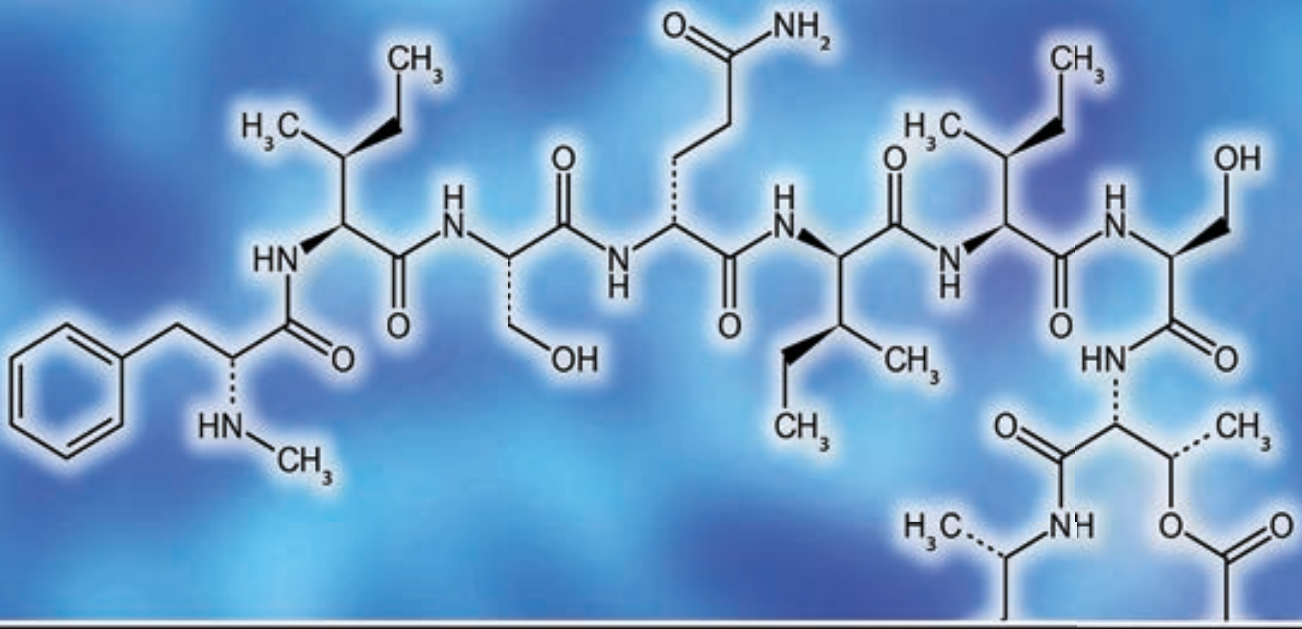




KATZUNG & TREVOR

Farmakoloji

SINAV & GÖZDEN GEÇİRME

BERTRAM G. KATZUNG
MARIEKE KRUIDERING-HALL
RUPA LALCHANDANI TUAN
TODD W. VANDERAH
ANTHONY J. TREVOR

Çeviri Editörü
ÇİĞDEM ÇENGELLİ ÜNEL

13. Baskı

Mc
Graw
Hill

LANGE[®]



GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ

LANGE tıp kitapları

Katzung & Trevor

Farmakoloji

Sınav & Gözden Geçirme

Onüçüncü Baskı

Bertram G. Katzung, MD, PhD

*Professor Emeritus of Pharmacology
Department of Cellular & Molecular Pharmacology
University of California, San Francisco*

Marieke Kruidering-Hall, PhD

*Professor & Academy Chair of Pharmacology
Education Department of Cellular & Molecular
Pharmacology University of California, San Francisco*

Rupa Lalchandani Tuan, PhD

*Assistant Professor of Pharmacology
Department of Cellular & Molecular
Pharmacology University of California,
San Francisco*

Todd W. Vanderah, PhD

*Professor and Chairman, Department of Pharmacology
University of Arizona College of Medicine, Tucson*

Anthony J. Trevor, PhD

*Professor Emeritus of Pharmacology and Toxicology
Department of Cellular & Molecular Pharmacology
University of California, San Francisco*

Çeviri Editörü

Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı*



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

**Mc
Graw
Hill**

Katzung & Trevor Farmakoloji: Sınav & Gözden Geçirme

Türkçe 1. Baskı

Türkçe Telif Hakları 2022

ISBN: 978-975-277-911-2

Orijinal Adı: Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, Thirteenth Edition

Yayınevi: McGraw-Hill

Yazarlar: Bertram G. Katzung, MD, PhD, Marieke Kruidering-Hall, PhD, Rupa Lalchandani Tuan, PhD, Todd W. Vanderah, PhD, Anthony J. Trevor, PhD

Çeviri Editörü: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

Orijinal ISBN: 978-0-260-11712-7

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b.'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.'ne aittir.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. A.Ş.

Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kahramankazan / Ankara

Telefon: 0312 802 00 53-54

Sertifika No: 49599

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

Önsöz

Bu kitap, öğrencilerin farmakolojiyi gözden geçirmelerine ve hem okul hem de kurul sınavlarına hazırlanmalarına yardımcı olmak amacıyla tasarlanmıştır. On üçüncü baskı, bu tür bir hazırlığı mümkün olduğunca aktif ve verimli bir hale getirmek için revize edilmiştir. Daha önceki baskılarda olduğu gibi, bu kitabın sıkı doğruluk standartları ve güncelliği *Basic & Clinical Pharmacology* ders kitabıyla olan birlikteliğine uygun olarak korunmuştur. Bu gözden geçirme kitabı, farmakolojiyi çoğu kurs ve ders kitabında olduğu gibi bölümlere ayırmaktadır. Ana giriş bölümleri (örneğin, otonom farmakoloji ve SSS farmakolojisi), ilgili olduğu fizyoloji ve biyokimya konularıyla bütünlük içindedir. Bölümleri temel alan yaklaşım, bu kitabın ders notları ya da daha büyük metinlerle birlikte kullanımını kolaylaştırır. Konuların daha verimli şekilde gözden geçirilmesini sağlayacak stratejiler de önerilmektedir (**Ek I**, çoğu öğrencinin yararlı bulacağı öğrenme ve test çözme stratejilerinin bir özetini içermektedir).

İlk olarak, her bölümde açıklayıcı şekiller ve tablolarla beraber, başlıca prensiplerin altında yatan ana kavramlar veya önemli ilaç grupları hakkında kısa bir tartışma yer almaktadır. Öğrencilere, her bölümün sonundaki çalışma sorularını yanıtlamadan önce metni baştan sona okumaları tavsiye edilmektedir. Bir kavramın zor veya kafa karıştırıcı olduğu tespit edilirse, öğrencinin *Basic & Clinical Pharmacology*, 15. baskı gibi bir ders kitabına başvurması önerilmektedir.

İkinci olarak, her ilaca yönelik bölüm, ilaç grubunu görsel olarak şematik biçimde organize eden bir **Genel Bakış** ile başlar. Öğrencilerin genel bakış şemasını hatırlayarak çalışmalarını öneririz.

Üçüncü olarak, **Faydalı Terimler** ve tanımlarının yer aldığı liste çoğu bölümün baş kısmına yakın yer almaktadır. Bu terimleri tanımlayabildiğinizden emin olmalısınız.

Dördüncü olarak, birçok bölüm, öğrencinin önceki materyali gözden geçirmesini ve ilgili konular arasındaki bağlantıları görmesini sağlayan **Beceri Kazandırma Sorusu** içerir. Öğrencilere, bölümün sonunda verilen cevapları kontrol etmeden önce Beceri Kazandırma sorularını kendi başlarına cevaplamayı denemelerini öneriyoruz.

Beşinci olarak, altmış iki bölümün her biri, on adet kadar örnek soru ve ardından açıklamalar içeren cevap bölümü içerir. En etkili öğrenme için, her bir **örnek soru** setini ger-

çek bir sınavmış gibi düşünmelisiniz. Her bir soruyu cevapladıktan sonra, cevaplar üzerinde çalışabilirsiniz. Cevapları analiz ederken, her bir seçimin neden doğru ya da yanlış olduğunu anladığınızdan emin olmalısınız.

Altıncı olarak, her bölüm, o bölümü bitirdikten sonra yapabilmeyeniz gereken hedef görevlerin bir **Kontrol Listesini** içerir.

Yedinci olarak, çoğu bölüm, en önemli ilaçları listeleyen ve etki mekanizmaları, etkileri, klinik kullanımları, farmakokinetikleri, ilaç etkileşimleri ve toksisiteleri ile ilgili temel bilgileri içeren bir **Özet Tablosu** ile sona ermektedir.

Sekizinci olarak, kapsamlı bir sınava hazırlanırken, eğer hala yapmadıysanız, **Ek I**'de yer alan stratejileri gözden geçirmelisiniz. Ardından **Ek II: Anahtar İlaçlar İçin Anahtar Kelimeler** bölümündeki ilaç listesini gözden geçirmelisiniz. Öğrencilere ayrıca bölümler üzerinde çalışırken bu eki kontrol etmeleri tavsiye edilir, böylece kısıtlı bir ilaç setini konu alan bir bölümün bağlamı dışında kalan ilaçları tanımlamaya başlayabilirler.

Dokuzuncu olarak, bölümlerin çoğunu veya tamamını çalıştıktan sonra ve Anahtar İlaçları iyice kavradıktan sonra, **Ek III** ve **IV**'te sunulan 100 soruluk geniş kapsamlı sınavlara girmelisiniz. Bu sınavların devamında, her bir doğru cevaba yönelik kısa bir açıklama ya da gerekçe, ve gerektiğinde daha fazla bilginin bulunabileceği bölümlerin numaralarını içeren bir cevap listesi yer almaktadır. Bir sınavın tamamını veya bir soru dizisini gerçek bir sınava girer gibi düşünmelisiniz: cevapları kontrol etmeden önce tüm soru seti için cevaplandırmaları tamamlayınız. Cevaplar üzerinde çalışırken, her bir cevabın neden doğru veya yanlış olduğunu anladığınızdan emin olunuz. Gerekirse, sorunun temelini oluşturan temel kavramları ve gerçekleri kapsayan metni gözden geçirmek için ilgili bölüm(ler)e dönebilirsiniz.

Bu kitabın ders notlarıyla birlikte kullanılmasını önermekteyiz. *Basic & Clinical Pharmacology*, 15. baskı (McGraw-Hill, 2020), bu kitap ile aynı konu dizinine sahiptir. Ancak bu gözden geçirme kitabı, herhangi bir standart tıbbi farmakoloji kitabını tamamlaması amacıyla tasarlanmıştır. *Farmakoloji: Sınav ve Gözden Geçirme* adlı bu kitabı tamamlayan ve anlayan bir öğrenci, performansını büyük ölçüde artıracak ve mükemmel bir farmakoloji bilgisine sahip olacaktır.

Bu gözden geçirme kitabı, *Basic & Clinical Pharmacology* ders kitabına paralel olarak geliştirildiği için diğer kitaba katkıda bulunanlar tarafından yazılan bölüm yorumlarını içermektedir. Bu kitaba katkıda bulunan arkadaşlarımıza, diğer fakültelerdeki meslektaşlarımıza ve - bize öğretme hakkında bildiklerimizin çoğunu öğreten - öğrencilerimize minnetlerimizi sunuyoruz.

Christie Naglieri ve Michael Weitz'in yer aldığı editör takımımıza bu kitaba yaptıkları çok değerli katkılarından ötürü teşekkür borçluyuz. Yazarlar ayrıca, bu baskının dü-

zeltilmesine olan üstün katkılarından dolayı Katharine Katzung'a teşekkür etmektedir.

Bertram G. Katzung, MD, PhD
Marieke Kruidering-Hall, PhD
Rupa Lalchandani Tuan, PhD
Todd W. Vanderah, PhD
Anthony J. Trevor, PhD

Çeviri Editörü Önsözü

Şu anda elinizde tuttuğunuz kitap, Bertram G. Katzung, Marieke Kruidering-Hall, Rupa Lalchandani Tuan, Todd W. Vanderah ve Anthony J. Trevor tarafından yazılan *Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review* 13. baskısının Türkçe çevirisidir. Bu kitap hekimlerin ve öğrencilerin farmakolojiyi gözden geçirmelerine ve her seviyeden sınava hazırlanmalarına yardımcı olmak amacıyla düzenlenmiştir. Kitabın Türkçeye kazandırılmasında, bölümleri temel alan yaklaşımı ve konuyla ilgili bilgileri okuyuculara kısa ve şematik şekilde aktarması ile öğrenimi kolaylaştırması etkili olmuştur. Bu çeviri kitabının ülkemizde Tıp, Diş Hekimliği ve Sağlık Bilimleri Fakültelerindeki her seviyeden öğrencinin farmakoloji öğrenimi için oldukça yararlı bir kaynak olacağı düşüncesindeyiz.

Kitap 62 ana konu içeren bölüm ve 4 ek bölümden oluşmaktadır. Her bir bölüm konuların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayan açıklayıcı şekil ve tablolar eşliğinde, özet bilgiler ve bilinmesi gereken tanımların yer aldığı, ayrıca beceri kazandırma sorularının, örnek soru setlerinin ve cevapların yer aldığı kısımlardan oluşur.

Kitapta yer alan bölümlerin çevirisinde benimle beraber yoğun mesaipleri arasında bölüm çevirilerine katkı sunan Dr. Ezgi Eroğlu, Dr. Nuşin Harmancı, Dr. Başak Ayaz, Doç. Dr. Fatma Nihan Cankara, Dr. Şule Aydın, Dr. Cansu Kılıç

Tatlıcı, Dr. Elif Erdoğan Erden, Dr. Zeynep Gül Yazıcı ve Dr. Mevra Al'a büyük bir özveri ve titizlikle görev aldıkları için teşekkür ederim. Böylesine önemli bir kitabın çeviri yoluyla Türk Tıbbına kazandırılmasının onurunu ve mutluluğunu yaşıyoruz.

Kitabı dilimize kazandırırken, istemeden yapılan hatalarımızın affedileceğini ümit ediyoruz. Kitabın ileri basımlarında kitabı daha rafine hale getirmek açısından okuyucu geri bildirimlerinin bizim için ne kadar önemli olduğunu belirtmek isteriz. Görüş ve önerileriniz için şimdiden teşekkür ederiz.

Dr. Çiğdem ÇENGELLİ ÜNEL

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Dr. Mevra Al

KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Başak Dönertaş Ayaz

Florida Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Departmanı,
Sinirbilim Bölümü

Dr. Şule Aydın

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Fatma Nihan Cankara

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Elif Erdoğan Erden

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Ezgi Eroğlu

Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Nuşin Harmancı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Cansu Kılıç Tatlıcı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Zeynep Gül Yazıcı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

İçindekiler

Önsöz iii
Çeviri Editörü Önsözü v
Çeviriye Katkıda Bulunanlar vii

KISIM I

TEMEL PRENSİPLER 1

1. Giriş 1
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
2. Farmakodinami 16
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
3. Farmakokinetik 26
Çeviri: Dr. Elif Erdoğan Erden
4. İlaç Metabolizması 35
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
5. Farmakogenomik 41
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

KISIM II

OTONOM SİNİR SİSTEMİ İLAÇLARI 47

6. Otonom Sinir Sistemi Farmakolojisine Giriş 47
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
7. Kolinoseptör Aktivatör & Kolinesteraz İnhibitör İlaçlar 60
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
8. Kolinoseptör Blokörleri & Kolinesteraz Rejeneratörleri 69
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
9. Sempatomimetikler 76
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
10. Adrenoseptör Blokörleri 85
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

KISIM III

KARDİYOVASKÜLER İLAÇLAR 93

11. Hipertansiyonda Kullanılan İlaçlar 93
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

12. Angina Pektoris Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 103

Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

13. Kalp Yetmezliğinde Kullanılan İlaçlar 112

Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

14. Antiaritmik İlaçlar 121

Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

15. Diüretikler ve Böbrekleri Etkileyen Diğer İlaçlar 132

Çeviri: Dr. Ezgi Eroğlu

KISIM IV

DÜZ KASLAR ÜZERİNDE ÖNEMLİ ETKİLERİ BULUNAN İLAÇLAR 145

16. Histamin, Serotonin, Obezitede kullanılan ilaçlar, Ergot Alkaloidleri & Migrende kullanılan diğer ilaçlar 145

Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

17. Vazoaktif Peptidler 155

Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

18. Prostaglandinler & Diğer Eikozanoidler 162

Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

19. Nitrik Oksit, Dönerleri & İnhibitörleri 169

Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

20. Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Kullanılan İlaçlar 173

Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

KISIM V

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLİ OLAN İLAÇLAR 183

21. SSS Farmakolojisine Giriş 183

Çeviri: Dr. Şule Aydın

22. Sedatif-Hipnotik İlaçlar 190

Çeviri: Dr. Şule Aydın

- 23. Alkoller 198**
Çeviri: Dr. Şule Aydın
- 24. Antiepileptik İlaçlar 205**
Çeviri: Dr. Zeynep Gül Yazıcı
- 25. Genel Anestezikler 214**
Çeviri: Dr. Zeynep Gül Yazıcı
- 26. Lokal Anestezikler 222**
Çeviri: Dr. Zeynep Gül Yazıcı
- 27. İskelet Kası Gevşeticileri 227**
Çeviri: Dr. Cansu Kılıç Tatlıcı
- 28. Parkinsonizm ve Diğer Hareket Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar 235**
Çeviri: Dr. Cansu Kılıç Tatlıcı
- 29. Antipsikotik ve Bipolar Bozuklukta Kullanılan İlaçlar 243**
Çeviri: Dr. Cansu Kılıç Tatlıcı
- 30. Antidepresanlar 252**
Çeviri: Dr. Elif Erdoğan Erden
- 31. Opioid Analjezikler & Antagonistler 260**
Çeviri: Dr. Elif Erdoğan Erden
- 32. Kötüye Kullanılan İlaçlar 269**
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

KISIM VI

KAN, İNFLAMASYON & GUT ÜZERİNE ÖNEMLİ ETKİLERE SAHİP İLAÇLAR 277

- 33. Sitopenide Kullanılan İlaçlar; Hematopoietik Büyüme Faktörleri 277**
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
- 34. Koagülasyon Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar 286**
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
- 35. Dislipidemide Kullanılan İlaçlar 298**
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
- 36. NSAİİ'ler, Asetaminofen, & Romatoid Artrit & Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 307**
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

KISIM VII

ENDOKRİN İLAÇLAR 319

- 37. Hipotalamus & Hipofiz Hormonlar 319**
Çeviri: Dr. Mevra Al
- 38. Tiroid & Antitiroid İlaçlar 328**
Çeviri: Dr. Mevra Al
- 39. Adrenokortikosteroidler & Adrenokortikal Antagonistler 334**
Çeviri: Dr. Mevra Al
- 40. Gonadal Hormonlar & İnhibitörleri 341**
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
- 41. Pankreatik Hormonlar, Antidiyabetik Ajanlar & Glukagon 352**
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
- 42. Kemik Mineral Homeostazını Etkileyen İlaçlar 362**
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel

KISIM VIII

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR 371

- 43. Beta-Laktam Antibiyotikler & Diğer Hücre Duvarı Sentez İnhibitörleri 371**
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
- 44. Kloramfenikol, Tetrasiklinler, Makrolidler, Klindamisin, Streptograminler, & Linezolid 381**
Çeviri: Dr. Çiğdem Çengelli Ünel
- 45. Aminoglikozidler & Spektinomisin 389**
Çeviri: Dr. Fatma Nihan Cankara
- 46. Sülfonamidler, Trimetoprim, & Florokinolonlar 394**
Çeviri: Dr. Fatma Nihan Cankara
- 47. Antimikobakteriyel İlaçlar 401**
Çeviri: Dr. Fatma Nihan Cankara
- 48. Antifungal İlaçlar 408**
Çeviri: Dr. Fatma Nihan Cankara
- 49. Antiviral İlaçlar 415**
Çeviri: Dr. Fatma Nihan Cankara

50. Çeşitli Antimikrobiyal Ajanlar & Dezenfektanlar, Antiseptikler ve Sterilanlar 428

Çeviri: Dr. Fatma Nihan Cankara

51. Antimikrobiyal İlaçların Klinik Kullanımı 434

Çeviri: Dr. Fatma Nihan Cankara

52. Antiprotozoal İlaçlar 440

Çeviri: Dr. Fatma Nihan Cankara

53. Antihelmintik İlaçlar 449

Çeviri: Dr. Fatma Nihan Cankara

54. Kanser Kemoterapisi 455

Çeviri: Dr. Fatma Nihan Cankara

55. İmmünofarmakoloji 467

Çeviri: Dr. Fatma Nihan Cankara

KISIM IX

TOKSİKOLOJİ 481

56. Çevresel & Mesleki Toksikoloji 481

Çeviri: Dr. Başak Dönertaş Ayaz

57. Ağır Metaller & Şelatörler 487

Çeviri: Dr. Başak Dönertaş Ayaz

58. Zehirlenmiş Hastaya Yaklaşım 493

Çeviri: Dr. Başak Dönertaş Ayaz

KISIM X

ÖZEL KONULAR 501

59. Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar 501

Çeviri: Dr. Nuşin Harmancı

60. Kanabinoid İlaçlar 511

Çeviri: Dr. Nuşin Harmancı

61. Gıda Destekleri & Bitkisel İlaçlar 514

Çeviri: Dr. Nuşin Harmancı

62. Önemli İlaç Etkileşimleri ve Mekanizmaları 519

Çeviri: Dr. Ezgi Eroğlu

Ek I. Test Performansınızı Geliştirmek İçin Stratejiler 525

Çeviri: Dr. Ezgi Eroğlu

Ek II. Anahtar İlaçlar İçin Anahtar Sözcükler 528

Çeviri: Dr. Ezgi Eroğlu

Ek III. Sınav 1 542

Çeviri: Dr. Nuşin Harmancı

Ek IV. Sınav 2 558

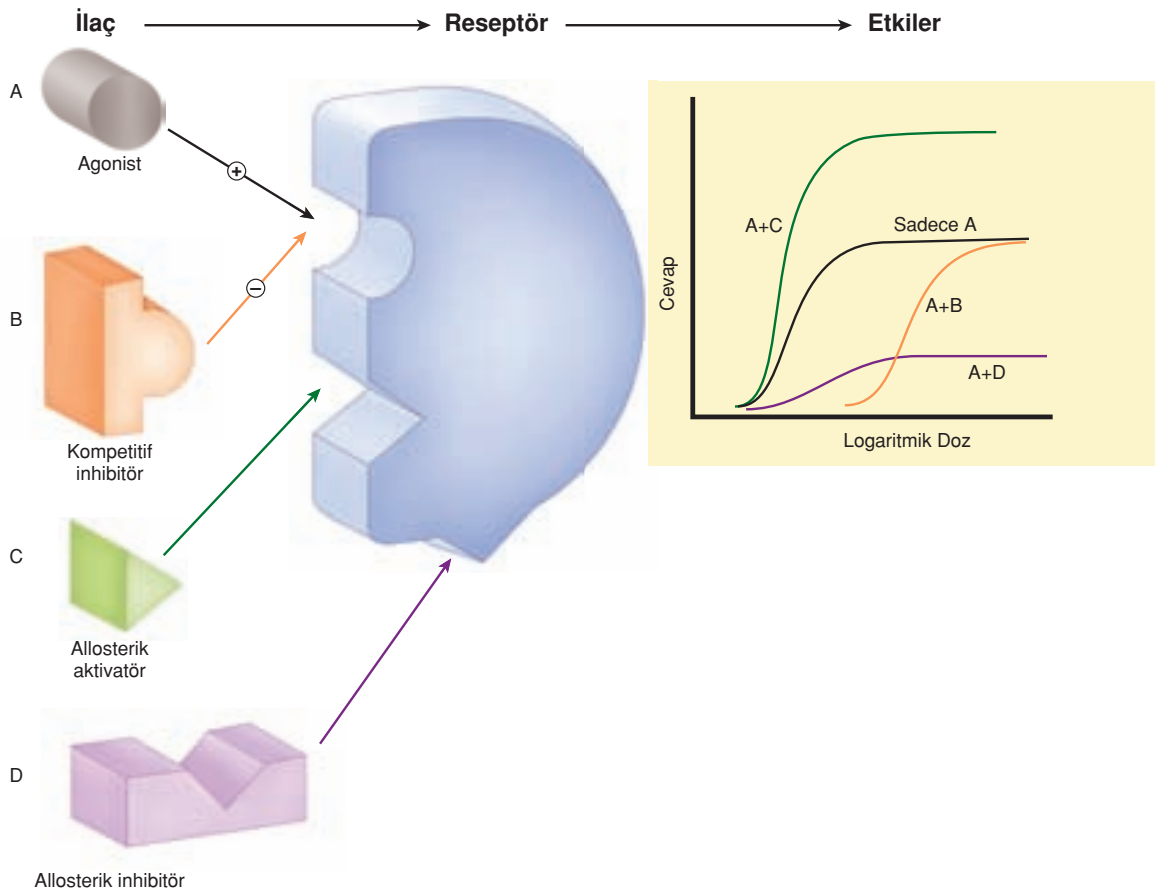
Çeviri: Dr. Nuşin Harmancı

İndeks 573

Çeviri: Dr. Ezgi Eroğlu

Faydalı Terimler (devamı)

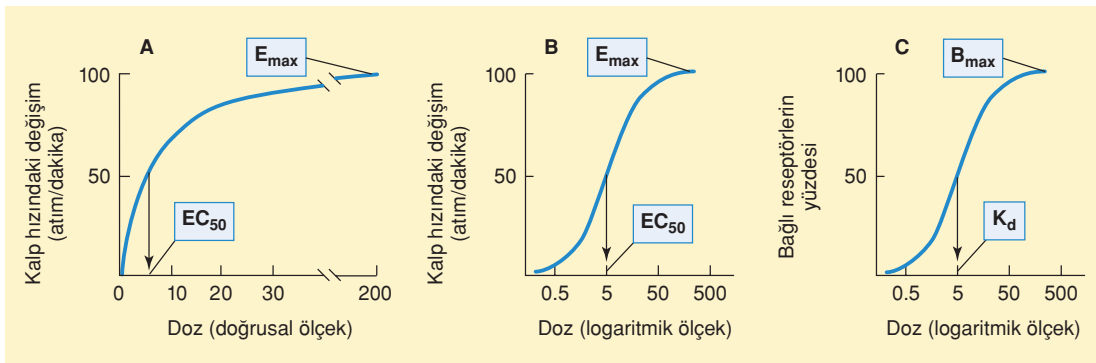
Plasebo	Aktif olmayan, araştırılan formülasyona olabildiğince benzer olması için uydurulmuş fakat terapötik etkisi olmayan "sahte" ilaçtır.
Tek-kör çalışma	Araştırmacıların deneklerden hangilerinin aktif bileşeni hangilerinin plasebo aldığını bildiği – ama deneklerin bilmediği- klinik araştırmadır.
Çift-kör çalışma	Ne araştırmacıların ne de deneklerin hangi deneklerin plasebo aldığını bilmediği klinik araştırma; kod üçüncü şahıslar tarafından bilinir.
YİM	Yeni ilaç muafiyeti; Araştırma Yeni İlaç Muafiyeti; insanlarda yeni ilaç denemeleri yapmak için FDA onayı başvurusu; hayvan verisi gereklidir
YİB	Yeni ilaç başvurusu; Sıradan klinik kullanım için yeni bir ilaç satışa çıkarmak için FDA onayı istemektedir; Klinik araştırmalardan ve prelinik (hayvan) çalışmalardan elde edilen veriler gereklidir
Klinik araştırmaların 1.,2.,3. fazları	FDA'ya bir YİB göndermeden önce genellikle yürütülen bir klinik araştırmanın üç bölümü; iki veya daha fazla aşamayı birleştiren uyarlanabilir çalışmalar, daha hızlı işlemeye izin verir
Pozitif kontrol	Yeni bir ilacın mevcut diğer ilaçlara göre üstünlüğünü veya düşüklüğünü değerlendirmek için plaseboya ek olarak kullanılan bilinen standart bir tedavi
Orphan (yetim) ilaç	Beklenen hasta sayısının az olduğu hastalıklara yönelik geliştirilen ilaçlardır. Bazı ülkeler nadir görülen hastalıklar için ilaç üreten şirketlere belirli ticari avantajlar sağlar.



ŞEKİL 1-1 Reseptör ilaç etkileşiminin potansiyel mekanizmaları. Bu etkileşimlerden ortaya çıkan potansiyel etkiler sağ taraftaki doz-yanıt eğrisinde gösterilmektedir. Geleneksel agonist (A ilacı)-reseptöre bağlanması doz-yanıt eğrisinde gösterilmiştir "Sadece A". "B" farmakolojik antagonist ilaç olup reseptör bağlanma bölgesi için agonistle yarışır. Doz-yanıt eğrisinde A'nın artan dozuyla B'nin sabit konsantrasyonu arasındaki etkileşim "A + B" eğrisi olarak gösterilmektedir. C ve D ilaçları reseptör molekülünde farklı bölgelerine bağlanır; bunlar allosterik aktivatör ya da inhibitörlerdir. Allosterik inhibitörlerin reseptöre bağlanma bölgesi için agonistle yarışmadığına dikkat ediniz. Bu ilaçlar reseptöre ya geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz bağlanabilir. (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

Faydalı Terimler

Reseptör	Biyolojik sistemin fonksiyonunda bir değişikliğe neden olacak ilacın bağlandığı molekül
İnert bağlanma molekülü veya yeri	Bir ilacın herhangi bir fonksiyonda değişikliğe neden olmadan bağlanabildiği molekül
Reseptör bölgesi	Reseptör molekülünde ilacın bağlandığı spesifik bölge
Yedek reseptör	İlaç konsantrasyonu maksimum etki oluşturmaya yeterli olduğunda ilacı bağlamayan reseptör; $K_d > EC_{50}$ durumunda vardır
Efektör	Reseptör bir agonist tarafından aktive edildikten sonra biyolojik etkiyi gerçekleştiren sistemin bir bileşeni; genellikle bir kanal, taşıyıcı ya da enzim molekülü, reseptör molekülünün bir parçası olabilir
Agonist	Bağlandığında bir reseptörü aktive eden ilaç
Tarafli agonist	Grubundaki diğer ilaçlarla aynı reseptörü aktive eden ancak aynı zamanda gruptaki diğer agonistlerde görülmeyen ilave aşağı yönde etkilere neden olan bir agonist
Farmakolojik antagonist	Reseptörünü aktive etmeden bağlanan ve böylece bir agonist tarafından aktivasyonu önleyen ilaç
Kompetitif antagonist	Agonist konsantrasyonu artırılarak üstesinden gelinen farmakolojik antagonist
Geri dönüşümsüz antagonist	Agonist konsantrasyonu artırılarak üstesinden gelinemeyen farmakolojik antagonist
Fizyolojik antagonist	Farklı bir reseptöre bağlanarak ve zıt etkilere neden olarak bir başkasının etkilerine karşı koyan ilaç
Kimyasal antagonist	Agonist ilaca bağlanarak (reseptöre değil) bir başkasının etkilerine karşı koyan ilaç
Allosterik agonist, antagonist	Bir reseptör molekülüne normal bir agonistin bağlanmasını etkilemeden bağlanan ancak normal agoniste olan cevabı değiştiren bir ilaç
Parsiyel agonist	Reseptörüne bağlanan ama tam dozda tam bir agonistten daha az etki oluşturan bir ilaç
Konstitüf (yapısal) aktivite	Agonist ligand <i>yokluğunda</i> reseptör-efektör sistemin aktivitesi
İnvers agonist	Aktif olmayan reseptör molekülüne bağlanan ve yapısal aktiviteyi azaltan bir ilaç (metne bakınız)
Kademeli doz-yanıt eğrisi	Artan ilaç konsantrasyonu ya da ilaca artan cevabın grafiği
Kuantal doz-yanıt eğrisi	Progresif artan dozlarda spesifik cevap gösteren popülasyonun artan fraksiyon grafiği
EC_{50}, ED_{50}, TD_{50} vs	Kademeli doz-yanıt eğrisinde, maksimum etkinin (E) ya da toksisitenin (T) %50'sine neden olan konsantrasyon ya da doz. Kuantal doz-yanıt eğrisinde, çalışmadaki popülasyonun %50'sinde belirli bir yanıtı neden olan konsantrasyon veya doz.
K_d	Sistemdeki reseptörlerin %50'sine bağlanan ilaç konsantrasyonu
Efikasite, maksimum efikasite	Dozdan bağımsız olarak belirli bir ilaç tarafından elde edilebilen en büyük etki, E_{max}
Potens	Belirli bir etkiyi ortaya çıkarmak için gereken ilacın miktarı ya da konsantrasyonu, genellikle EC_{50} ya da ED_{50}



ŞEKİL 2-1 Dereceli doz-yanıt ve doz-bağlama grafikleri. (İzole doku preparatlarında, konsantrasyon genellikle doz ölçüsü olarak kullanılır.) **A.** İlaç dozu veya konsantrasyonu (apsis) ile ilaç etkisi (ordinat) arasındaki ilişki. Doz eksenini doğrusal olduğunda, genellikle bir hiperbolik eğri elde edilir. **B.** Aynı veriler, logaritmik doz ekseninde. Etkinin yarı maksimum olduğu doz veya konsantrasyon EC_{50} ile gösterilirken maksimum etki E_{max} 'tir. **C.** İlaça bağlanan reseptörlerin yüzdesi, ilaç konsantrasyonuna karşı çizilirse, benzer bir eğri elde edilir ve reseptörlerin %50'sinin bağlandığı konsantrasyon K_d ile gösterilir ve maksimum bağlanan reseptör sayısı B_{max} olarak adlandırılır.

ETKİLİ İLAÇ KONSANTRASYONU

Etkili ilaç konsantrasyonu, *reseptör* alanındaki ilaç konsantrasyonudur. Hastalarda ilaç konsantrasyonu kanda daha kolay ölçülür. Topikal uygulananlar dışındaki ajanların, reseptör alanındaki konsantrasyonu denge halinde plazma veya tam kandaki konsantrasyonlarıyla orantılıdır. Plazma konsantrasyonu ilacın plazmaya girme (absorbsiyon ile), diğer doğulara dağılım hızı ve eliminasyon hızının bir işlevidir. Eğer giriş hızı biliniyorsa, geriye kalan süreçler 2 parametreye ile tanımlanmıştır: **sanal dağılım hacmi (V_d)** ve **klirens (KL)**. Bu parametreler her bir ilaç için her bir hastaya özgüdür ancak büyük popülasyonlarda ortalama değerler ilaç konsantrasyonlarını tahmin etmek için kullanılır.

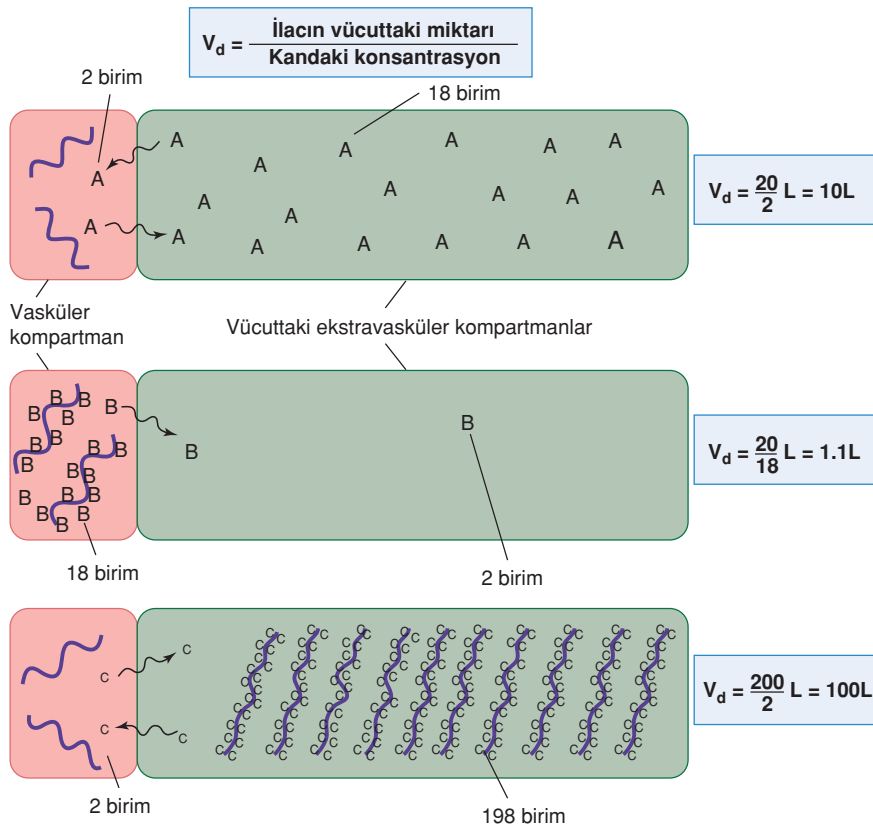
DAĞILIM HACMİ

Dağılım hacmi, vücuttaki ilaç miktarı ve plazma konsantrasyonu ilişkisini aşağıdaki denklem ile gösterir:

$$V_d = \frac{\text{Vücuttaki ilaç miktarı}}{\text{Plazma ilaç konsantrasyonu}} \quad (1)$$

(Birimler=Hacim)

V_d için hesaplanan değer doğrudan fiziksel eşdeğeri yoktur; bu nedenle sanal V_d olarak adlandırılır. Çünkü ilacın dağılabileceği kompartmanların genişliği vücut büyüklüğüne göre değişkenlik gösterebilir. V_d bazen vücut ağırlığının kilogramı başına V_d olarak ifade edilir (V_d/kg).



ŞEKİL 3-1 İlaç bağlanmasının dağılım hacmine etkisi. A ilacı diyagramdaki varsayımsal organizmanın 2 kompartmanı arasında serbest şekilde difüzyon yapar ve vasküler (hacim: 1L) veya ekstravasküler kompartmanlarda (hacim: 5L) makromoleküllere (*kalin dalgalı çizgiler*) bağlanmaz. Vücuttaki ilacın 20 birimiyle, kararlı durum dağılımı 2 birim/L kan konsantrasyonu oluşur. Diğer taraftan B ilacı kandaki proteinlere bolca bağlanır. Denge halinde toplamın sadece 2 birimi ekstravasküler hacimde yer alır, geriye kalan 18 birim kandadır. Her iki durumda da vücuttaki toplam ilaç miktarı aynıdır (20 birim) ama sanal dağılım hacimleri oldukça farklıdır. C ilacı periferik dokulardaki molekülere bolca bağlanır, bu nedenle ölçülebilir plazma konsantrasyonlarına erişebilmek için daha büyük toplam doz (200 birim) gereklidir. Denge halinde, 198 birim periferik dokularda bulunurken sadece 2 birim plazmada bulunur, bu yüzden hesaplanan dağılım hacmi fiziksel dağılım hacminden daha büyüktür.

TABLO 4-1 İlaç Metabolizmasında Faz I reaksiyonu örnekleri.

Reaksiyon Tipi	Tipik İlaç Örnekleri
Oksidasyonlar, P450 bağımlı	
Hidroksilasyon	Amfetaminler, barbitüratlar, ibuprofen, fenitoin, propranolol, varfarin
N-dealkilasyon	Kafein, morfin, teofilin
O-dealkilasyon	Kodein
N-oksidasyon	Asetaminofen, nikotin
S-oksidasyon	Klorpromazin, simetidin, tioridazin
Deaminasyon	Amfetamin, diazepam
Oksidasyon, P450 bağımsız	
Amin oksidasyon	Epinefrin
Dehidrojenasyon	Kloral hidrat, etanol
Redüksiyon	Kloramfenikol, klonazepam, dantrolen, naloksan
Hidroliz	
Esterler	Aspirin, klofibrat, prokain, süksinilkolin
Amitler	İndometazin, lidokain, prokainamit

METABOLİK REAKSİYONLARIN TİPLERİ

A. Faz I Reaksiyonları

Faz I reaksiyonları içinde oksidasyon (özellikle **sitokrom P450** enzim grubu tarafından, aynı zamanda **karışık-fonksiyonlu oksidazlar** olarak da adlandırılır), indirgeme, deaminasyon ve hidroliz yer alır. Faz I reaksiyonlarına ilaç örnekleri Tablo 4-1'de listelenmiştir. Faz I enzimleri, karaciğerde düz endoplazmik retikulumda yüksek konsantrasyonda ve diğer bazı dokularda ise daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Substratları için selektif değildir, bu nedenle nispeten az sayıda P450 izoformu binlerce ilaç metabolize edebilir. Faz I sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların yaklaşık %75'i sadece 2 enzim ile metabolize edilir: CYP3A4/5 ve CYP2D6. CYP3A4 ve CYP3A5 tek başlarına ilaçların yaklaşık %50'sinin metabolizmasından sorumludur. Bununla birlikte bazen selektivite görülebilir ve özellikle optik enantiyomerler, genellikle farklı hızlarda metabolize edilir.

B. Faz II Reaksiyonları

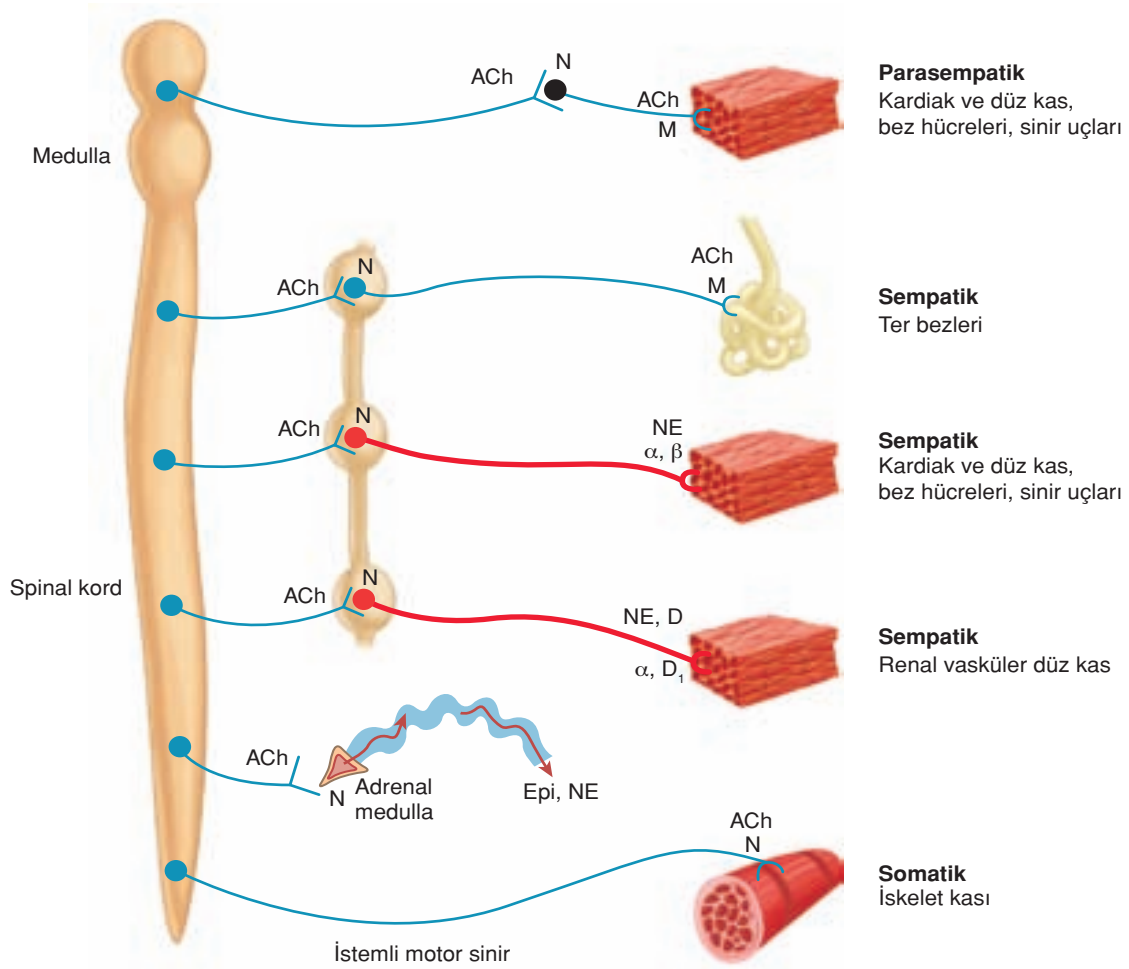
Faz II reaksiyonları, ilaç molekülü üzerindeki $-OH$, $-NH_2$, ve $-SH$ fonksiyonlarına altgrupların eklendiği (konjugasyon) sentetik reaksiyonlardır. Eklenecek altgruplar içerisinde glukoronat, asetat, glutatyon, glisin, sülfat ve metil grupları bulunur. Bu grupların çoğu göreceli olarak polardır ve eklendikleri ürünlerin lipid çözünürlüğünü orijinal ilaç molekülünden daha düşük hale getirirler. Faz II reaksiyonların örnekleri Tablo 4-2'de gösterilmektedir. Faz I enzimleri gibi Faz II enzimleri de çok selektif değildir. Her iki yolla metabolize edilen ilaçlar, Faz I'den önce ya da sonra Faz II metabolizmasına uğrayabilir.

İLAÇ METABOLİZMASININ YERLERİ

İlaç metabolizması için en önemli organ karaciğerdir. Böbrekler ise bazı ilaçların metabolizmasında önemli rol oynar. Bazı ilaçlar (örn, esterler), metabolize edildikleri enzimin çok yaygın olmasından dolayı bir çok dokuda (örn, karaciğer, kan, barsak duvarı) metabolize edilir.

TABLO 4-2 İlaç metabolizmasında Faz II reaksiyon örnekleri.

Reaksiyon Tipi	Tipik İlaç Örnekleri
Glukoronidasyon	Asetaminofen, diazepam, digoksin, morfin, sulfametiazol
Asetilasyon	Klonazepam, dapson, izoniazid, meskalin, sülfonamidler
Glutatyonla konjugasyon	Etakrinik asit, asetaminofenin reaktif faz I metaboliti
Glisinle konjugasyon	Deoksikolik asit, nikotinik asit (niasin), salisilik asit
Sülfatlama	Asetaminofen, metildopa
Metilasyon	Dopamin, epinefrin, histamin, norepinefrin, tiourasil



ŞEKİL 6-1 Otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik bölümlerinin bazı özelliklerini somatik motor sistemle karşılaştıran şematik diyagram. Parasempatik ganglionların çoğu innerve edilen organların duvarlarında yaygın olarak dağıldığı için ayrı bir yapı olarak gösterilmemiştir. 20'den fazla sempatik gangliyonun sadece 3'ü gösterilmiştir. α ve β, alfa ve beta- adrenoseptörler; ACh, asetilkolin; D, dopamin; D₁, dopamin1 reseptörleri; Epi, epinefrin; M, muskarinik; N, nikotinik; NE, norepinefrin. (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

vezikül-ilişkili taşıyıcı (VAT) ile taşınır. Bu süreç; başka bir araştırma ilacı olan **vezamikol** tarafından inhibe edilebilir.

2. Asetilkolinin salıverilmesi—Transmitter depolarının sinir uçlarında bulunan veziküllerden salıverilmesi için kalsiyumun kalsiyum kanalları aracılığı ile hücre içine girmesi ve SNARE (çözünür N-ethylmaleimide-duyarlı-faktör ek protein reseptörü) proteinleri ile etkileşmesi gereklidir. SNARE proteinleri; veziküller ile ilişkili v-SNARES (vezikül ilişkili membran proteinleri (VAMP); snaptobrevin, snaptotagmin) ve sinir ucu membranı ile ilişkili t-SNARE proteinlerinden (sinaptozom ilişkili proteinler (SNAPs); SNAP25, sintaksin ve diğerleri) oluşur. Bu etkileşim, vezikülün sinir ucu membranına kenetlenmesi (Docking) ile sonuçlanır. Kalsiyum akışı ile vezikül membranının sinir ucu membranına füzyonu ile hücre dışı boşluğa bir por açılması ve depolanan transmitter salıverilir. **Botulinum toksinlerinin** çeşitli tipleri kolinerjik sinir uçlarına girebilir ve enzimatik olarak sinaptobrevin veya başka bir kenetlenme ya da füzyon proteinini etkileyerek salıverilmeyi engelleyebilir.

3. Asetilkolin etkisinin sonlandırılması—Sinapta bulunan asetilkolinin etkisi, sinaptik aralıkta **asetilkolinesteraz** enzimi tarafından asetat ve koline metabolize edilmesiyle sonlanır. Bu esteraz, postsinaptik hücreye bağlıdır ancak hücre dışı olarak hareket eder. Ürünler vücuttan atılmaz ancak geri dönüştürülür. Asetilkolinesterazın inhibisyonu, birçok ilacın önemli bir terapötik (ve potansiyel olarak toksik) etkisidir.

4. Asetilkolinin sentezi, depolanması, salıverilmesi ve etkisinin sonlandırılması üzerine etkili ilaçlar—Asetilkolin sentezini (Örn; hemikolinium), depolanmasını (Örn; vezamikol) ya da salıverilmesini (örn; botulinum toksini) bloke eden ilaçlar sistemik kullanım için uygun değildir. Çünkü etkileri yeterli derecede seçici değildir (Parasempatik ve sempatik OSS ganglionlar ve somatik nöromusküler kavşakların tümü bloke olabilir.) Fakat, botulinum toksini çok büyük bir molekül olduğu ve çok yavaş dağıldığı için uygulama bölgesinde görece seçici lokal etkiler için enjeksiyon yoluyla kullanılabilir.

Faydalı Terimler

Kolin esteri	Kolin (alkol) veya bir kolin türevinden oluşan, asidik bir maddeyle (örneğin asetik veya karbamik asit) esterleştirilmiş kolinomimetik bir ilaç; genellikle zayıf yağda-çözünürdür.
Kolinerjik kriz	Kolinoseptörlerin aşırı aktivasyonunun klinik durumu; genellikle kolinesteraz inhibitörlerinin neden olduğu parasempatik etkilerin yanı sıra iskelet kası zayıflığını da içerebilir; miyastenik kriz
Kolinomimetik alkaloid	Etkileri asetilkolininkine benzeyen, zayıf alkali özelliklere sahip (genellikle bitki kökenli bir amin) ilaç; genellikle yağda-çözünür
Siklospazm	Siliyer kasın belirgin kasılması; yakın görme için maksimum akomodasyon
Direk etkili kolinomimetik	Asetilkolin benzeri etki gösteren kolinoseptörleri aktive eden ilaç
Endotel kaynaklı gevşetici Faktör (EDRF)	Vasküler endotelial hücrelerden salıverilen, büyük ölçüde nitrik oksit (NO) olan güçlü bir vazodilatör madde
İndirek etkili kolinomimetik	Asetilkolinesterazı inhibe ederek endojen asetilkolinin etkilerini arttıran ilaç
Muskarinik agonist	Muskarinik reseptörlere bağlanan ve esas olarak muskarin benzeri etkileri olan kolinomimetik ilaç
Myastenik kriz	Myastenia hastalarında semptomların akut olarak kötüleşmesidir, genelde kolinesteraz inhibitörü tedavisi artırılarak düzelir; kolinerjik kriz
Neonikotinoidler	Nöronlar üzerinde nikotin benzeri etkileri olan insektisit sınıfı; böceklerde omurgasızlardan çok daha güçlüdür; tozlaşan böcek için tehlikeli
Nikotinik agonist	Nikotinik reseptörlere bağlanan ve nikotin benzeri etkileri olan kolinomimetik ilaç
Organofosfat	Alkol ve fosforik asit esterinden oluşan kolinesterazı inhibe eden madde
Organofosfat yaşlanması "aging"	Organofosfatın kolinesteraza bağlandıktan sonra kimyasal olarak değiştirildiği ve enzime daha sıkı bağlandığı bir süreç
Parasempatomimetik	Parasempatik sinirlerin uyarılmasına benzer etki gösteren ilaç

TABLO 7-1 Bazı kolinomimetikler: etki spektrumu ve farmakokinetiği.

İlaç	Etki Spektrumu ^a	Farmakokinetik Özellikleri
Direk etkililer		
Asetilkolin	B	Kolinesterazla (Che) hızlıca hidrolize edilir, etki süresi 5-30sn, lipid çözünürlüğü zayıf
Betanekeol	M	Che dirençli, oral olarak alınabilir, lipid çözünürlüğü zayıf, etki süresi 30 dk-2 saat
Karbakol	B	Betanekeol benzeri
Pilokarpin	M	Ester değil, lipid çözünürlüğü iyi, etki süresi 30 dk-2 saat
Nikotin	N	Ester değil, etki süresi 1-6 saat, lipid çözünürlüğü yüksek
Neonikotinoidler	N	Büyük ölçüde nikotinik etkiye sahip böcek öldürücüler; arı kolonileri yıkımında yer alırlar
Vareniklin	N	N reseptörlerinde parsiyel agonist, lipid çözünürlüğü yüksek, etki süresi 12-24 saat
İndirek etkililer		
Edrofonium	B	Alkol, kuaterner amin, lipid çözünürlüğü zayıf, oral olarak alınmaz, etki süresi 5-15 dk
Neostigmin	B	Karbamat, kuaterner amin, lipid çözünürlüğü zayıf, oral olarak alınabilir, etki süresi 30 dk-2 saat veya daha fazla
Fizostigmin	B	Karbamat, tersiyer amin, lipid çözünürlüğü iyi, oral olarak alınabilir, etki süresi 30 dk-2 saat
Pridostigmin	B	Karbamat, neostigmine benzer, etki süresi daha uzun (4-8 saat)
Ekotiyofofat	B	Organofosfat, lipid çözünürlüğü orta, etki süresi 2-7 gün
Paration	B	Organofosfat, lipid çözünürlüğü yüksek, etki süresi 7-30 gün, insektisid
Sarin	B	Organofosfat, lipid çözünürlüğü çok yüksek, sinir gazı

^aB, her ikisi M ve N; M, muskarinik; N, nikotinik.

Faydalı Terimler

Antikolinerjik	Muskarinik veya nikotinik reseptörleri bloke eden bir ilaç
Antimuskarinik	Muskarinik reseptörleri bloke eden fakat nikotinik reseptörleri bloke etmeyen ilaç
Atropin ateşi	Antimuskarinik ilaçların neden olduğu hipertermi; esas olarak terleme inhibisyonu nedeniyle görülür
Atropin kızarıklığı	Antimuskarinik ilaçların özellikle de atropinin toksik dozlarına görülen kollarda, gövdenin üst kısımlarında ve baş bölgesinde belirgin kutanöz vazodilatasyon; mekanizma bilinmemektedir.
Kolinesteraz rejeneratörü	Organofosfatların fosforunu bağlayan bir kimyasal antagonist ve AchE'nin yerine geçer
Siklopleji	Akomodasyon paralizi; yakın nesnelere odaklanamama
Depolarizan blok	Nöromusküler son plakın kalıcı depolarizasyonu ile ortaya çıkan flask iskelet kası paralizi
Miyotik	Pupili daraltan bir ilaç
Midriyatik	Pupili genişleten bir ilaç
Depolarizan olmayan blokaj	Nikotinik reseptör blokajı ve son plak depolarizasyonunun önlenmesiyle ortaya çıkan flask iskelet kası paralizi
Parasempatolitik, parasempatoplejik	Genellikle otonom efektör dokudaki muskarinik reseptörleri bloke ederek parasempatik sinir stimülasyonunun etkilerini bloke eden ilaç

C. Etkileri

Muskarinik blokörlerin periferik etkileri çoğunlukla kolinoseptör blokajından kaynaklanan öngörülebilir etkilerdir (Tablo 8-1). Göz, bronşiyal, gastrointestinal, genitoüriner ve sekretuar etkileri vardır. SSS etkileri daha az öngörülebilirdir. Terapötik konsantrasyonlarda görülen SSS etkileri sedasyon, hareket hastalığının azalması ve daha önce belirtilen gibi parkinsonizm belirtilerinin azalmasıdır. Terapötik dozlarda kardiyovasküler etkileri, santral etkiler veya vagal sinir uçlarındaki inhibitör presinaptik muskarinik reseptörlerin blokajı nedeniyle başlangıçta kalp hızı azalır. Ardından sinüs nodundaki postsinaptik muskarinik reseptörlerin blokajı ile taşikardi ve atrioventriküler iletim hızında azalma görülür. M₁ selektif ilaçlar gastrointestinal kanalda biraz seçici olabilir.

BECERİ KAZANDIRMA SORUSU: İLAÇ İYONİZASYONU B.KZ. 1. BÖLÜM)

Zayıf bir baz olan atropinin pK_a 'sı, 9.7'dir. Atropinin (bir amin) hangi fraksiyonu, pH'ı 7.7 olan bir idrarda, lipidde çözünür formdadır? Beceri kazandırma sorusu yanıtı, bölümün sonunda yer almaktadır

D. Klinik Kullanım

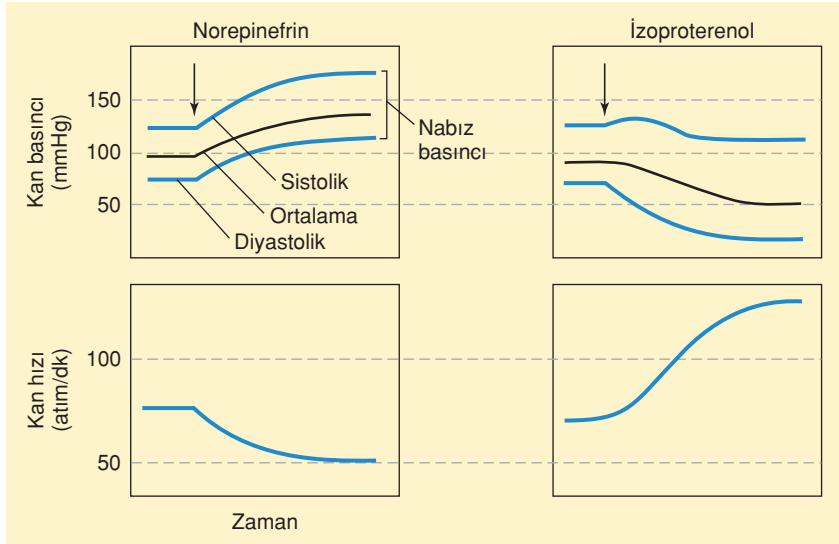
Muskarinik blokörlerin SSS, göz, bronş, bağırsak ve idrar kesesinde birkaç faydalı terapötik kullanıma sahiptir. Bu kullanımlar, bu bölümün sonundaki İlaç Özet Tablosunda listelenmiştir.

1. SSS—Skopolamin hareket hastalığı için standart tedavidir. Kulağın koklear-vestibüler aparatında endolenf sıvı üretimini değiştirerek bu durum için mevcut en etkili ajan-

lardan biridir. Skopolamin transdermal yama formu mevcuttur. **Benzotropin**, **biperiden** ve **triheksifenidil**, parkinsonizmde istirahat tremorunu tedavi etmek ve ayrıca tipik antipsikotik ilaçlara bağlı ekstrapiramidal semptomları ve distonileri azaltmak için kullanılan M₁-selektif antimuskarinik ajanlardır. Bu ajanlar levodopanın etkilerinin yerini

TABLO 8-1 Muskarinik blokörlerin etkileri

Organ	Etki	Mekanizma
SSS	Sedasyon, hareket tutmasına karşı etkinlik, istirahat-dışı tremora karşı etkinlik, amnezi deliryum	Çeşitli Muskarinik reseptör alt tiplerini blokajı
Göz	Siklopleji, midriyazis	M ₃ reseptör blokajı
Bronşlar	Bronkodilatasyon, özellikle konstriksiyon durumunda	M ₃ reseptör blokajı
Gastrointestinal sistem	Gevşeme, peristaltizm yavaşlaması, salivasyon azalması	M ₁ , M ₃ reseptör blokajı
Genitoüriner sistem	Mesane duvarının gevşemesi, üriner retansiyon	M ₃ ve muhtemelen M ₁ reseptör blokajı
Kalp	Özellikle düşük dozlarda önce bradikardi, sonra taşikardi	Taşikardi, sinoatrial nodda bulunan M ₂ blokajı nedeniyle
Kan damarları	Muskarinik vazodilatasyon blokajı, muskarinik agonist varlığında görülür	Damar endotelindeki M ₃ reseptör blokajı
Bezler	Salivasyonda belirgin azalma; lakrimasyon ve terlemede orta derecede azalma; gastrik sekresyonda daha az azalma	M ₃ , M ₃ reseptör blokajı
İskelet kası	Yok	



ŞEKİL 9-1 Norepinefrin ve izoproterenolün kan basıncı ve kalp hızı üzerindeki tipik etkileri. Nabız basıncının norepinefrin tarafından sadece biraz artırıldığına, ancak izoproterenol tarafından belirgin şekilde artırıldığına dikkat edin (metne bakın). Norepinefrinin neden olduğu kalp hızındaki azalma, kalbe vagal çıkışın baroreseptör refleksi aktivasyonunun sonucudur.

BECERİ KAZANDIRMA SORUSU: FEOKROMOSİTOMADA KAN BASINCI KONTROL MEKANİZMALARI (BKZ. 6. BÖLÜM)

Feokromasitoma hastaları, semptomlar veya belirtiler bir tanıya ulaşmadan önce birkaç ay hatta yıllar boyunca bu tümöre sahip olabilir. Tümörün salıverdiği büyük miktarlardaki norepinefrinin neden olduğu kan basıncı artışına olası dengeleyici yanıtları tahmin edin. Beceri kazandırma sorusunun yanıtı bölümün sonunda yer almaktadır.

potasyumun hücre içine hareketi eşlik eder ve bu da hipokalemi ile sonuçlanır. Tüm β agonistleri, β_3 aracılığı ile lipolize neden olur.

KLİNİK KULLANIM

Seçili semptomimetiklerin farmakokinetik özellikleri ve klinik uygulamaları İlaç Özet Tablosunda yer almaktadır.

A. Anafilaksi

Epinefrin, anafilaktik şokun acil tedavisinde (hipotansiyon, bronkospazm, anjiyödem) **ilk tercih edilen ilaçtır**, çünkü anafilaksinın çoğu mediyatörünün fizyolojik antagonistidir. Antihistaminikler ve kortikosteroidler de kullanılabilir, fakat bu ilaçlar epinefrin kadar etkin ya da hızlı etkili değildir. Anafilaksi için kolayca enjekte edilebilir bir formda epinefrin olan kritik ihtiyaç, standart ürün için son zamanlardaki fiyat değerinin çok üstünde olmasını belirlemiştir.

B. Merkezi Sinir Sistemi

Amfetamin gibi izopropilaminler, yaygın olarak kullanılır ve SSS etkileri nedeniyle kötüye kullanılırlar. Yasal endi-

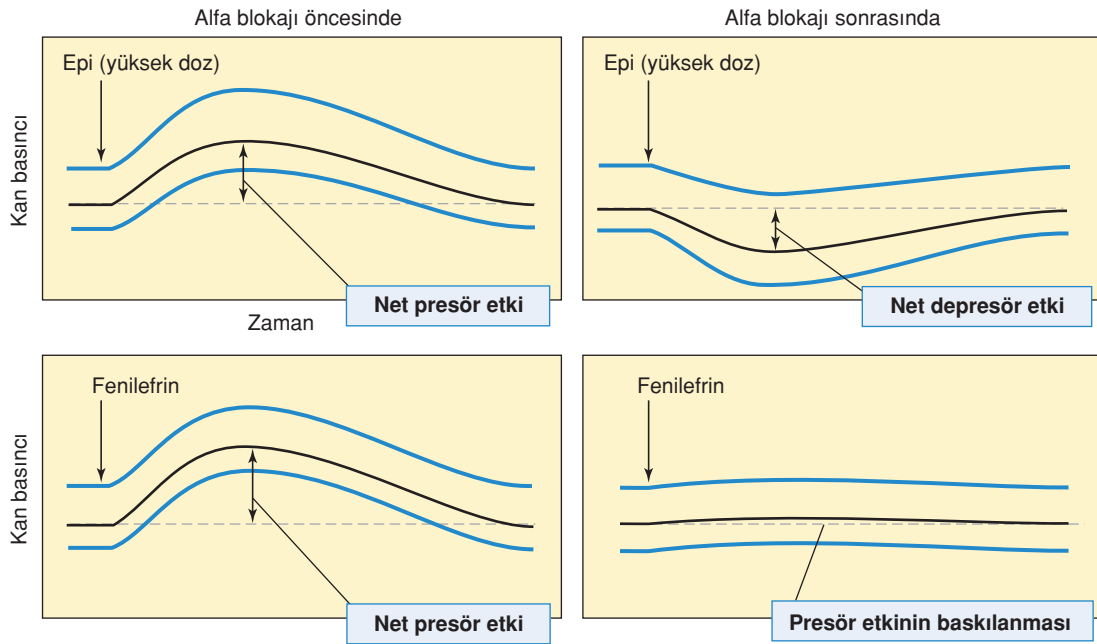
kasyonları arasında narkolepsi ve uygun yardımcı ilaçlarla birlikte kilo verme sayılabilir. Anoreksan etki kilo vermenin başlatılmasında faydalı olabilir, ancak hastalar yoğun diyet ve psikolojik danışmanlık ve destek almadıkça kilo kaybının sürdürülmesinde yeterli değildir. **Metilfenidat** ve diğer amfetamin analogları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda (DEHB) yoğun olarak kullanılır. İlaçlar, uykuyu ertelemek ve mod yükseltmek, öfori üretici etki nedeniyle kötüye kullanılır ya da yanlış kullanılır. Kokain, mod yükseltici etkisi nedeniyle kötüye kullanılır. Bu ilaçların bağımlılık yaratma ihtimali yüksektir (bkz. Bölüm 32).

C. Göz

α agonistler, özellikle de **fenilefrin** ve **tetrahidrozolün**, genellikle iritasyon ve alerjiden kaynaklanan konjonktival kaşıntı ve konjesyonu azaltmak için kullanılır. Fenilefrin de etkili bir midriyatiktir. Bu ilaçlar sikloplejiye neden olmaz. **Apraklonidin** ve **brimonidin** gibi daha yeni α_2 agonistleri, glokom tedavisinde kullanımdadır. Belirtilen gibi α_2 -selektif agonistler, aköz hümör sentezini azaltır. Glokomda kullanılan ilaçlar Tablo 10-2'de yer almaktadır.

D. Bronş

β agonistler, özellikle de β_2 -selektif agonistler, akut astım bronkokonstriksiyon tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Kısa etkili β_2 -selektif agonistler (örn, **albuterol**, **metaproterenol**, **terbutalin**) profilaksi için önerilmez, fakat bu ilaçlar güvenli ve etkilidir ve akut bronkospazm tedavisinde hayat kurtarıcı olabilir. Astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) profilaktik tedavi için kortikosteroidler veya anti-muskarinik ajanlarla kombine olarak çok daha uzun etkili β_2 -selektif agonistler **salmeterol**, **formoterol**, **indakaterol**, **olodaterol** ve **vilanterol** kullanılır; Akut semptomların tedavisinde endike değildirler (Bkz. Bölüm 20).



ŞEKİL 10-1 Epinefrin ve norepinefrine karşı olan kan basıncı yanıtlarında bir α -blokörün, örneğin fentolamin etkileri. Epinefrin yanıtı ortalama kan basıncında net bir artıştan (α_1 yanıtı) net bir düşüğe (β_2 yanıtı) dek olan değişimi gösterir. Fenilefrine karşı olan yanıt ise baskılanmıştır fakat tersine dönmemiştir fenilefrin çünkü fenilefrinin beta etkisi yoktur

blokerlerin yanı sıra tamsulosin ve silodosin de benign prostat hiperplazisi (BPH) olan erkeklerde kesik idrarı azaltmak ve üriner retansiyonu önlemek için kullanılır.

F. Toksisite

Alfa blokör ilaçların en önemli toksisite, α bloke edici etkilerinin uzamasındandır. En sık ortostatik hipotansiyon ile ortaya çıkar ve selektif olmayan α blokörlerde refleks taşikardi belirgindir. Alfa₁ selektif blokörlerde taşikardi daha nadir ve daha hafiftir. Fentolaminin α aracılı olmayan vazodilatör etkileri vardır. Koroner arter hastalığı olanlarda, taşikardi ile anjina tetiklenebilmektedir. Bu ilaçların bazılarının oral yoldan verilmesi bulantı ve kusmaya neden olabilmektedir. Alfa₁ selektif ilaçlar, bazı hastalarda ilk dozda ciddi ortostatik hipotansiyona neden olmaktadır. Bu nedenle, ilk doz genellikle düşük ve yatmadan hemen önce alınmalıdır.

BETA BLOKÖR İLAÇLAR

A. Sınıflandırma, Alt Gruplar ve Mekanizma

Klinik kullanımda olan β blokörlerin tamamı kompetetif farmakolojik antagonistlerdir. Propranolol bu ilaçların prototipidir. Bu gruptaki ilaçlar genellikle β_1 selektivitelere, parsiyel agonist aktivitelere, lokal anestezik etkilerine ve lipid çözünürlüklerine göre sınıflandırılırlar (Tablo 10-1). Metoprolol ve betaksolol, ters agonist etkiye sahiptir.

1. Reseptör selektivitesi—Beta₁ reseptör selektivitesi (β_1 blokajı > β_2 blokajı) **asebutolol, atenolol, esmolol, me-**

toprolol ve diğer bazı β blokörlerin özelliğidir. Bu özellik, astımı olan bir hastanın tedavisinde avantaj sağlayabilir. Çünkü, bu hastalarda bronkospazmın önlenmesinde β_2 reseptörlerinin önemli bir rolü vardır. **Nadolol, propranolol** ve **timolol** selektif olmayan β blokörlerdir. Beta blokörlerin “c” ile başlayanlar haricinde “a” ve “m” ile başlayanlar da β_1 selektiftir.

Labetolol ve **karvedilol** kombine α ve β blokör etkilidir. Bu ilaçlar optik olarak aktiftir ve farklı izomerlerinin α ve β blokör etkileri vardır. Nebivolol’un doz bağımlı β_1 selektif antagonizması haricinde vazodilatör etkileri vardır

2. Parsiyel agonist aktivite—Parsiyel agonist aktivite (“intrinsik semptomimetik aktivite”) astımlı hastaların tedavisinde avantaj sağlayabilir. Çünkü bu ilaçlar (örn. **pin-dolol, asebutolol**)—teorik olarak—bronkospazma daha az neden olur. Buna karşılık, propranolol gibi tam antagonist ilaçlar ise hava yolu hastalığı olan hastalarda ciddi bronkospazma daha yüksek oranda sebep olabilirler.

3. Lokal anestezik etki—Lokal anestezik aktivite (“membran stabilize edici aktivite”) göz üzerine topikal olarak kullanılan β blokörler için gözün protektif reflekslerini azaltarak ve korneal ülser oluşma riskini artırarak dezavantaja neden olurlar. **timolol** ve glomda yararlı olan diğer birkaç β blokörde lokal anestezik etkiler yoktur.

4. Farmakokinetik özellikleri—Sistemik ilaçların çoğunluğu kronik ve oral kullanım için geliştirildiyse de biyoyararlanımları ve etki süreleri birbirlerinden farklılık gösterir (Tablo 10-1). Esmolol, kısa etkili ester yapıda ve sadece pa-

TABLO 11-1 Antihipertansif ilaçlara karşı kompensatuvar cevaplar.

Sınıf ve ilaç	Kompansatuvar Cevaplar
Diüretikler (tiyazidler, kıvrım diüretikleri)	Minimum
Sempatoplejikler	
Santral etkili (klonidin, metildopa)	Su ve tuz retansiyonu
Gangliyon blokörleri (obselete)	Su ve tuz retansiyonu
Alfa1-selektif blokörler	Su ve tuz retansiyonu, hafif taşikardi
Beta blokörler	Minimum
Vazodilatörler	
Hidralazin	Su ve tuz retansiyonu, orta derece taşikardi
Minoksidil	Belirgin su ve tuz retansiyonu, belirgin taşikardi
Nifedipin, diğer kalsiyum kanal blokörleri	Az su ve tuz retansiyonu
Nitroprusid	Su ve tuz retansiyonu
Anjiyotensin-renin antagonistleri (ADE inhibitörleri, ARB'ler, aliskiren)	Minimum

SEMPATOPLEJİKLER

Sempatoplejik ilaçlar, kardiyovasküler fonksiyonun sempatik (SOSS) kontrolünü etkiler. Sonuç, venöz tonus, kalp hızı, kalbin kasılma gücü, kardiyak output ve total periferik dirençten birinin veya daha fazlasının azalmasıdır (bkz. Şekil 6-4). Kompansatuvar yanıtlar, bu ilaçlardan bazıları için önemlidir (Tablo 11-1). Sempatoplejikler anatomik etki bölgelerine göre alt bölümlere ayrılır (Şekil 11-2).

BECERİ KAZANDIRMA SORUSU 1: YENİ ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARIN GELİŞTİRİLMESİ (BKZ. 1. BÖLÜM)

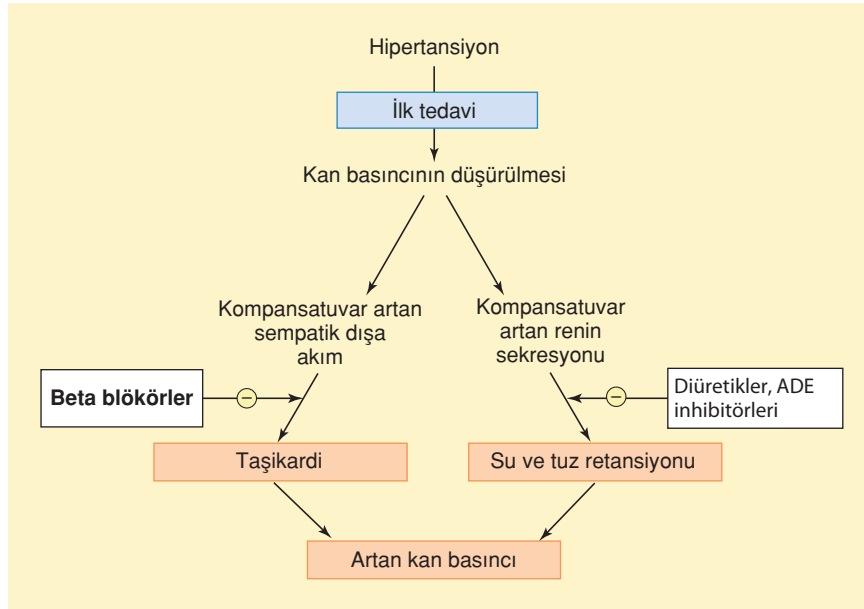
Hipertansiyon tedavisi için yeni bir ilaç geliştirilmektedir. Bu ilacın üreticisi klinik denemelere başlamadan önce hangi tipteki verileri sunmalıdır? İlacın pazarlanma izni için hangi veriler gerekecektir? Beceri kazandırma sorularının cevapları bölüm yer almaktadır

A. Baroreseptör Duyarlılığını Arttıran İlaçlar

Veratrum alkaloidleri gibi birkaç doğal ürünün baroreseptör duyu sinirlerinin duyarlılığını arttırdığı ve kalpte vagal tonusu arttırırken SOSS uyarımını azalttığı gösterilmiştir. Bu ajanlar kan basıncını düşürür ancak toksiktir ve bu alanda klinikte bulunan bir ilaç yoktur.

B. Merkezi Sinir Sisteminde Etki Eden Sempatoplejikler

Alfa₂-selektif agonistler (örn., **klonidin**, **metildopa**) SSS'de α₂ reseptörlerin aktivasyonu ile sempatik uyarımda azalmaya neden olur. Bu ilaçlar oral olarak verildiğinde kolaylıkla SSS'ye girerler. Metildopa bir ön ilaçtır; beyne taşınır sonra **metilnorepinefrine** dönüştürülür. Klonidin ve metildopa, kardiyak outputu, vasküler direnci veya her ikisini de azaltarak kan basıncını düşürür. Başlıca kompensatuvar yanıt tuz tutulumudur. Klonidinin aniden kesilmesi, şiddetli olabilen rebound hipertansiyona neden olur. Kan basıncındaki bu rebound artış, klonidin tedavisine yeniden başlanması veya fentolamin gibi α blokörlerin uygulanması ile kontrol edilebilir. Metildopa, bazen kırmızı kan hücrelerinin test tüpü



ŞEKİL 11-1 Hipertansiyon tedavisinde kan basıncındaki azalmaya karşı oluşan kompensatuvar cevaplar (turuncu kutular). Kompansatuvar cevaba neden olan ilk tedavi bir vazodilatör olabilir. Eksi işaretli oklar oklar kompensatuvar cevapları en aza indirmek için kullanılan ilaçları (beyaz kutular) gösterir. ADE, anjiyotensin-dönüştürücü enzim.

Faydalı Terimler

Efor anginası, klasik angina, aterosklerotik angina	Eforla hızlanan ve istirahatle hafifleyen angina pectoris (ezici, boğucu göğüs ağrısı)
Vazospastik angina, varyant angina, Prinzmetal anginası	Genellikle dinlenme durumunda koroner damarlardaki geri dönüşümlü spazm ile meydana gelen angina
Koroner vazodilatör	Anginada yararlı olan ilaçların eski ve yanlış ismi; anginada bazı potent koroner vazodilatörler etkisizdir
“Pazartesi hastalığı”	İşyerinde organik nitratların vazodilatör etkili olan konsantrasyonlarına kronik maruziyet sonucu meydana gelen, 2 gün izin sonrası işe döndüklerinde görülen baş ağrısı, baş dönmesi ve taşikardi ile karakterize meslek hastalığı
Nitrat toleransı, taşıflaksi	10-12 saatten daha fazla süren maruziyet olduğunda nitrat vazodilatörün etkisinin geçmesi
Stabil olmayan angina	Angina ataklarının frekans ve şiddetinde hızlı seyir gösteren artış; genellikle yakında gerçekleşecek olan myokardiyal infarktüsün habercisi olabilecek bir akut koroner sendrom olarak düşünülebilir
Ön yük	Venöz tonus ve kan hacmine bağlı olan kalbin dolma basıncı, diyastol sonu lif uzunluğunu ve gerilimini belirler
Ard yük	Vasküler direnç (arteriyel kan basıncı) ve arteriyel katılığın neden olduğu atım hacminin ejeksiyon basıncı, sistolik lif gerilimini belirler
İntramyokard içi lif gerilimi	Myokardiyal lifler tarafından herhangi bir zamanda uygulanan kuvvet; myokardiyal oksijen gereksiniminin ana belirleyicisidir
Çift ürün	Kalp hızı ve sistolik kan basıncı çarpımı sonucu oluşan ürün, kardiyak işin tahmini değeridir
Myokardiyal revaskülarizasyon	Anjioplasti ve bypass greftleme ile myokardiyuma oksijen iletiminin artırılmasına yönelik mekanik müdahale

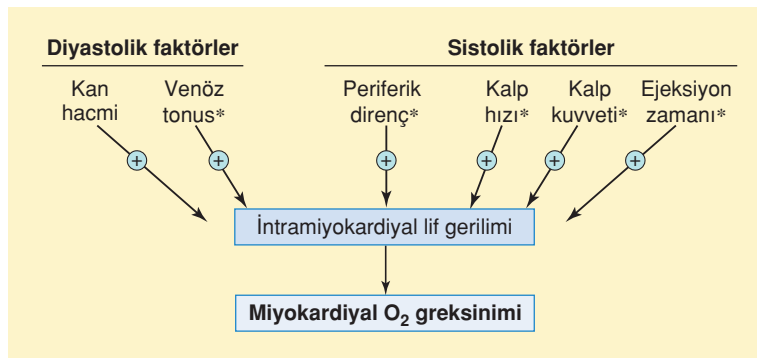
2. Vazospastik angina—İstirahat anginası, varyant angina ya da **Prinzmetal angina** olarak da bilinen vazospastik angina, angina vakalarının %10'undan daha azından sorumludur. Genellikle aterosklerotik plak bölgesinde geri dönüşümlü koroner spazm öz konusudur. Spazm her an hatta uyku sırasında oluşabilir. Vazospastik angina kararsız anginaya dönüşebilir.

3. Kararsız angina—Üçüncü tip angina - kararsız ya da gittikçe şiddetlenen, **akut koroner sendrom** olarak da bilinen - aterosklerotik plak oluşumlarından kaynaklanan atakların artan şiddeti ve frekansı, çatlayan plaklarda trombosit agregasyonu ve vazospazm ile karakterizedir. Kararsız angina myokard infarktusun ani öncülü olarak düşünülmekte ve acil tıbbi müdahalesi yapılmaktadır.

KARDİYAK OKSİJEN GEREKSİNİMİNİN BELİRTEÇLERİ

Koroner yetmezliğin farmakolojik tedavisi, myokardın oksijen gereksinimini kontrol eden fizyolojik faktörlere bağlıdır. Önemli bir belirleyici **myokard lif gerilimidir** (ne kadar yüksek gerilim, o kadar fazla oksijen gereksinimi). Birçok değişken ileride tartışılacağı üzere liflerin gerilimine katkıda bulunur (Şekil 12-1). Bu değişkenlerin sempatik deşarjla arttığı dikkate alınmalıdır.

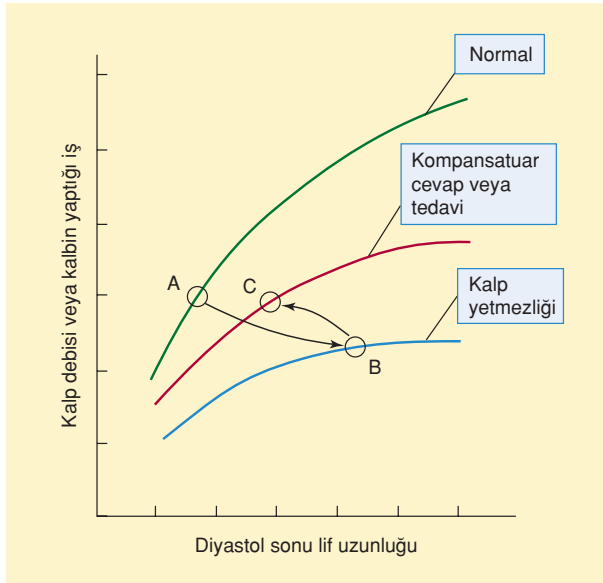
Ön yük (diyastolik dolum basıncı) kan hacmi ve venöz tonusun bir fonksiyonudur. Venöz tonus esas olarak sempatik aktivite ile kontrol edilmektedir. **Ard yük**, arteriyel kan basıncıyla ve büyük arter sertliğiyle belirlenir. Oksijen ihtiyacının sistolik belirteçlerinden biridir.



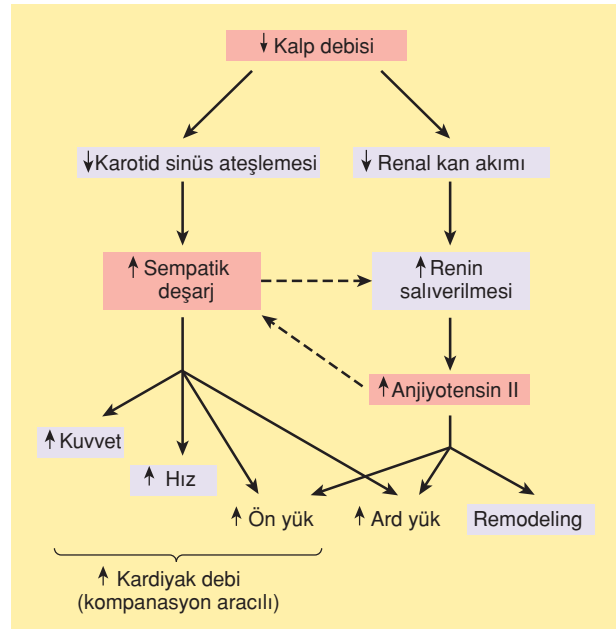
ŞEKİL 12-1 Kalbin ihtiyaç duyduğu oksijen hacminin belirleyicileri. Hem diyastolik hem de sistolik faktörler oksijen gereksinimine katkıda bulunur; asterikle gösterilen bu faktörlerin çoğu sempatik deşarjdan (venöz tonus, periferik direnç, kalp hızı ve kalp kuvveti) direkt olarak etkilenir.

Faydalı Terimler

Diyastol-sonu lif uzunluğu	Diyastol sonunda ventriküler kas liflerinin uzunluğu; kontraksiyon kuvvetinin ve oksijen ihtiyacının belirleyici etkenidir.
Kalp yetmezliği	Vücudun ihtiyaçları için kalp debisinin yeterli olmadığı durumdur. Düşük-debili yetmezlik, azalan ejeksiyon fraksiyonu (sistolik yetmezlik) beraber azalan strok hacmi ya da dolumun azalması ve ejeksiyon fraksiyonunun korunması (diyastolik yetmezlik) sebebiyle olabilir.
FDE inhibitörü	Fosfodiesteraz inhibitörü sAMP'yi (ve diğer siklik nükleotidleri) yıkan bir veya daha fazla enzimi inhibe eden bir ilaçtır. Örneğin, teofilinin yüksek konsantrasyonları, milrinon
Ventriküler prematür vuru	AV düğüm aşağısında yer alan hücrelerden yükselen – genellikle Purkinje lifinden, bazen de ventriküler kas liflerinden kaynaklanan normal kalp atışı
Sodyum pompası (Na⁺/K⁺ ATPaz)	Bütün omurgalıların hücre zarlarında bulunan normal düşük intraselüler sodyum ve yüksek intraselüler potasyum konsantrasyonlarının sürdürülmesinden sorumlu taşıyıcı molekül; konsantrasyon gradiyentlerine karşı iyonları pompalamak için ATP'yi kullanır.
Sodyum-kalsiyum değişiricisi	Birçok hücrenin membranında bulunan, bir kalsiyum iyonunu konsantrasyon gradiyentine karşı dışarı pompalamasına karşılık üç sodyum iyonunun konsantrasyon gradiyentine karşı içeri pompalayan taşıyıcı molekül.
Ventriküler fonksiyon eğrisi	Kalp debisi, strok hacmini örneğin dolum basıncı ya da diyastol-sonu lif uzunluğuyla ilişkilendiren grafik; Frank-Starling eğrisi olarak da bilinir.
Ventriküler taşikardi	Tamamı ya da büyük çoğunluğu AV düğüm aşağısından kaynaklanan atımlardan oluşan aritmi



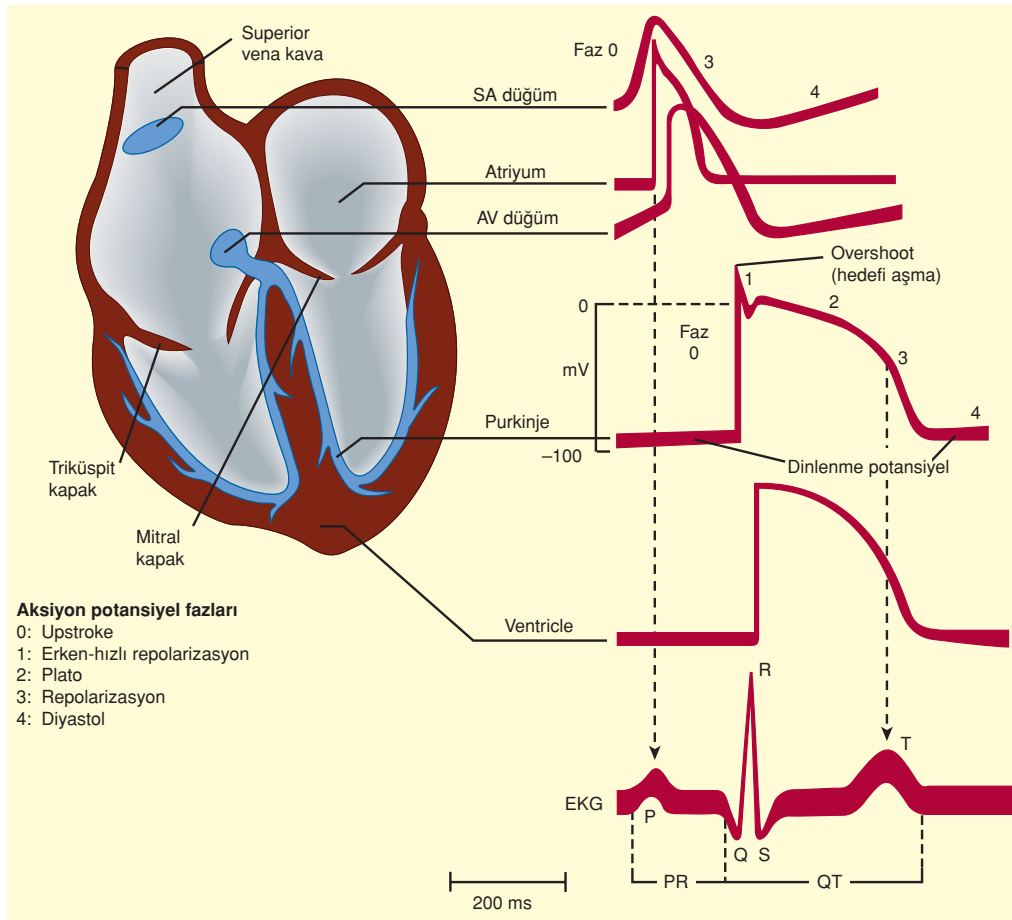
ŞEKİL 13-1 Ventriküler fonksiyon (Frank-Starling) eğrileri. Apsis, ön yükün herhangi bir ölçüsünü gösteriyor olabilir; lif uzunluğu, dolum basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı vb. Ordinat ise yararlı harici kardiyak işin ölçüsüdür; strok hacmi, kalp debisi vb. kalp yetmezliğinde debi bütün kas lifi uzunluklarında azalır ve kalp genişler çünkü ya ejeksiyon fraksiyonu azalmıştır ya da dolum basıncı artmıştır (ya da her ikisi). Sonuç olarak, kalp A noktasından B noktasına geçer. Kompansatuar sempatik deşarj ya da etkili tedavi kalbin daha fazla kanı atmosferine sağlar ve kalp orta eğride bulunan C noktasına kayar.



ŞEKİL 13-2 Kalp yetmezliğinde meydana gelen kompansatuar yanıtlar. Bu yanıtlar hastalığın seyrinde önemli rol oynar. Kesikli oklar sempatik ve renin-anjiyotensin sistemleri arasındaki etkileşimleri gösterir. Artan kuvvet, hız ve remodeling kardiyak yanıtlardır. (Basic & Clinical Pharmacology 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

Faydalı Terimler

Anormal otomasite	Sinoatriyal düğüm dışında herhangi bir yerden kaynaklanan pacemaker aktivitesi
Anormal ileti	Şekil 14-1'de gösterilen yolu takip etmeyen ya da önceden uyarılmış dokuya yeniden giren uyarının iletimi
Atriyal, ventriküler fibrilasyon (AFib, VF)	Atriyum ve ventrikül dokuları boyunca uyarıların hızlı reentry ve karmaşık hareketini içeren sık aritmiler; eğer birkaç dakikada sonlandırılmazsa ventriküler fibrilasyon-atriyal değil-ölümcüldür
Sınıf 1, 2, 3 ve 4 (grup) ilaçlar	Antiaritmik ilaçların kanal ve reseptör üzerine etkilerine göre bazen Singh-Vaughan Williams sınıflandırması olarak da adlandırılan sınıflandırma metodu
Re-entrant aritmiler	Anormal ileti aritmisi; daha önce de aynı impulsla uyarılmış olan dokudan uyarıların tekrar geçişleri
Efektif refrakter periyod	Hücre veya dokuda yeni bir aksiyon potansiyeli oluşmadan önce kalbin bir bölümünde iletilmiş bir uyarıdan sonra geçmesi gereken zaman dilimi
Selektif depresyon	Bazı ilaçların uyarılabilir membran alanlarını seçici olarak baskılayabilmesi, diğer alanları nispeten etkilememesidir
Supraventriküler taşikardi (SVT)	AV düğüm boyunca ilerleyen reentrant aritmidir; reentrant devrenin bir parçası olarak atriyal doku boyunca da iletebilir
Ventriküler taşikardi (VT)	Myokard infarktüsü ile birlikte seyreden çok sık görülen bir aritmi; ventriküler taşikardi anormal otomasite veya anormal ileti içerebilir, genellikle kalp debisine zarar verir ve ventriküler fibrilasyona doğru ilerleyebilir, bu nedenlerle bir an önce kontrol altına alınmalıdır



ŞEKİL 14-1 Kalbin ve normal kardiyak elektriksel iletimin şematik gösterimi (uyarılan alanlardan alınan hücre içi kayıtlar ve EKG). EKG kalbin depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının vücut yüzeyindeki belirtileridir. P dalgası atriyal depolarizasyonu, QRS ventriküler kas depolarizasyonunu, ve T dalgası ventriküler repolarizasyonu gösterir. PR aralığı atriyumdan ventriküle ileti süresinin ölçüsüdür ve QRS süresi tüm ventriküler hücrelerin aktive olması için gereken zamanı gösterir (yani ventrikül içi ileti süresi). QT aralığı ventriküler aksiyon potansiyelinin süresini yansıtır. (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

Faydalı Terimler

Asit-peptik hastalığı	Asit ve pepsinin neden olduğu üst sindirim sistemi hastalığı; gastroözofageal reflü, erozyonlar ve ülserler görüldür.
Otakoidler	İlaç olarak uygulandıklarında güçlü otonom olmayan farmakolojik etkileri olan karmaşık fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlara sahip endojen maddeler; yaygın olarak histamin, serotonin, prostaglandinler ve vazoaaktif peptitlerden oluştukları bilinmektedir.
Karsinoid	Serotonin ve çeşitli peptidler salgılayabilen gastrointestinal sistem veya bronşların neoplazmı
Ergotizm ("Aziz Anthony Ateşi")	Ergot alkaloidlerinin aşırı miktarda alınımının neden olduğu hastalık; klasik olarak, ergot mantarları tarafından kontamine olmuş tahıl tüketiminin (örneğin ekmekte) neden olduğu bir salgın
Gastrinoma	Çok miktarda gastrin salgılayan bir tümör; ülserasyona yol açan gastrik asit ve pepsinin aşırı salgılanması ile ilişkilidir.
IgE-aracılı ani reaksiyon	Bir antijenin mast hücreleri üzerindeki IgE antikoru ile etkileşiminin neden olduğu saman nezlesi veya anjiyoödem gibi alerjik bir yanıt; histamin ve diğer alerji mediyatörlerinin salıverilmesine neden olur
Oksitosik	Uterus kontraksiyonuna neden olan bir ilaç
Zollinger-Ellison sendromu	Genellikle gastrinomun neden olduğu gastrik asit ve pepsinin aşırı salgılanması sendromu; şiddetli asit-peptik ülserasyon ve diyare eşlik etmektedir.

HİSTAMİN

Histamin, histidin aminoasidinden sentezlenir ve mast hücre veziküllerinde, bağırsaktaki enterokromaffin hücrelerde, bazı nöronlarda ve birkaç başka hücre tipinde yüksek konsantrasyonlarda depolanır. Histamin, **monoaminoksidaz** ve **diamin oksidaz** enzimleri tarafından metabolize edilir. Vücuttaki aşırı histamin üretimi (örn. **sistemik mastositoz-da**) başlıca metabolit **imidazol asetik asitin** idrarda ölçümü ile tespit edilebilir. Mast hücrelerinde Ig-E aracılı (acil) alerjik reaksiyonlara yanıt olarak salıverilmesi sebebiyle bu otakoid **mevsimsel rinit** (saman nezlesi), **ürtiker** ve **anjiyonörotik ödemde** patofizyolojik bir rol oynar. (Bradikinin peptidi ayrıca **anjiyonörotik** ödemde önemli rol oynar, bkz. Bölüm 17.) Histamin ayrıca midede asit sekresyonunun kontrolünde ve bir nörotransmitter olarak fizyolojik bir rol

oynar. Uygun olmayan şekilde depolanmış balıklar yüksek konsantrasyonlarda histamin üretir; bu tür balıkların tüketilmesi ciddi histamin toksisitesi ("scombroid zehirlenmesi") oluşturabilir.

A. Reseptörleri ve Etkileri

Histamin için iki reseptör, **H₁** ve **H₂** çevresel etkilerin çoğuna aracılık eder; diğer 2 reseptör de (H₃, H₄) tanımlanmıştır (Tablo 16-1). Deri üzerindeki histamin etkisinin klasik bir göstergesi olan **üçlü yanıt** esas olarak H₁ ve H₂ reseptörleri aracılık eder. Bu yanıt, histaminin intradermal enjeksiyonun merkezinde kırmızı küçük bir nokta ile çevresinde ödemli bir kabarcık ve onu da çevreleyen kırmızı bir parlaklığa neden olur. Bu yanıt, histaminin intradermal enjeksiyonuna merkezde kırmızı küçük bir nokta ile çevresinde ödemli bir

TABLO 16-1 Bazı histamin ve serotonin reseptör alt tipleri.^a

Reseptör Alt Tipi	Dağılım	Postreseptör Mekanizmalar	Prototip Antagonist
H ₁	Düz kas, endotelium, beyin	G _q ; ↑ IP ₃ , DAG	Difenhidramin, loratidin
H ₂	Mide, kalp, mast hücreleri, beyin	G _s ; ↑ cAMP	Simetidin
H ₃	Sinir uçları, SSS	G _i ; ↓ cAMP	Klobenpropit ^b
H ₄	Lökositler, CD4-T hücreleri	G _i ; ↓ cAMP	Tiyoperamid
5-HT _{1D/1B}	Beyin	G _i ; ↓ cAMP	—
5-HT ₂	Düz kas, trombositler, beyin	G _q ; ↑ IP ₃ , DAG	Ketanserine
5-HT ₃	Area postrema (SSS), duyuşal ve enterik sinirler	Ligand-kapılı Na ⁺ /K ⁺ kanalı	Ondansetron
5-HT ₄	Enterik sinir sistemindeki presinaptik sinir uçları	G _s ; ↑ cAMP	Tegaserod (parsiyel agonist)

^aSSS'de bir çok başka serotonin reseptör alt tipi daha tanımlanmıştır. Bunlar 21. Bölümde tartışılmıştır.^bKlobenpropit araştırılmaktadır.cAMP, siklik adenozin monofosfat; SSS, santral sinir sistemi; DAG, diasilgliserol; IP₃, inositol trifosfat

KONTROL LİSTESİ

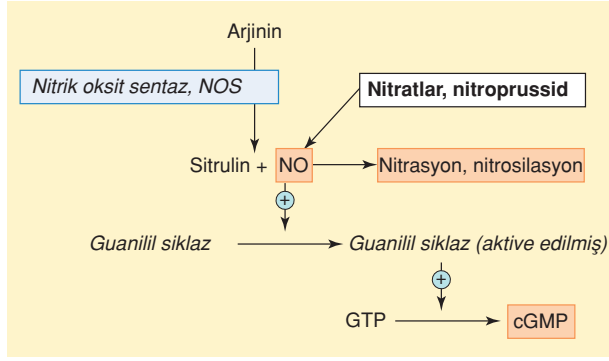
Bu bölümü tamamladığınızda, aşağıdakileri yapabiliyor olmalısınız;

- ❑ Anjiyotensin II reseptöründe bir antagonist ve ANG II oluşumunu azaltan en az 2 ilaç söyleyebilmelisiniz.
- ❑ Bradikinin ve beyin natriüretik peptidin başlıca etkilerini özetleyebilmelisiniz.
- ❑ Dönüştürücü enzim (peptidil dipeptidaz, kininaz II) fonksiyonlarını açıklayabilmelisiniz.
- ❑ İki potent vazokonstriktör peptidi söyleyebilmelisiniz.
- ❑ Vazoaktif intestinal peptid ve P maddesinin etkilerini açıklayabilmelisiniz.
- ❑ Bosentan ve aprepitantın klinik uygulamalarını açıklayabilmelisiniz.
- ❑ Migren tipi baş ağrısında kullanılan CGRP antagonistlerini tanımlayabilmelisiniz.

İLAÇ ÖZET TABLOSU: Vazoaktif Peptidler ve Onları Etkileyen İlaçlar

Alt Sınıf	Etki Mekanizması	Klinik Uygulamalar	Farmakokinetik	Toksiste, Etkileşmeler
Renin-anjiyotensin antagonistleri				
Aliskiren	Renin inhibitörü Anjiyotensin I ve II ve aldosteron sekresyonunu azaltır	Hipertansiyon	Oral Etki süresi: 12 saat	Anjiyoödem, renal bozukluk
Kaptopril, enalapril, diğerleri	ADE inhibitörü, anjiyotensin II'yi ve aldosteron sekresyonunu azaltır Bradikinin artırır	Hipertansiyon, kalp yetmezliği	Oral Yarılma ömrü: ~ 2 saat ancak yüksek dozlar ~ 12 saat etki için kullanılır	Öksürük, teratojenik, hiperkalemi
Losartan, valsartan, diğer ARB'leri	AT ₁ reseptör inhibitörü; anjiyotensin II etkilerini azaltır	Hipertansiyon	Oral Etki süresi: 6-8 saat	Teratojenik, hiperkalemi
Kinin antagonistleri				
Ecallantid	Kalikrein inhibitörü • bradikinin düzeylerini düşürür	Hereditör anjiyoödem	Subkutan Etki süresi: 2 saat	Hipersensitivite reaksiyonları
İkatibant	B ₂ bradikinin reseptör blokörü	Hereditör anjiyoödem	Subkutan Etki süresi :1 saat	Hepatik toksiste, hipersensitivite reaksiyonları
Natriüretik peptidler				
Nesiritid	BNP reseptör agonisti	Akut kalp yetmezliği	Parenteral yarılma ömrü: 18 dk	Böbrek hasarı, hipotansiyon
Neprilisin inhibitörü				
Sakubitril	Neprilisin inhibitörü	Kronik kalp yetmezliği	Oral (peptid değil)	Anjiyoödem, hiperkalemi, hipotansiyon
Endotelin antagonistleri				
Bosentan, macitentan	ET _A ve ET _B reseptör antagonistleridir	Pulmoner hipertansiyon	Oral Yarılma ömrü: 5 saat	Hepatik bozukluk, olası teratojenite
<i>Ambrisentan: bosentan gibi ET antagonisti, ETA reseptörüne karşı daha selektif</i>				

(devamı)



ŞEKİL 19-1 Nitrik oksit sentezi ve NO-içeren ilaçlardan NO salıverilme yolağı ve sGMP (siklik guanozin monofosfat) sentezinin stimülasyon mekanizması. sGMP'nin düz kas gevşemesi üzerine etkileri Şekil 12-3'te gösterilmektedir. GTP, guanozin trifosfat.

EKSOJEN NO DÖNÖRLERİ

NO, **nitroprussid** (bkz. Bölüm 11), **nitratlar** (bkz. Bölüm 12) ve **nitritler** dahil olmak üzere birçok önemli ilaçtan salıverilir. Nitroprussidten salıverilme kanda oksijen varlığında kendiliğinden meydana gelirken nitrat ve nitritlerden salıverilme hücre içinde ve mitokondriyal enzim ALDH2 ve sistein gibi tiyol bileşiklerinin varlığını gerektirir (bkz. Bölüm 12). Endojen tiyol bileşikler tükenirse, nitratlara ve nitritlere karşı tolerans gelişebilir.

BECERİ KAZANDIRMA SORUSU: İNERVE OLMAYAN RESEPTÖRLER (BKZ. 6. BÖLÜM)

Kan damarlarında bulunan inerve olmayan reseptörleri sıralayın ve bunların ikinci ulak etki mekanizmalarını açıklayın. Beceri kazandırma sorusunun yanıtı bölümün sonunda bulunmaktadır.

NO ETKİLERİ

A. Düz Kas

NO, tüm vasküler yataklarda güçlü bir vazodilatör ve erektil doku gibi diğer birçok düz kas dokularında güçlü bir gevşeticidir. Bu etkinin mekanizması, solubl guanilil siklazın (sGC, Şekil 19-1) aktivasyonunu ve siklik guanozin monofosfatın (sGMP) sentezini içerir. Bu sGMP, sırayla, miyozin hafif zincirlerinin fosforilasyonunu ve inaktivasyonunu kolaylaştırır, bu da düz kasın gevşemesine neden olur (bkz. Şekil 12-3). NO, ereksiyona neden olan kan akışını sağlamak için düz kas gevşemesinin gerekli olduğu erektil doku fonksiyonunda fizyolojik bir rol oynar. NO, septik şokta hipotansiyona patofizyolojik katkıda bulunuyor gibi görünmektedir.

Riociguat *indirek* NO etkilerini artırır. Sınıfında ilk olan bu ilaç, sGC'ye bağlanır ve onu aktive eder ve NO'ya olan afinitesini artırır. Bu, artan bir sGMP üretimi ile sonuçlanır. Oral olarak aktiftir, 5-10 saat yarılanma ömrüne sahiptir, ve nitrat ve diğer NO donörleri ile aditif etkileri vardır. Fetal hasara neden olur ve gebelikte kontrendikedir.

B. Hücre Adezyonu

NO, trombosit agregasyonunda azalma ve vasküler endoteliuma nötrofil adezyonunda azalma ile sonuçlanan hücre adezyonu üzerinde etkilere sahiptir. İkinci etki muhtemelen, adezyon moleküllerinin, örneğin integrinlerin endotel hücreleri tarafından azaltılmış ekspresyonundan kaynaklanmaktadır.

C. İnflamasyon

Doku hasarı NO sentezine neden olur. NO, hem doğrudan hem de siklooksijenaz 2 tarafından prostaglandin sentezinin uyarak inflamasyonu artırır.

D. Diğer Etkiler

Bazı kanıtlar, NO'nun bir nörotransmitter olarak davranabileceğini düşündürmektedir. NO ayrıca bazı apoptoz ve hücre ölümü tiplerinde ve parazitlere karşı konak reaksiyonlarında rol oynayabilir. NO konsantrasyonunun aşırı olması (örneğin, solunan NO'dan veya nitritlerden) hemoglobini methemoglobine dönüştürür ve hipoksi ile sonuçlanabilir.

NO İNHİBİTÖRLERİNİN KLİNİK KULLANIMI

NO sentez *inhibitörleri* büyük bir araştırma alanı olmasına rağmen, hiçbiri şu anda klinik kullanımda değildir. NO, heme ve hemoglobin tarafından inaktive edilebilir, ancak bu uygulama araştırma aşamasındadır.

Aksine, endojen NO sentezini *aktive* eden ilaçlar ve molekül donörleri, NO keşfedilmeden çok önce kullanımdaydılar ve klinik tıpta çok önemli olmaya devam etmektedirler. Nitroprussidin (bkz. Bölüm 11) ve nitrat ve nitritlerin (bkz. Bölüm 12) kardiyovasküler uygulamaları daha önce bahsedilmiştir. Preeklamps, pulmoner hipertansiyon ve akut respiratuvar sendrom tedavisi şu anda klinik araştırma aşamasındadır. Pulmoner hastalık çalışmalarından elde edilen erken sonuçlar umut verici görünmektedir ve bir NO gazı preparatı (**INOMax**), hipoksik solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda ve pulmoner hipertansiyonu olan yetişkinlerde kullanım için onaylanmıştır. **Riociguat** ayrıca pulmoner arteriyel hipertansiyonda kullanım için onaylanmıştır. Oral olarak verilir ve karaciğerde metabolize edilir.

Preklinik çalışmalar, NO donör ilaçlarının kronik kullanımının veya arginin ile diyet takviyesinin, özellikle nakil organlarda ateroskleroza yavaşlatmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, greftlerin *akut reddi*, NOS enzimlerinin upregülasyonunu içerebilir ve bu enzimlerin inhibisyonu, greft sağkalım süresini uzatabilir.

Faydalı Terimler

Bronşiyal hiperreaktivite	Antijenlere ve iritanlara karşı bronkokonstriktör yanıtında patolojik artış; bronşiyal inflamasyon neden olur
IgE aracılı hastalık	IgE antikorlarının aracılık ettiği aşırı veya yanlış yönlendirilmiş bağışıklık cevabının neden olduğu hastalık. Örnek: astım
Mast hücre degranülasyonu	İnflamasyon ve bronkokonstriksiyon mediyatörlerinin saliverilmesi ile mast hücrelerinden granüllerin (veziküller) ekzositozu
Fosfodiesteraz (PDE)	Siklik nükleotitleri nükleotitlere indirgeyen enzimler ailesi, örneğin ikinci haberci sAMP'yi (aktif) AMP'ye (inaktif) veya sGMP'yi GMP'ye dönüştüren enzim ailesi
Taşıflaksı	Bir uyarana (örneğin, bir bronkodilatör ilaç) karşı hızlı yanıt verme kaybı.

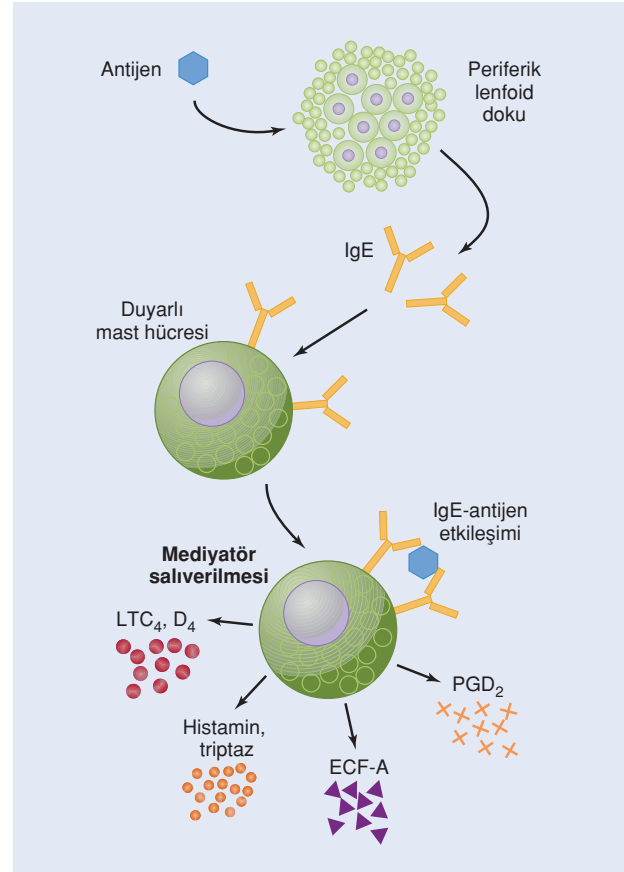
ASTIM VE KOAH PATAFİZYOLOJİSİ

Astım bronkokonstriksiyonunun asıl nedeni, IgE ile duyarılaştırılmış mast hücrelerinden ve immünolojik cevapla ilişkili diğer hücrelerden birkaç mediyatörün saliverilmesidir (Şekil 20-1). Bu mediyatörler arasında, lökotrienler LTC₄ ve LTD₄, triptaz, histamin ve prostaglandin D₂ yer alır. Bu maddeler bronkokonstriksiyon ve sekresyon artışından oluşan “erken yanıtı” sağlar. Ek olarak, LTB₄ gibi kemotaktik mediyatörler, inflamatuvar hücreleri hava yollarına çeker ve birkaç sitokin ve bazı enzimler saliverilir, bu da inflamasyona yol açan “geç yanıtı” ile sonuçlanır. Kronik inflamasyon, antijenler, histamin, muskarinik agonistler ve kükürt dioksit (SO₂) ve soğuk hava gibi tahriş edici maddeler dahil olmak üzere çeşitli solunan maddelere karşı belirgin bronşiyal **hiperreaktiviteye** yol açar. Bu reaktiviteye kısmen vagal refleksler aracılık eder.

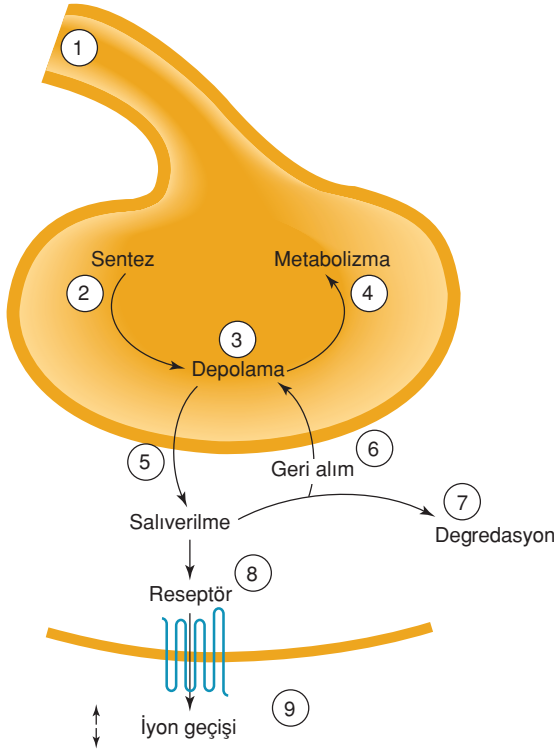
KOAH, hava yollarında ve parankimde bir dereceye kadar kalıcı yapısal hasar ile karakterizedir; semptomların alevlenmesi (hırıltı, nefes darlığı, öksürük) genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu (astım gibi) tarafından tetiklenir. Bununla birlikte, KOAH esas olarak yaşlı hastalarda (özellikle uzun süreli sigara içenlerde) ortaya çıkar. Eozinofilik inflamasyondan ziyade nötrofilik inflamasyonla ilişkilidir, bronkodilatörlerle geri dönüşümlüdür ve kortikosteroidlere astımdan daha az yanıt verir.

ASTIM TEDAVİ STRATEJİLERİ

Akut bronkospazm hızla tedavi edilmeli ve bronkodilatörler (“rahatlatıcı” ilaçlar) ile rahatlatılmalıdır. **β₂ agonistleri, muskarinik antagonistler ve teofilin** ve türevleri bu endikasyon için mevcuttur. Uzun süreli koruyucu tedavi, hava yollarındaki inflamatuvar sürecin “kontrol eden” ilaçlarla kontrol edilmesini gerektirir. Kronik astım tedavisinde en önemli anti-inflamatuvar ilaçlar **kortikosteroidlerdir**. Uzun etkili β₂ agonistleri (LABA’lar) kortikosteroidlere cevabı artırabilir. IgE ve bazı interlökinlere karşı antikorlar da kronik tedavide kullanılır. **Lökotrien antagonistlerinin** hem bronkokonstriksiyon hem de inflamasyon üzerinde etkileri vardır, ancak sadece profilaksi için kullanılırlar. Nazal **oksijen**, herhangi bir nedene bağlı akut bronkospazm için temel tedavidir.



ŞEKİL 20-1 Astımın patogenezi için immünolojik model. Antijene maruz kalma, mast hücrelerine ve diğer inflamatuvar hücrelere bağlanan ve onları duyarlı hale getiren IgE'nin sentezine neden olur. Bu tür duyarılaştırılmış hücreler antijen ile uyarıldığında, astımda erken bronkokonstriktör cevabın belirtilerinin çoğundan sorumlu çeşitli mediyatörler saliverilir. LTC₄, D₄, lökotrienler C₄ ve D₄; ECF-A, eozinofil kemotaktik faktör-A; PGD₂, prostaglandin D₂. (Austen KF ve Lichtenstein LM'nin izniyle değiştirilmiştir.; Asthma: Physiology, Immunopharmacology, and Treatment. Philadelphia, PA: Academic Press; 1974.).



ŞEKİL 21-2 SSS ilaç etki bölgeleri. İlaçlar (1) presinaptik lifteki aksiyon potansiyelini değiştirebilir; (2) transmitter sentezi; (3) depolama; (4) metabolizma; (5) salıverilme; (6) geri alım; (7) degradasyon; (8) transmitter reseptörünü; veya (9) iyon geçişinde reseptöre bağlı azalma veya artış (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle uyarlanmıştır.)

tikonvülsanlar (örn., karbamazepin, fenitoin), lokal anestezikler ve genel anestezide kullanılan bazı ilaçlar örnek olarak verilebilir. Bununla birlikte, terapötik olarak önemli SSS ilaçlarının pek çoğunun etkileri ağırlıklı olarak sinapslarda meydana gelir. Olası mekanizmalar Şekil 21-2 de gösterilmektedir. Böylece daha önce belirtildiği gibi ilaçlar transmitterlerin sentezi, depolanması, salınımı, geri alımı ve metabolizmalarını presinaptik olarak değiştirerek etkilerini gösterebilirler. Diğer ilaçlar spesifik transmitterlerin presinaptik ve postsinaptik reseptörlerini aktive veya bloke edebilir ya da ikincil habercilerin etkilerine müdahale edebilirler. SSS' de ilaç etkisinin seçiciliği büyük oranda farklı nörotransmitterleri kullanan ve farklı fonksiyonlara yarayan ağlara ayrılan farklı nöron grupları üzerine kuruludur. Transmitter geri alımını değiştiren ilaçlar (Şekil 21-2, 6 ile gösterilen bölüm) özellikle 5-HT, noradrenerjik ve dopaminerjik sinapslar için önemlidir. Serotonin ve noradrenalin taşıyıcıları (SERT ve NET) antidepresan ilaçların hedef molekülleri, NET ve dopamin geri alım taşıyıcıları amfetamin ve kokainin hedef molekülleri. Birkaç nörotoksik madde ise sinir hücrelerine zarar verebilir veya öldürebilir. Örneğin, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) nigrostriyatal dopaminerjik yolaktaki nöronlar için sitotoksiktir.

SSS ORGANİZASYONUNUN ROLÜ

SSS hiyerarşik ve diffüz olmak üzere iki çeşit nöronal sistem içerir.

A. Hiyerarşik Sistemler

Bu sistemler anatomik dağılımları bakımından sınırlıdır ve genellikle geniş miyelinli, hızlı iletken lifler içerir. Hiyerarşik sistemler büyük duyuşal ve motor fonksiyonları kontrol ederler. Bu sistemler aynı zamanda transmitter olarak GABA veya glisin kullanan çok fazla sayıda küçük inhibitör internöronlar içerir. Hiyerarşik sistemi etkileyen ilaçlar sıklıkla SSS' ni baştan başa uyarabilecek etkilere sahiptir.

B. Diffüz Sistemler

Diffüz veya spesifik olmayan sistemler tek bir hücrenin sıklıkla birçok farklı alana dallar gönderebildiği geniş bir dağılıma sahiptir. Aksonları incedir ve dallar birçok hücreyle tekrar tekrar sinaps oluşturur. Aksonlar genellikle transmitter veziküllerini içeren periyodik genişlemelere (varikozite) sahiptir. Yaygın olarak metabotropik reseptörler üzerine etki eden diffüz sistemdeki transmitterler aminler (noradrenalin, dopamin, serotonin) ve peptitlerdir. Bu sistemleri etkileyen ilaçlar dikkat, iştah ve duyuşal durum gibi SSS işlevleri üzerinde belirgin etkilere sahiptir.

SANTRAL SİNAPSLARDAKİ TRANSMİTTERLER

A. Transmitter Olma Kriterleri

Aday bir kimyasalın bir nörotransmitter olarak kabul edilebilmesi için (1) sinaptik alanda diğer alanlara göre daha yüksek konsantrasyonda bulunmalı (yani uygun alanlarda lokalize olmalıdır), (2) kalsiyuma bağımlı bir mekanizma yoluyla elektriksel veya kimyasal stimülasyonla salıverilmeli ve (3) sinapsın fizyolojik aktivasyonu ile aynı tür postsinaptik yanıtı üretmelidir (sinaptik taklit sergilemelidir). Tablo 21-1' de SSS'de günümüzde nörotransmitter olarak kabul edilen en önemli kimyasallar listelenmiştir.

B. Glutamik asit

Glutamik asit SSS' deki **en önemli eksistatör transmitterdir**, beyindeki çoğu nöron glutamik asit tarafından uyarılır. Sinaptik veziküllerdeki yüksek konsantrasyonda glutamik asit, veziküler glutamat taşıyıcı (VGLUT) tarafından elde edilir. İyotropik ve metabotropik reseptörleri tanımlanmıştır. Glutamata duyarlı kanalların üç ana alt tipi vardır. N-metil-D-aspartat (**NMDA**) **reseptörü** ile ilişkili kanal, artan Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} akımına aracılık eder. NMDA reseptörü, **fensiklidin** (PCP) ve **ketamin** tarafından bloke edilir ve buna bağlı olarak kanal akımı azalır. NMDA reseptörlerinin uzun süreli potansiyasyon fenomeni aracılığıyla öğrenme ve hafızayla ilişkili sinaptik plastisitede rol oynayabileceği düşünülmektedir. **Memantin** Alzheimer demansının tedavisinde kullanılan bir NMDA reseptör antagonistidir.

Faydalı Terimler

Psikolojik Bağımlılık	Bir ilaca verilen yanıtın, uyuşturucu kullananın kendisini uyuşturucuyu kullanmak zorunda hissetmesi ve zararına rağmen ilacı kullanmaya devam etmesi durumu
Anestezi	Ağrıya verilen yanıtın ortadan kalkmasıyla ilişkili olarak bilinç kaybı
Anksiyolitik	İlacın anksiyeteyi azaltması ve sedasyon yapması
Fizyolojik Bağımlılık	Bir ilaca verilen yanıtın, ilacın kullanımının durdurulmasıyla hoş olmayan, muhtemelen yaşamı tehdit eden semptomlara yol açması, genellikle ilacın etkilerinin tam tersinin ortaya çıkması
Hipnoz	Uykunun indüklenmesi
REM uykusu	Hızlı göz hareketleriyle ilişkili uyku evresi; rüya görme en çok REM uykusu sırasında gerçekleşir
Sedasyon	Anksiyetinin azaltılması
Tolerans	İlaç etkisinin azalması, aynı etkinin sürdürülmesi için doz atışının gerekmesi

ETKİ MEKANİZMALARİ

Sedatif-hipnotik ilaçlar için tek bir etki mekanizması yoktur, farklı kimyasal alt gruplar farklı etki mekanizmalarına sahiptir. Bazı ilaçlar (örn., benzodiazepinler) spesifik reseptörleri etkileyerek nöronal membran inhibisyonunu artırır.

A. Benzodiazepinler

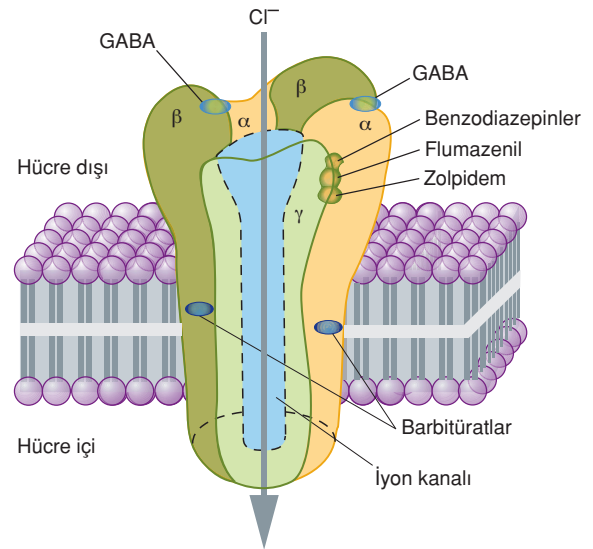
GABA, SSS' deki inhibisyonla en çok ilişkili olan transmittördür ve GABA_A reseptörü bu etkiye aracılık eder. Benzodiazepin reseptörleri (BZ reseptörleri) GABA_A reseptör molekülü üzerinde bulunur ve bu nedenle talamus, limbik yapılar ve serebral korteks dahil olmak üzere birçok beyin bölgesinde bulunur. GABA_A reseptör-klorür iyon kanalı makromoleküler kompleksi, her biri 4 transmembran alanına sahip 5 alt birimden oluşan pentamerik bir yapıdır. GABA_A reseptörünün ana izoformu iki α_1 , iki β_2 ve bir γ_2 alt biriminden oluşur. Bu izoformda, benzodiazepinler için bağlanma bölgesi bir α_1 ve γ_2 alt birimi arasındadır. Bununla birlikte, benzodiazepinler ayrıca α_2 , α_3 ve α_5 alt birimleri içeren diğer GABA_A reseptör izoformlarına da bağlanır. Benzodiazepinlerin bağlanması, artan klorür iyonu akımı yoluyla uygulanan GABA'nın inhibe edici etkilerini kolaylaştırır (Şekil 22-1). GABA_B reseptörleri potasyum kanallarına bağlanır, bu reseptörlerin baklofen tarafından aktivasyonu kanalları açar ve hiperpolarizasyona neden olur.

Benzodiazepinler, GABA aracılı klorür iyon kanalı açılma sıklığını artırır. **Flumazenil**, benzodiazepinlerin SSS etkilerini tersine çevirir ve BZ reseptörlerinde bir **antagonist** olarak sınıflandırılır. Buna karşılık, bazı **β -karbolinler**, BZ reseptörleri için yüksek bir afiniteye sahiptir ve anksiyojenik ve konvülsan etkilere neden olabilir. Bu ilaçlar invers agonistler olarak sınıflandırılır.

B. Barbitüratlar

Barbitüratlar, orta beyin retiküler oluşumundaki nöronal aktiviteyi baskılayarak, GABA ve glisin inhibitör etkilerini kolaylaştırır ve uzatır. Barbitüratlar ayrıca GABA_A reseptörünün çoklu izoformlarına da bağlanır, ancak benzodiaze-

pinlerin etkileşime girdiği yerlerden farklı bölgelerde. Etkileri flumazenil tarafından antagonize edilmez. Barbitüratlar, GABA aracılı klorür iyon kanalı açılma süresini uzatır. Ayrıca uyarıcı iletili glutamik asidi ve yüksek konsantrasyonda sodyum kanallarını bloke edebilirler.



ŞEKİL 22-1 GABA_A reseptör-klorür iyon kanalı makromoleküler kompleksinin bir modeli. Bir hetero-oligomerik glikoprotein olan kompleks, 5 veya daha fazla membrana yayılan alt birimden oluşur. α , β ve γ alt birimlerinin çoklu formları, GABA_A reseptörlerinin moleküler heterojenite göstermesi için çeşitli pentamerik kombinasyonlarda düzenlenir. GABA, α ve β alt birimleri arasındaki iki bölgede etkileşime girerek klorür kanalının açılmasını tetikleyerek membran hiperpolarizasyonuna neden olur. Benzodiazepinlerin ve zolpidem gibi daha yeni hipnotik ilaçların bağlanması, α ve γ alt birimleri arasında tek bir bölgede meydana gelir ve klorür iyon kanalının açılması sürecini kolaylaştırır. Benzodiazepin antagonisti flumazenil de bu bölgeye bağlanır ve zolpidem'in hipnotik etkilerini tersine çevirebilir. Bu bağlanma bölgelerinin barbitüratlarınkinden farklı olduğuna dikkat edilmelidir (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

KONTROL LİSTESİ

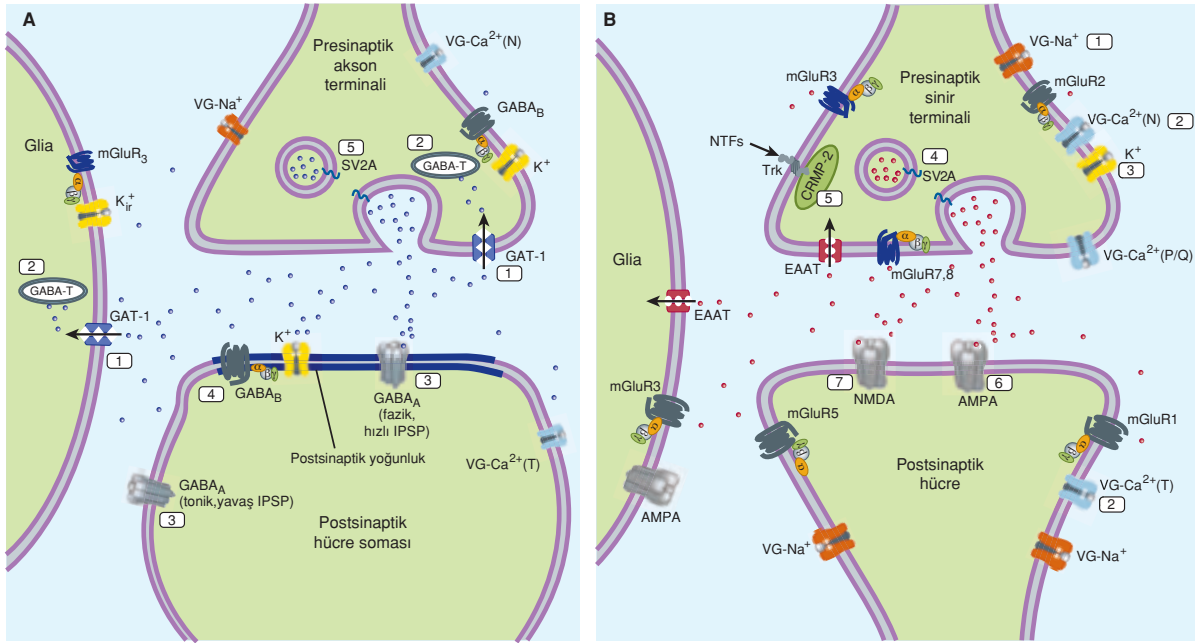
Bu bölümdekileri tamamladığınızda, aşağıdakileri yapabiliyor olmalısınız;

- ❑ Etanol metabolizması için biyokimyasal yolları çizebilmeli ve fomepizol ve disülfiramın nereye etki ettiğini bilmelisiniz.
- ❑ Etanolün karakteristik farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerini özetlemek.
- ❑ Akut alkol alımının SSS depresan etkilerine toleransı olmayan bir kişide kandaki alkol düzeylerini ilişkilendirebilmelisiniz.
- ❑ Kronik etanol alımının toksik etkilerini tanımlayabilmelisiniz.
- ❑ Fetal alkol sendromunu tanımlayabilmelisiniz.
- ❑ Etanol doz aşımı tedavisini açıklayabilmelisiniz.
- ❑ (1) Alkol yoksunluk sendromunun farmakoterapisini ve (2) alkol kullanım bozukluğunu özetleyebilmelisiniz.
- ❑ (1) Metanol ve (2) etilen glikol ile akut zehirlenmenin toksisitesini ve tedavisini tanımlayabilmelisiniz.

İLAÇ ÖZET TABLOSU: Alkoller

Alt grup	Etki Mekanizması	Klinik Kullanım	Farmakokinetik	Zehirlenme ve ilaç Etkileşimleri
Alkoller				
Etanol	Nörotransmitterler reseptörleri, iyon kanalları ve sinyal yolları üzerine çoklu etkiler	Metanol ve etilen glikol zehirlenmelerinde antidot	Sıfır-derece kinetiğine göre metabolizma, doza bağlı etki süresi	Toksiste: Akut hasar, SSS depresyonu ve solunum yetmezliği. Kronik hasar, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve santral ve periferik sinir sistemi dahil pek çok sistem üzerinde etkileşimler: CYP2E1 indüksiyonu. Asetaminofenin toksik metabolite dönüştürülmesinin artışı
<i>Metanol:</i> Zehirlenme karakteristik görme bozukluğuna ek olarak koma, nöbetler, asidoz ve solunum yetmezliği nedeniyle ölüme neden olan toksik seviyelere neden olur. <i>Etilen Glikol:</i> Zehirlenme böbrek hasarına ve şiddetli asidoza neden olan toksik aldehytler ve oksalat oluşturur.				
Akut etanol yoksunluğunda kullanılan ilaçlar				
Diazepam	GABA _A reseptörlerinin GABA aracılı aktivasyonunu kolaylaştıran BZ reseptör agonisti	Akut etanol yoksunluğu sendromunun önlenmesi ve tedavisi • Bkz. Bölüm 22	Bkz. Bölüm 22	Bkz. Bölüm 22
Diğer uzun etkili benzodiazepinler (örn. klordiazepoksit) ve barbitüratlar da etkilidir (Bkz. Bölüm 22)				
Tiamin (B ₁ vitamini)	Koenzim tiamin pirofosfatın sentezi için gerekli olan temel vitamin	Wernicke-Korsakoff sendromunu önlemek için alkol bağımlılığından şüphelenilen hastalara uygulanır	Parenteral uygulama	Yok

(Devam ediyor)



ŞEKİL 24-1 Panel A: İnhibitör, GABAerjik sinapsta antiepileptik ilaçlar için moleküler hedefler. Bunlara “spesifik” hedefler dahildir: 1, GABA taşıyıcıları (özellikle GAT-1, tiagabin); 2, GABA-transaminaz (GABA-T, vigabatrin); 3, GABA_A reseptörleri (benzodiazepinler); potansiyel olarak, 4, GABA_B reseptörleri; ve 5, sinaptik veziküler proteinler (SV2A). Etkilere ayrıca voltaj kapılı (VK) iyon kanalları ve sinaptik proteinler gibi “spesifik olmayan” hedefler aracılık edebilir. IPSP, inhibitör postsinaptik potansiyel. Mavi noktalar GABA’yı temsil eder. Panel B: Eksitator, glutamaterjik sinapsta antiepileptik ilaçlar için moleküler hedefler. Glutamat salınımını azaltan presinaptik hedefler arasında 1, VK-Na⁺ kanalları (fenitoin, karbamazepin, lamotrigin ve lakozamid); 2, VK-Ca²⁺ kanalları (etosüksimid, lamotrigin, gabapentin ve pregabalin); 3, K⁺ kanalları (retigabin); 4, sinaptik damar proteinleri, SV2A (levetirasetam); ve 5, CRMP-2, kollapsin-tepki aracılı protein-2. Postsinaptik hedefler 6, AMPA reseptörleri (fenobarbital, topiramet, lamotrigin ve perampanel tarafından bloke edilir) ve 7, NMDA reseptörleri (felbamat tarafından bloke edilir) içerir. EAAT, eksitator amino asit taşıyıcı; NTF’ler, nörotrofik faktörler. Kırmızı noktalar glutamayı temsil eder. (Basic & Clinical Pharmacology 12. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2012 editörleri Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ’nin izniyle çoğaltılmıştır.)

GABA’nın inhibitör etkilerini arttıran diğer ilaçlar **felbamat**, **topiramet** ve **valproat**tır.

C. Kalsiyum Kanal Blokajı

Etosüksimid, özellikle ritmik kortikal deşarj oluşturmak için pacemaker gibi davranan talamik nöronlarda düşük eşikli (T-tipi) Ca²⁺ akışını inhibe eder. **Valproat** için olduğu kadar hem **gabapentin** hem de **pregabalin** için de benzer bir etki bildirilmiştir. **Gabapentin** ve **pregabalin** için özellikle glutamaterjik sinir uçlarında birincil etki bu şekilde olabilir.

D. Glutamat Sinapsları ve Diğer Mekanizmalar

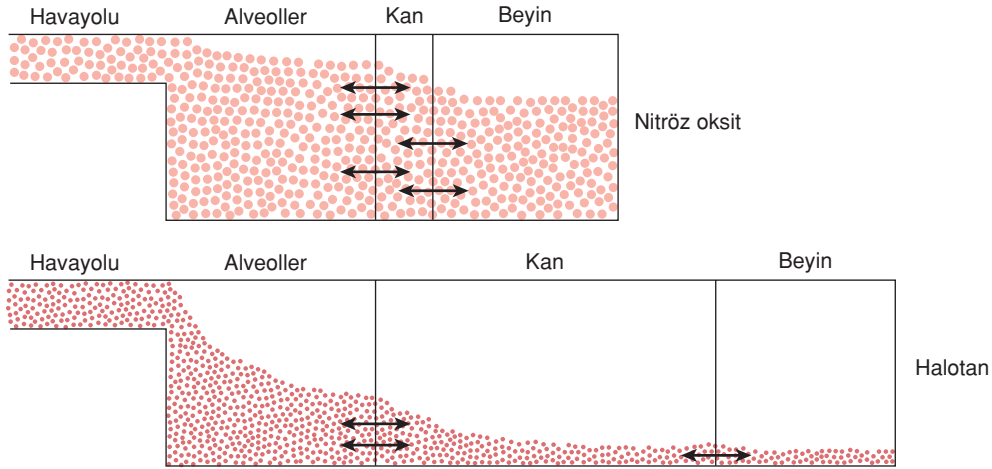
Levetirasetam, glutamat içeren transmitter veziküller üzerinde SV2A proteinini bağlar ve glutamat salınımı azalır. **Valproat**, kalsiyum kanalları üzerindeki etkisine ek olarak, muhtemelen K⁺ kanal permeabilitesini artırarak nöronal membran hiperpolarizasyonuna neden olur. **Retigabin (ezogabin)** ayrıca K⁺ kanal aktivitesini artırır ve glutamat terminallerinin depolarizasyonunu inhibe ederler. **Perampanel**, glutamat AMPA reseptörlerinde nonkompetitif bir

antagonisttir ve duyarlı nöronlarda anormal uyarının yayılmasını önlemede özellikle etkili olabilir. **Felbamat**, glutamat NMDA reseptörlerini bloke eder. **Fenobarbital** hem sodyum kanallarına hem de GABA-klorür kanallarına etki etmesine rağmen, aynı zamanda bazen glutamat reseptörlerinde bir antagonist görevi görür. **Topiramet** sodyum kanallarını bloke eder ve GABA’nın etkilerini potansiyelize eder ve ayrıca glutamat reseptörlerini bloke edebilir.

BE CERİ KAZANDIRMA SORUSU: ANTIARİTMİK İLAÇ ETKİLERİ (BKZ. BÖLÜM 14)

1. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarından hangilerinin kardiyak aritmilerdeki aktiviteleriyle ilgili teorik çıkarımları vardır?
2. Kardiyak aritmilerin tedavisinde antiepileptik ilaçların klinik kullanımlarını hatırlayın.

Beceri Kazandırma sorusu cevapları bölüm sonunda yer almaktadır.



ŞEKİL 25-1 Anestezi indüksiyonunun, neden çözünürlüğü yüksek olan anestezi gazlarıyla daha yavaş iken çözünürlüğü daha az olan gazlarla daha hızlı olduğunu gösteren yukarıdaki şematik diyagramda, çözünürlük kan kompartmanının boyutuyla temsil edilmiştir (ne kadar yüksek çözünürlük, o kadar büyük kompartman). Solunan havadaki 2 anestezi gazının belirli bir konsantrasyonu veya kısmi basıncına yönelik; halotanın kan parsiyel basıncının alveol parsiyel basıncına ulaşması için geçen süre nitrik okside göre daha uzundur. Beyindeki konsantrasyon kandaki konsantrasyon kadar hızlı yükselemeyeceği için, halotan ile indüklenen anestezi nitroz okside göre daha yavaş başlayacaktır (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

C. Minimum Alveolar Anestezik Konsantrasyonu

İnhale anestezinin gücü en iyi, hastaların %50'sinde standardize edilmiş ağırlı uyarana cevabı ortadan kaldırmak için gereken alveolar konsantrasyon olarak tanımlanan minimum alveolar anestezik konsantrasyonu (MAK) ile ölçülür. Her anestezik tanımlanmış bir MAK değerine sahiptir (Tablo 25-1), ancak bu değer yaş, kardiyovasküler durum ve adjuvan ilaç kullanımına bağlı olarak hastalar arasında değişebilir. MAK değeri tahminleri, inhale anesteziklerin nispeten dik bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu göstermektedir. İnfanlar ve yaşlı hastalar için MAK değerleri adolesan ve genç ye-

tişkinlerden daha düşüktür. Birkaç anestetik ajan aynı anda kullanıldığında, MAK değerleri aditifdir, örneğin 0,5 MAK nitroz oksit + 0,5 MAK desfluran = 1 MAK inhale anestetik.

D. İnhalasyon Anesteziklerin Etkileri

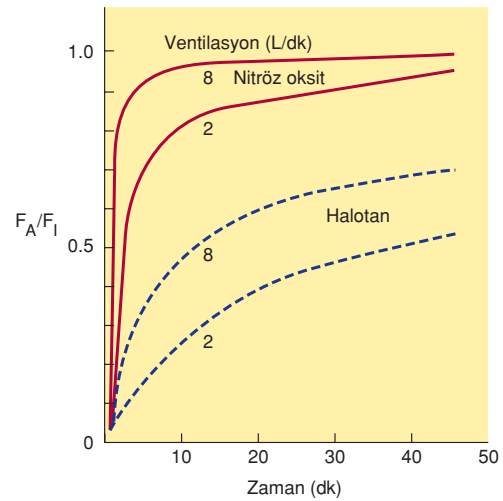
1. SSS etkileri—İnhale anestezikler beyin metabolik hızını düşürür. Vasküler rezistansı azaltır ve böylece serebral kan akımını artırır. Bu, intrakranyal basıncın artmasına neden olabilir. Enfluranın yüksek konsantrasyonları, diken ve dalga aktivitesine ve kas seğirmesine neden olabilir, ancak bu etki bu ilaca özgüdür. Nitroz oksit, düşük anestezik poten-

TABLO 25-1 İnhalasyon anesteziklerinin özellikleri.

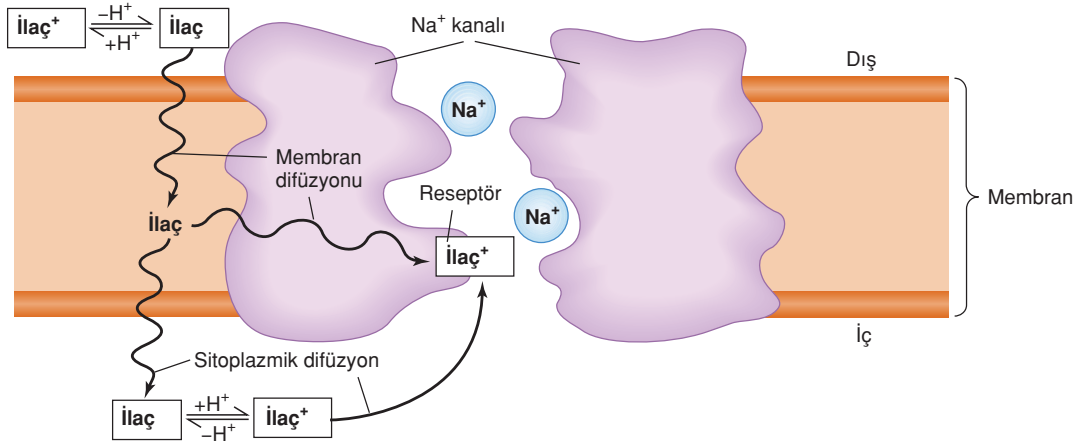
Anestezik	Kan:Gaz partisiyon katsayısı	Minimum Alveolar Konsantrasyon (%) ^a	Metabolizma
Nitroz oksit	0.47	>100	Yok
Desfluran	0.42	6.5	%<0.1
Sevofluran	0.69	2.0	%2-5 (florür)
İzofluran	1.40	1.4	<%2
Enfluran	1.80	1.7	%8
Halotan	2.30	0.75	>%40

^aMinimum alveolar konsantrasyon (MAK), standardize edilmiş ağırlı uyarana maruz kalan hastaların %50'sinde cevabı ortadan kaldıran anestezik konsantrasyondur. Bu tabloda MAK, inspire edilen gaz karışımının yüzdesi olarak ifade edilir.

(*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle uyarlanmıştır.)



ŞEKİL 25-2 Ventilasyon hızı ve arteriyel anestezik basınçları. Ventilasyon artışının (2 L/dk'ya karşı 8) halotanın dengelenmesi üzerinde nitroz oksite göre çok daha büyük bir etkisi vardır. FA/FI, alveolar ilaç konsantrasyonunun inhale konsantrasyona oranı. (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)



ŞEKİL 26-1 Uyarılabilir bir membranda (örneğin bir akson) sodyum kanalının ve bir lokal anestezik molekülün (ilaç) reseptörüne ulaşabileceği yolların şematik diyagramı. İlaç reseptörüne bağlandığında sodyum iyonları kanaldan geçemez. Lokal anestezik, yüksüz formda membranın içine difüze olur. Aköz hücre dışı ve hücre içi boşluklarda, yüklü form (ilaç⁺) mevcuttur.

İdrarın asitleştirilmesi, lokal anesteziklerin iyonizasyonunu destekler; bu tür ilaçların yüklü formları, noniyonize formlarından daha hızlı atılır.

ETKİ MEKANİZMASI

Lokal anestezikler voltaj bağlı sodyum kanallarını bloke eder ve sodyum iyonlarının hücre içine akışını azaltır, böylece membranın depolarizasyonunu önler ve aksiyon potansiyelinin iletimini engeller. Lokal anestezikler, reseptörlerine sitoplazmadan veya membrandan erişim sağlarlar (Şekil 26-1). İlaç molekülünün sitoplazmaya geçebilmesi için lipid membranını geçmesi gerektiğinden, yağda çözünen (noniyonize, yüksüz) form, iyonize forma göre daha hızlı etkin hücre içi konsantrasyonlara ulaşır. Öte yandan, ilacın iyonize (yüklü) formu aksonun içine girdikten sonra daha etkili bloke eder. Böylece, ilacın ilk olarak reseptör bölgesine ulaşmasında ve sonrasında etkiye neden olmasında hem noniyonize hem de iyonize formları önemli roller oynar. Sodyum kanalındaki reseptör bölgesinin lokal anes-

teziğe afinitesi, kanalın istirahat halinde, açık veya inaktif olmasına bakılmaksızın, kanalın durumunun bir işlevidir ve bu nedenle sodyum kanalını bloke eden antiaritmik ilaçlar için tanımlanan kullanım ve voltaj bağımlılığının kuralları burada da geçerlidir. (bkz. Bölüm 14). Özellikle, diğer faktörler eşitse, genellikle yavaş ateşleme liflerinden önce hızlı ateşleme lifleri bloke edilir. Hücre dışı yüksek K⁺ konsantrasyonları lokal anestezik etkiyi artırabilirken, yüksek hücre dışı Ca²⁺ bu durumu antagonize edebilir.

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

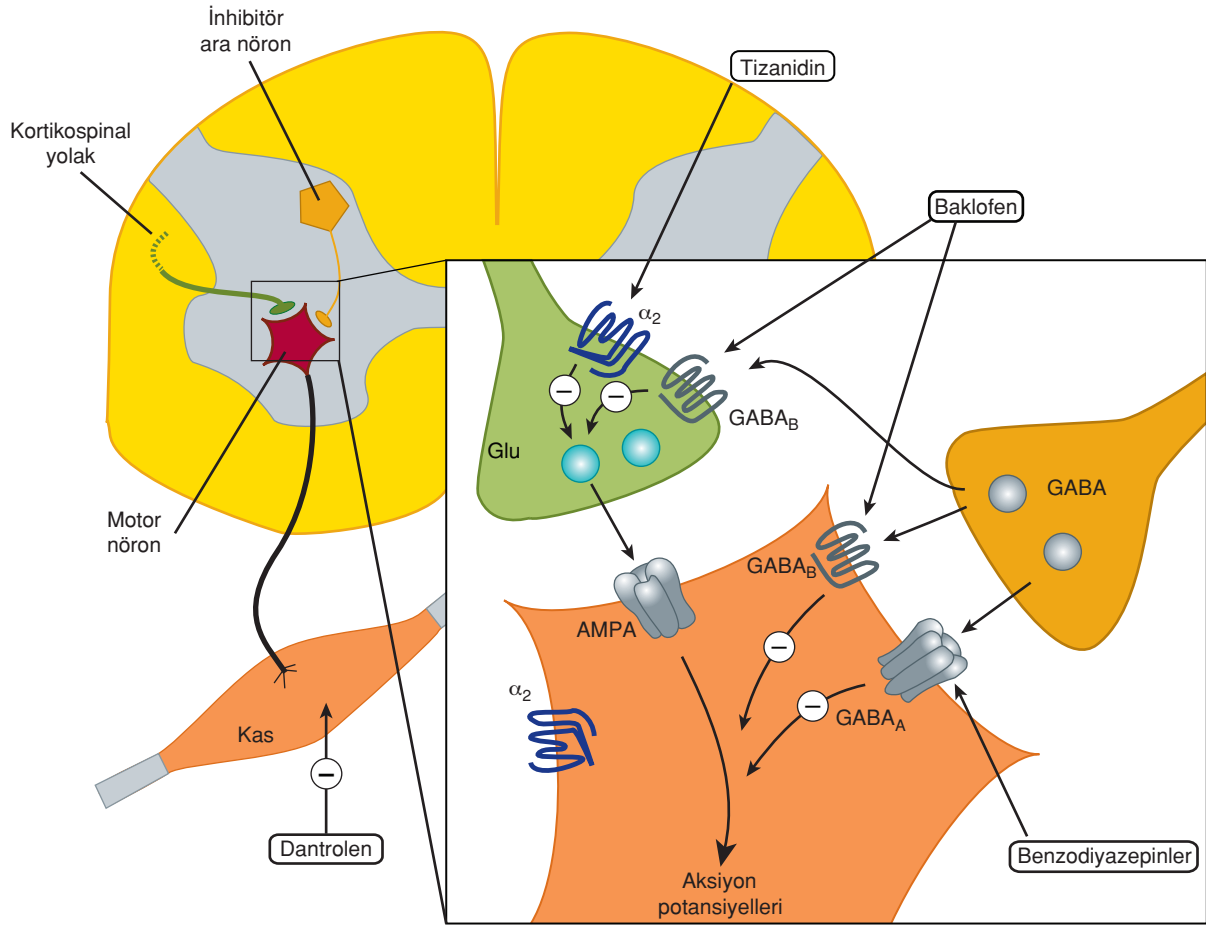
A. Sinirler

Çeşitli tipteki sinir liflerinin lokal anesteziklere karşı farklı duyarlılığı, lif çapına, miyelinizasyonuna, fizyolojik ateşleme hızına ve anatomik yerleşimine bağlıdır (Tablo 26-1). Genel olarak, küçük lifler büyük liflerden daha kolay bloke edilir ve miyelinli lifler, miyelinsiz liflerden daha kolay bloke edilir. Aktive ağrı lifleri hızlı ateşlenir; bu nedenle ağrı hissi

TABLO 26-1 Farklı sinir liflerinin blokaj duyarlılığı.

Lif tipi	Görevi	Çapı (µm)	Miyelinizasyon	İletim Hızı (m/s)	Blokaj Duyarlılığı
Tip A					
Alfa	Propriyosepsiyon, motor	12-20	Yoğun	70-120	+
Beta	Dokunma, basınç	5-12	Yoğun	30-70	++
Gama	Kas içcikleri	3-6	Yoğun	15-30	++
Delta	Ağrı, ateş	2-5	Yoğun	12-30	+++
Tip B	Pregangliyonik, otonom	<3	Hafif	3-15	++++
Tip C					
Dorsal kök	Ağrı	0.4-1.2	Yok	0.5-2.3	++++
Sempatik	Postgangliyonik	0.3-1.3	Yok	0.7-2.3	++++

(Basic & Clinical Pharmacology 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)



ŞEKİL 27-2 Spinal kordda benzodiazepinlerin ($GABA_A$), baklofenin ($GABA_B$), tizanidin (α_2) ve iskelet kasında dantrolenin spazmolitik etki bölgeleri. AMPA, amino hidroksil-metil izoksazol propiyonik asit, bir glutamat reseptör alt tipi ligandı; Glu, glutamaterjik nöron. (Basic & Clinical Pharmacology 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

kalsiyum salınımı ile karakterize bir hastalık olan malign hipertermi tedavisinde de etkilidir. Nadiren de olsa, süksinilkolin veya tübökürarin içeren genel anestezi protokolleri malign hipertermiyi tetikleyebilir (bkz. Bölüm 25). Bu acil durumda, kalsiyum salınımını bloke etmek için dantrolen intravenöz olarak verilir (bkz. Tablo 16-2).

3. Toksisite—Diazepam belirgin bir sedasyon oluşturur, ancak aynı miktarda kas gevşemesini indükleyen diğer sedatif-hipnotik ilaç dozlarının ürettiğinden daha hafif bir sedasyondur. Baklofen, diazepamdan biraz daha az sedasyona neden olur ve kronik kullanımda tolerans oluşabileceğinden ilacın bırakılması yavaş yapılmalıdır. Tizanidin asteni, uyuşukluk, ağız kuruluğu ve hipotansiyona neden olabilir. Dantrolen, önemli kas zayıflığı ortaya çıkarır, ancak diazepam veya baklofenden daha az sedasyona neden olur.

B. Akut Kas Spazmında Kullanılan İlaçlar

Kas yaralanmasından kaynaklanan akut spazmın tedavisi için birçok ilaç (örn, siklobenzaprin, metaksalon, metokarbamol, orfenadrin) kullanılmaktadır. Bu ilaçların çoğu sedatif veya beyin sapında etkilidir. Bu grubun tipik bir üyesi

olan siklobenzaprin, muhtemelen iskelet kası tonusunu koruyan polisınaptik reflekslere müdahale ederek beyin sapında hareket ettiğine inanılmaktadır. Bu ilaç oral yoldan aktiftir ve belirgin sedatif ve antimuskarinik etkilere sahiptir. **Siklobenzaprin** bazı hastalarda konfüzyona ve görsel halüsinasyonlara neden olabilir. Akut spazm için kullanılan bu ilaçların hiçbirisi serebral palsi veya omurilik hasarından kaynaklanan kas spazmlarında etkili değildir.

SORULAR

1. Hangisi süksinilkoline bağlı faz 1 depolarizan nöromusküler blokajın özelliklerindendir?
 - (A) Nikotinik reseptör antagonistleri ile kolayca tersine çevrilebilir.
 - (B) Belirgin muskarinik blokaj
 - (C) Bloğun son evrelerinde kas fasikülasyonları
 - (D) Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChE) ile tersine çevrilebilir.
 - (E) Tetanik uyarım periyodu boyunca devam eden gerilim

Yararlı Terimler

Atetoz	İstemsiz yavaş kıvrınma hareketleri, özellikle ellerde şiddetli; "mobil spazm"
Kore	İstemli aktiviteyi bozan düzensiz, öngörülemeyen, istemsiz kas kasılmaları
Distoni	Büküm ve tekrarlayan hareketler veya anormal duruş ile uzun süreli kas kasılmaları; ritmik seğirme şeklinde ortaya çıkabilir
Huntington hastalığı	Demans ve tuhaf istemsiz hareketlerle karakterize kalıtsal, erişkin başlangıçlı nörolojik bir hastalık
Parkinsonizm	Ayakları karıştırarak yürüme, kambur duruş, istirahat tremoru, konuşma bozukluğu, hareket güçlükleri ve nihayetinde zihinsel süreçlerin yavaşlaması ve bunama ile karakterize ilerleyici bir nörolojik hastalık
Tikler	Özellikle yüz ve kafa ile ilgili ani koordineli, genellikle tekrarlayan anormal hareketler
Tourette sendromu	Horlama, koklama ve istemsiz seslendirmeler (genellikle müstehcen) ile ilişkili çoklu tiklerle kendini gösteren, nedeni bilinmeyen nörolojik bir hastalık
Wilson hastalığı	Karaciğer, beyin, böbrekler ve gözlerde bakır birikimi olan kalıtsal (otozomal resesif) bir bozukluk; semptomlar arasında sarılık, kusma, titreme, kas zayıflığı, sert hareketler, karaciğer yetmezliği ve bunama bulunur.

kolinerjik nöronların striatal GABAerjik nöronlar üzerinde aşırı uyarıcı etkilerine yol açar; bu nedenle parkinsonizmde dopamin ve asetilkolin aktiviteleri dengesizdir (Şekil 28-1).

2. İlaça bağlı parkinsonizm—Birçok ilaç çoğunlukla geri dönüşümlü parkinson semptomlarına neden olabilir. En önemlileri, beyinde dopamin reseptörlerini bloke eden butirofenon ve fenotiyazin grubu **antipsikotik ilaçlardır**. Yüksek dozlarda **rezerpin**, muhtemelen beyinde dopamini tüketerek benzer semptomlara neden olur. **MPTP** (1 metil-

4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin), yasadışı bir meperidin analogunun sentezlenmesi girişiminin bir yan ürünü, nigrostriatal sistemde dopaminerjik nöronların yıkımı yoluyla geri dönüşsüz parkinsonizme neden olur. Tip B monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) ile tedavi, hayvanlarda MPTP nörotoksisitesine karşı koruma sağlar.

PARKINSONİZMDE İLAÇ TEDAVİSİ

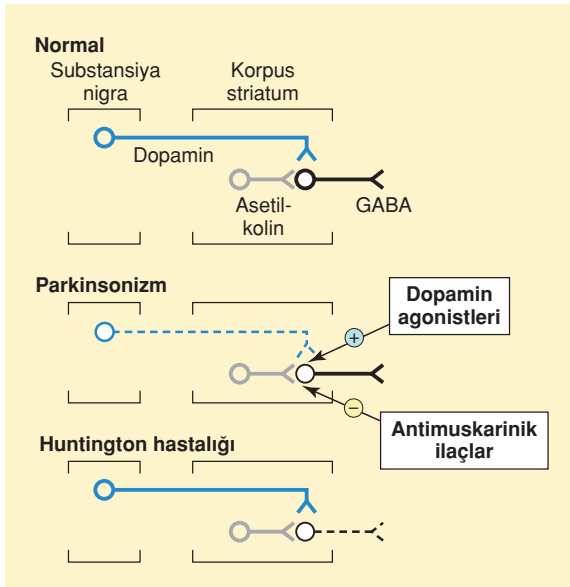
Parkinsonizmde ilaç tedavisi stratejileri, beyindeki dopamin aktivitesini arttırmayı, beyindeki muskarinik kolinerjik aktiviteyi azaltmayı veya her ikisini de içerir.

Substantia nigra'da birkaç dopamin reseptörü alt tipi mevcut olmasına rağmen, çoğu antiparkinson ilacının faydaları D₂ reseptör alt tipinin aktivasyonuna bağlıdır.

A. Levodopa

1. Etki Mekanizması—Dopamin biyoyararlanımı düşük olup, kan-beyin bariyerini kolayca geçemediğinden, öncüsü l-dopa (levodopa) kullanılır. Bu amino asit, l-amino asit taşıyıcısı (LAT) yoluyla beyne girer ve beyin de dahil olmak üzere birçok vücut dokusunda bulunan aromatik l-amino asit dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) enzimi tarafından dopamine dönüştürülür. Levodopa genellikle kan-beyin bariyerini geçmeyen ancak periferik dokularda dopa dekarboksilazı inhibe eden bir ilaç olan **karbidopa** ile birlikte verilir (Şekil 28-2). Bu kombinasyonla plazma yarı ömrü uzar, daha düşük levodopa dozları etkili olur ve daha az periferik yan etki meydana gelir. Uzatılmış salımlı bir formülasyon yakın zamanda onaylanmıştır.

2. Farmakolojik etkileri—Levodopa, parkinsonizm, özellikle bradikinezi belirtilerini iyileştirir; hatta ölüm oranını azaltır. Bununla birlikte, ilaç parkinsonizmi iyileştirmez, yanıtta dalgalanma olur ve zamanla yavaş yavaş azalır. Bu da hastalığın ilerlemesini yansıtabilir. Klinik yanıt dalgalanmaları, bazı durumlarda, levodopa dozlama zamanlaması

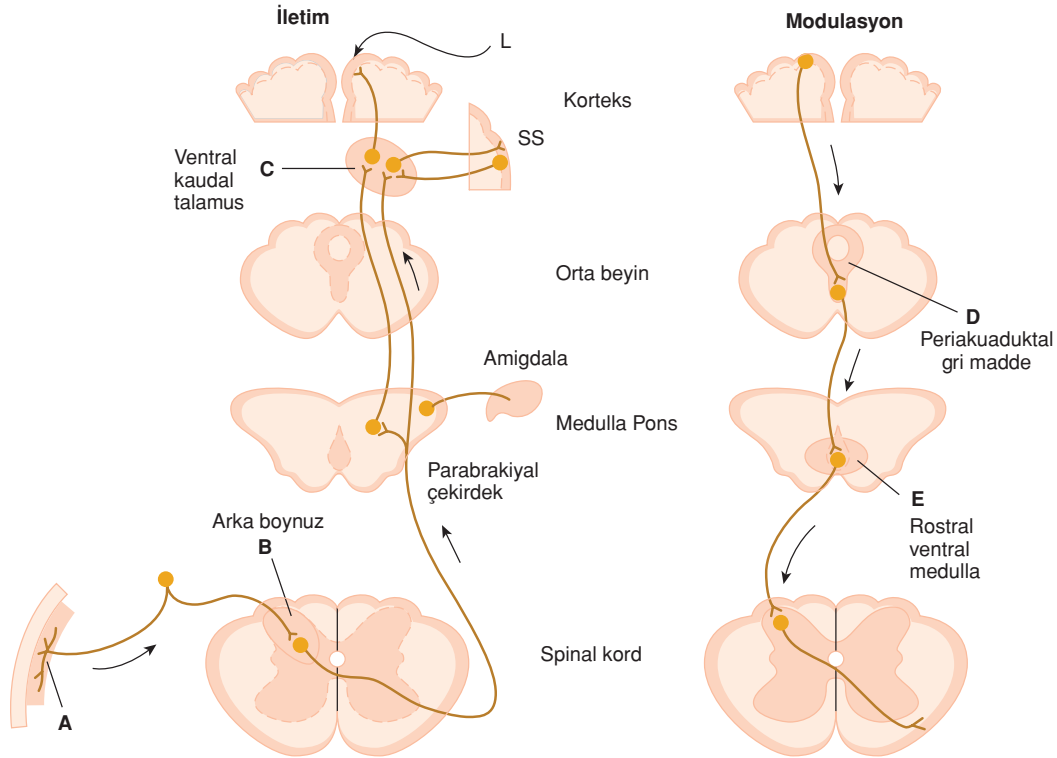


ŞEKİL 28-1 Parkinsonizm ve Huntington koresi ile ilgili nöron dizisinin şematik gösterimi. **Üst:** Normal beyindeki nöronlar. **Orta:** Parkinsonizmdeki nöronlar. Dopaminerjik nöron kaybolur. **Altta:** Huntington hastalığındaki nöronlar. GABAerjik nöron kaybolur. (Basic & Clinical Pharmacology 10. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2007 editörü Katzung BG'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

İLAÇ ÖZET TABLOSU: Antipsikotikler ve Bipolar Bozuklukta Kullanılan Ajanlar

Alt sınıf	Etki Mekanizması	Etkiler	Klinik Uygulamalar	Farmakokinetik ve Etkileşimler	Toksosite
Fenotiyazinler Klorpromazin Flufenazin Tioridazin	$D_2 \gg 5-HT_2$ reseptörleri blokajı	Alfa, M ve H_1 reseptörlerini bloke eder Sedasyon, nöbet eşliğinde düşüş yapar	Şizofreni, bipolar bozukluk (manik evre), antiemezis, operasyon öncesi sedasyon	Oral ve parenteral formları Hepatik metabolizma Uzun yarılanma ömrü	Alfa- ve M reseptör blokör etkilerinin ilerlemesi • ekstrapiramidal disfonksiyon Tardif diskinezi
Tiyoksanten Tiyotiksen					
Butirofenon Haloperidol	$D_2 \gg 5-HT_2$ reseptörleri blokajı	Biraz α blokaj • fenotiyazinlere göre daha az M blokaj ve daha az sedasyon	Şizofreni, bipolar bozukluk (manik evre), Huntington koresi, Tourette sendromu	Oral ve parenteral formlar Hepatik metabolizma	Ekstrapiramidal disfonksiyon (majör)
Atipikler Aripiprazol Breksiprazol Klozapin Olanzapin Ketiypapin Asenapin Kariprazin Risperidon Ziprasidon İloperidon Lurasidon Paliperidon	$5-HT_2 \gg D_2$ reseptörleri blokajı	Biraz α blokaj (klozapin, risperidon, ziprasidon) ve M blokaj (klozapin, olanzapin), değişken H_1 blokaj	Şizofreni (pozitif ve negatif semptomlar) Bipolar bozukluk (olanzapin, risperidon), major depresyon (aripiprazol), Alzheimer ve Parkinson ajitasyon tedavisi	Oral ve parenteral formlar • hepatik metabolizma	Agranülositoz (klozapin) • diyabet, kilo artışı (klozapin, olanzapin, kariprazin, asenapin), hiperprolaktinemi (risperidon, paliperidon), QT uzaması (ziprasidon, paliperidon)
Lityum	Belirsiz, IP_3 ve DAG sinyalizasyonunu bozar	OSS reseptörleri ya da belli SSS reseptörleri üzerine belirli etkileri yoktur • Sedasyon yapmaz	Bipolar affektif bozukluk • duygudurum dalgalanmalarını önler (profilaksi)	Renal eliminasyon Yarılanma ömrü 20 saat • dar terapötik pencere • kan düzeyleri takibi • Tiyazidlerle ve NSAİİ'lerle klerensi azaltılır	Tremor, ödem, hipotiroidizm, renal disfonksiyon, gebelik ilaç kategorisi D
Bipolar affektif bozuklukta kullanılan alternatif ilaçlar					
Karbamazepin, Lamotrijin Valproat Yeni nesil antipsikotikler (metne bakınız)	Bipolar bozuklukta etkileri anlaşılamamış, antiepileptik ilaç mekanizmaları için • 24. Bölüm'e bakınız	24. Bölüm'e bakınız	Valproat bipolar bozukluk akut fazda ilk seçenek olarak lityumla yarışır Diğerleri depresif fazda profilaktik olarak ve akut fazda da kullanılır	Karbamazepin aktif metabolitlerine dönüşür (faz 1); lamotrijin ve valproat konjugat oluşturur (faz 2)	Hematotoksosite ve ilaç metabolizması induksiyonu (karbamazepin), kaşıntı (lamotrijin), hepatik disfonksiyon, kilo artışı ve ilaç metabolizmasının inhibisyonu (valproat)

OSS, otonom sinir sistemi; DAG, diaçilgliserol; $5-HT_2$, serotonin tip 2 reseptör; IP_3 , inositol trifosfat; NSAİİ'ler, non steroid antiinflatuvar ilaçlar.



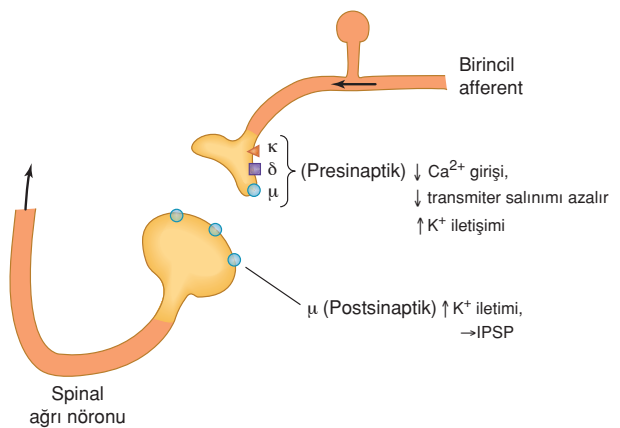
ŞEKİL 31-1 Opioid analjeziklerin varsayılan etki alanları. Solda periferden daha yüksek merkezlere ağrı iletim yolu üzerindeki etki yerleri gösterilmiştir. (A) Opioidlerin iltihaplı veya hasarlı periferik dokular üzerindeki doğrudan etkisi. (B) İnhibisyon omurilikte de meydana gelir. (C) Talamusta olası etki yerleri. Farklı talamik bölgeler somatosensoriyel (SS) veya limbik (L) kortekse yansır. Parabrakiyal çekirdekler (medulla/pons) amigdalaya yansır. Sağda, opioidlerin orta beyindeki (D), rostral ventral medulladaki (E) ve locus coeruleus'taki ağrı düzenleyici nöronlar üzerindeki etkileri, dorsal boynuza inen inhibisyonu artırarak dolaylı olarak ağrı iletim yollarını kontrol eder. (Basic & Clinical Pharmacology 9. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2004 editörü Katzung BG'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

Presinaptik seviyede opioid reseptör aktivasyonu, nörotransmitter salınımını engellemek için voltaj kapılı kalsiyum iyon kanallarını kapatabilir (Şekil 31-2). Pre- ve post-sinaptik seviyelerde bu reseptörlerin aktivasyonu dolaylı olarak potasyum iyon kanallarını açarak membran hiperpolarizasyonuna neden olabilir. Presinaptik etkiler, nörona bağlı olarak asetilkolin (ACh), noradrenalin, serotonin, glutamat, P maddesi ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) dahil olmak üzere çoklu nörotransmitterlerin salınımının inhibisyonu ile sonuçlanır.

AKUT ETKİLER

A. Analjezi

Opioidler akut ağrının giderilmesi için mevcut en güçlü ilaçlar arasındadır. Ağrı deneyiminin hem duygusal hem de duygusal yönlerini zayıflatırlar. Güçlü agonistler (yani, en yüksek analjezik etkinliğe sahip olanlar, tam agonistler) **morfin, metadon, meperidin, fentanil** ve analogları, **hidromorfon, levorfanol** ve **eroini** içerir. Bu etkiye öncelikle μ reseptörleri aracılık eder, ancak δ ve κ reseptörlerinin de katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Mikst agonist-antagonist etkileri olan ilaçlar (örn. buprenorfin, aşağıya bakı-



ŞEKİL 31-2 Opioid etkinin spinal alanları. μ , κ ve δ agonistleri nosiseptif primer aferentlerin presinaptik uçlarından uyarıcı transmiyerlerin salverilmesini azaltır. μ agonistleri K geçirgenliğini artırarak ikinci sıra ağrı iletili nöronları hiperpolarize ederek inhibisör postsinaptik potansiyel oluşturur (Basic & Clinical Pharmacology 9. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2004 editörü Katzung BG'nin izniyle uyarlanmıştır.)

Faydalı Terimler

Yoksunluk sendromu	Fizyolojik bağımlı bir kişide ilacın bırakılmasıyla görülen belirti ve semptomlar
Adiksiyon (Psikolojik bağımlılık)	Genellikle sağlık risklerinin bilinmesine rağmen kişinin kişisel haz için kompulsif ilaç kullanma davranışı, eski adıyla psikolojik bağımlılık
Kontrol tabi madde	Hükümet tarafından Kontrol Tabi Madde Çizelgelerinde yer alan bağımlılık yapma ihtimali olan ilaç. Bu çizelgeler yasadışı maddeleri kategorize eder, reçete uygulamalarının kontrollerini ve listelenen maddelerin yasadışı bulundurma, üretim ve satışıyla ilgili cezai yaptırımlarını gösterir. Kontrol Tabi Madde Çizelgelerinin madde suistimali ile ilgili mevcut tutumu yansıttığı tahmin edilmektedir.
Dependans (Fizyolojik bağımlılık)	İlaç tarafından oluşan etkilerin, kronik kullanım kesildiği zaman veya birden doz azaltıldığında tersinin oluşturduğu belirti ve semptomlarla karakterize bir durumdur; eski adıyla fiziksel ya da fizyolojik bağımlılık
Modifiye ilaç	Bir ilacın yapısının hafif modifiye edilip ancak farmakodinamik etkisinde belirgin değişiklik olmayan sentetik türevi. Kontrol Tabi İlaç Çizelgelerinin engellenmesi modifiye ilaçların yasadışı sentezlerini teşvik eder
Tolerans	Aynı etkiyi sağlamak için daha yüksek dozlar gerektiren, ilaca karşı azalan cevaptır. Bu etki ilacın dağılmasının artmasından (metabolik bağımlılık), oluşturduğu etkilere bağımlılık gelişmesinden (davranışsal tolerans) ya da ilaç etkilerinde yer alan reseptör veya efektör sistemlerdeki değişikliklerden (fonksiyonel tolerans) kaynaklanabilir.

^aABD uyuşturucuyla mücadele dairesi tarafından yürürlüğe konan bir çizelge örneği Tablo 32-1'de gösterilmektedir. Daire tarafından belirtilen kriterlerin maddelerin asıl farmakolojik özelliklerini her zaman yansıtmadığına dikkat ediniz.

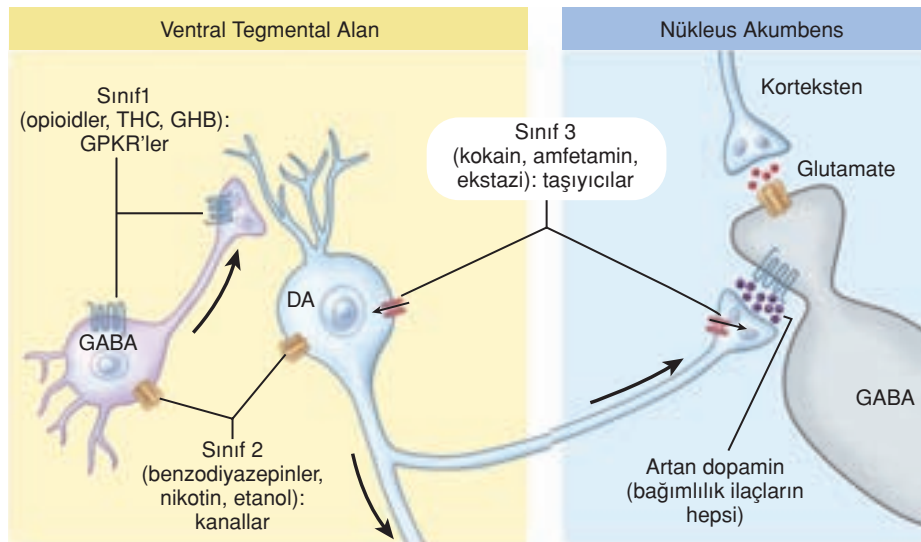
respiratuvar ve kardiyovasküler merkezlerin depresyonu sonucunda genellikle ölüm meydana gelir (Tablo 32-2). Doz aşımı tedavisinde solunum yolu korunur ve ventilatör desteği sağlanır. Flumazenil benzodiyazepinlerin SSS depresan etkilerini geri döndürme amacıyla kullanılabilir fakat barbitürat ya da etanol için antidot yoktur.

Flunitrazepam (Rohypnol) belirgin amnezik özelliklere sahip, güçlü ve hızlı etkiye sahip benzodiyazepin olarak "date rape"de kullanılmaktadır. Alkollü içeceklerle eklenen **kloral hidrat** ya da **gama-hidroksibutirat** (GHB; sodyum oksibat) kurbanın cinsel saldırıya karşı koyamayacak hale gelmesini de sağlar. GABA'nın metaboliti olan ikinci bileşik SSS'de GABA_B reseptörlerine bağlanır. "Klüp ilacı" olarak

kullanıldığında GHB öfori, artan duyuşal persepsiyon ve amneziye neden olur.

B. Kesilme

Sedatif-hipnotik ilaçlar devamlı kullanıldığında fizyolojik bağımlılık oluşur; yoksunluk (abstinens) sendromunun belirtileri ve semptomları daha çok yarılanma ömrü 24 saat-ten az olan ilaçlarla (örn. etanol, sekobarbital, metakualon) meydana geldiği bildirilmiştir. Ancak fizyolojik bağımlılık uzun etkili benzodiyazepinlerin de içinde olduğu herhangi bir sedatifhipnotikle de meydana gelebilir. Yoksunluğun en önemli belirtileri aşırı SSS sistemi stimülasyonundan kaynak-



ŞEKİL 32-1 Bağımlılık yapan ilaçların birincil hedefe göre nörofarmakolojik sınıflandırması. DA, dopamin; GABA, y-aminobütirik asit; GHB, y-hidroksibutirik asit; GPCR'ler, G-protein-kenetli reseptörler; THC, Δ^9 -tetrahidrokanabinol. (Basic & Clinical Pharmacology 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

B. Demir Depolarının Düzenlenmesi

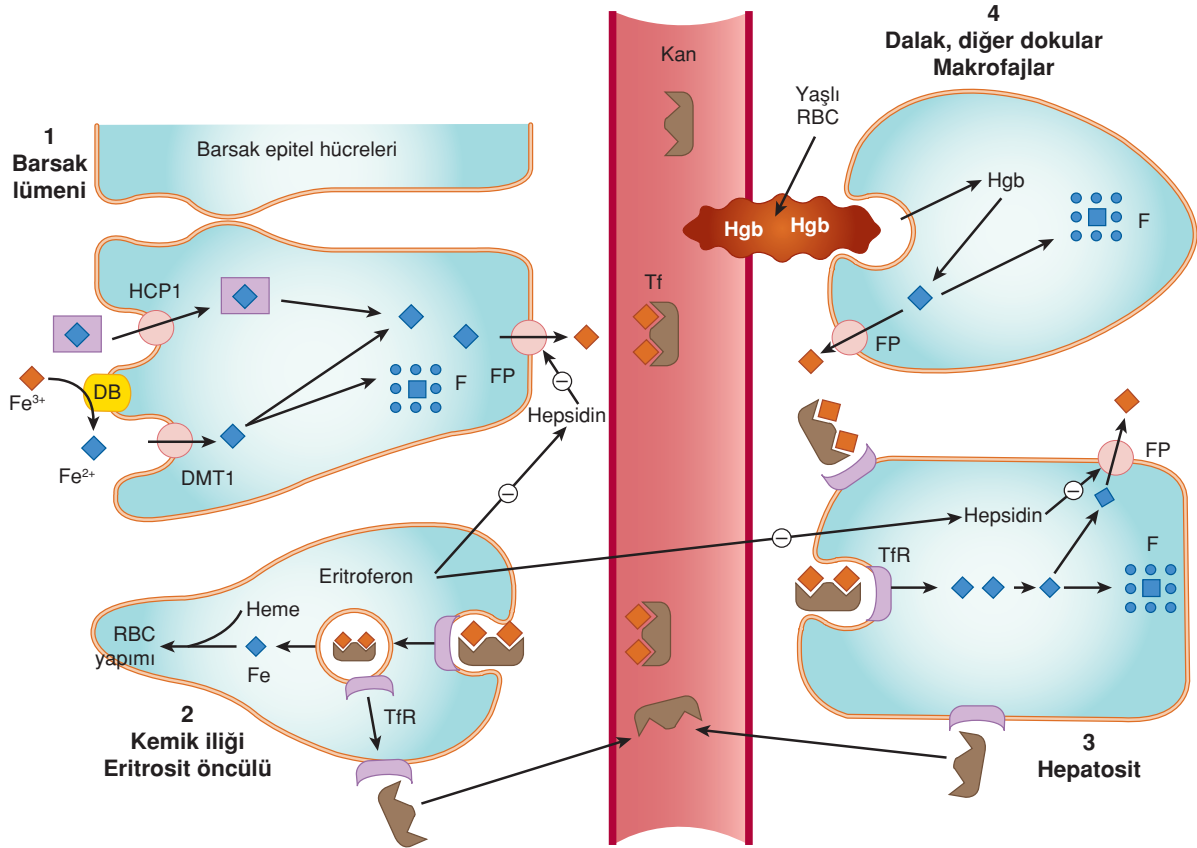
Demir, esansiyel bir iyon olmasına rağmen aşırı miktarlarda çok toksiktir. Bunun bir sonucu olarak serbest demirin emilmesi, taşınması ve depolanması için kompleks bir sistem geliştirilmiştir (Şekil 33-1). Demirin atılımı için etkili bir mekanizma olmadığından vücuttaki demir miktarının regülasyonu intestinal emilimin modülasyonu ile yapılır.

1. Emilim—Diyetteki demir hem ve ferröz iyon (Fe^{+3}) formunda, bağırsak epitel hücrelerinin luminal yüzeyindeki özelleşmiş taşıyıcılar tarafından alınır (Şekil 33-1). Bağırsak hücresi demiri ya ferritin olarak depolar ya da ferröz demiri

ferroportin ile bazolateral membrana taşır ve ferrokسيداز ile ferrik demir (Fe^{+3}) formuna okside eder (Şekil 33-1).

2. Taşıma ve depolama—Ferrik demir, transferrin ile kompleks içinde taşınır (Şekil 33-1). Fazla demir, gastrointestinal epitel hücrelerinde, makrofajlarda ve hepatositlerde; aşırı fazla yüklenme olan vakalarda ciltte parenkimal hücrelerde, kalpte ve diğer organlarda proteine bağlı formda depolanır.

3. Eliminasyon—Vücutta ter ve tükürük ile ve pul pul dökülmüş deri ve barsak mukoza hücreleri ile az miktarda demir kaybedilir.



ŞEKİL 33-1 Demirin emilimi, taşınması ve depolanması. İntestinal epitel hücreleri, iki değerlikli metal taşıyıcı 1 (DMT1) aracılığıyla inorganik demiri ve hem taşıyıcı protein 1 (HCP1) aracılığıyla hem demirini aktif olarak absorbe eder. Barsakta absorbe edilen veya absorbe edilmiş hem demirinden (1) saliverilen demir, ferroportin (FP) tarafından aktif olarak kana taşınır ve ferritin (F) olarak depolanır. Kan içinde, demir transferritin (Tf) aracılığıyla kemik iliği içerisindeki eritroid öncül hücrelerine hemoglobin (Hb) sentezi yapılabilmesi için taşınırlar (2) veya hepatositlere ferritin şeklinde depolanması için taşınır (3) transferin demir transferin-demir kompleksi eritroid öncül hücrelerindeki ve hepatositlerdeki transferin reseptörlerine (TfR) bağlanır ve internalize edilirler. Demirin bırakılmasından sonra, TfR-Tf kompleksi plazma membranında tekrar döngüye uğrayarak (recycling) Tf tekrar kana bırakılır. Eski eritrositleri (RBC) fagosit eden makrofajlar demiri RBC hemoglobinden ayırırlar veya hücre dışına gönderirler ya da ferritin şeklinde depolarlar. (4) Hepatositler; demiri almak ve ferritin olarak depolamak için birkaç mekanizma kullanır. Yüksek hepatik demir depoları, hepsidin sentezini artırır ve hepsidin, ferroportini inhibe eder; düşük hepatosit demiri ve artan eritroferon, hepsidin'i inhibe eder ve ferroportin yoluyla demir emilimini artırır. Ferröz demir (Fe^{2+}), mavi elmaslar, kareler; ferrik demir (Fe^{3+}), kırmızı; DB, duodenal sitokrom B; F, ferritin.

tik ajanlar ayrıca şiddetli pulmoner emboli vakalarında da kullanılır.

D. Toksikite

Kanama en önemli tehlike olup tüm trombolitik ilaçlarla yaklaşık olarak aynı sıklıkta görülür. Serebral hemoraji en ciddi klinik tablodur. Bakteriyel bir protein olan streptokinaz, etkinliğini kaybetmesine veya takip eden tedavide ciddi alerjik reaksiyonlara neden olacak antikorların üretimini uyartabilir. Streptokok enfeksiyonu geçiren hastalar ilaca karşı önceden üretilmiş antikorlara sahip olabilirler. Bunlar insan proteini olduklarından, t-PA'nın rekombinant formlarında bu sorun görülmez. Bununla birlikte, streptokinazdan çok daha pahalıdır ve çok daha etkili değildir.

ANTIPLATELET İLAÇLAR

Trombosit agregasyonu pıhtılaşma sürecine katkıda bulunur (Şekil 34-3) ve özellikle arteriyel dolaşımdaki pıhtılarda önemlidir. Trombositler patolojik koroner ve serebral arter oklüzyonunda önemli bir rol oynamaktadırlar. Trombosit agregasyonu prostaglandin, tromboksan, adenosin difosfat (ADP), trombin ve fibrini içeren çeşitli endojen mediyatörler tarafından tetiklenir. Hücre içi siklik adenosin mono-

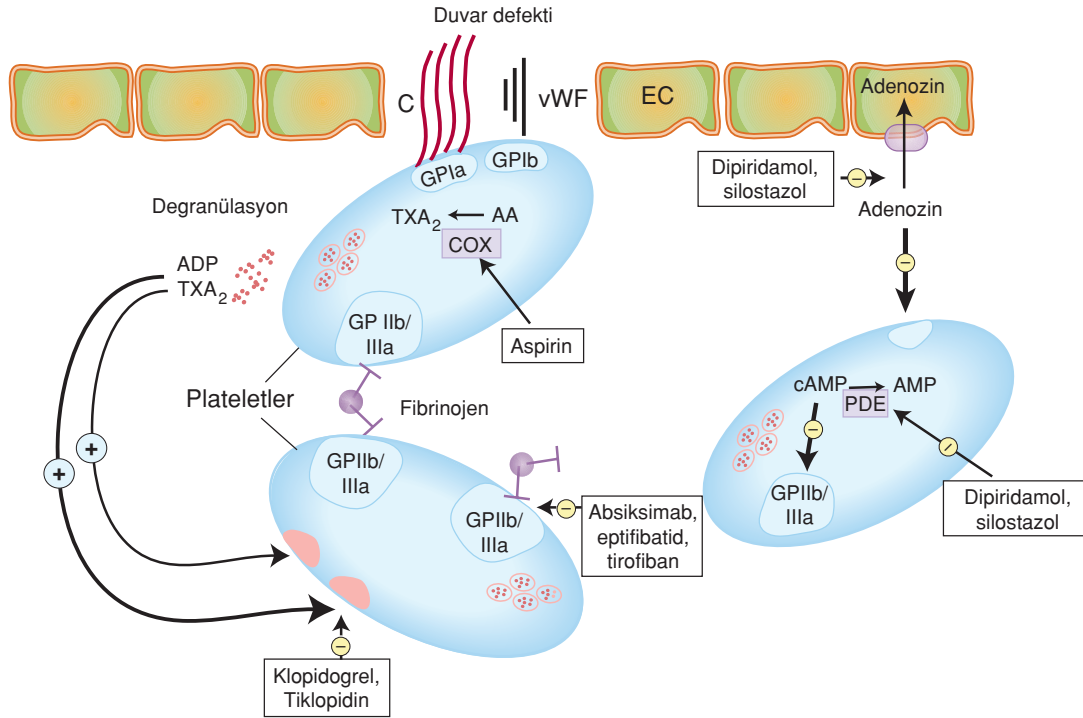
fosfatı (sAMP; örn., prostaglandin, prostasiklin, adenosin) arttıran maddeler trombosit agregasyonunu inhibe eder.

A. Sınıflandırma ve Prototipler

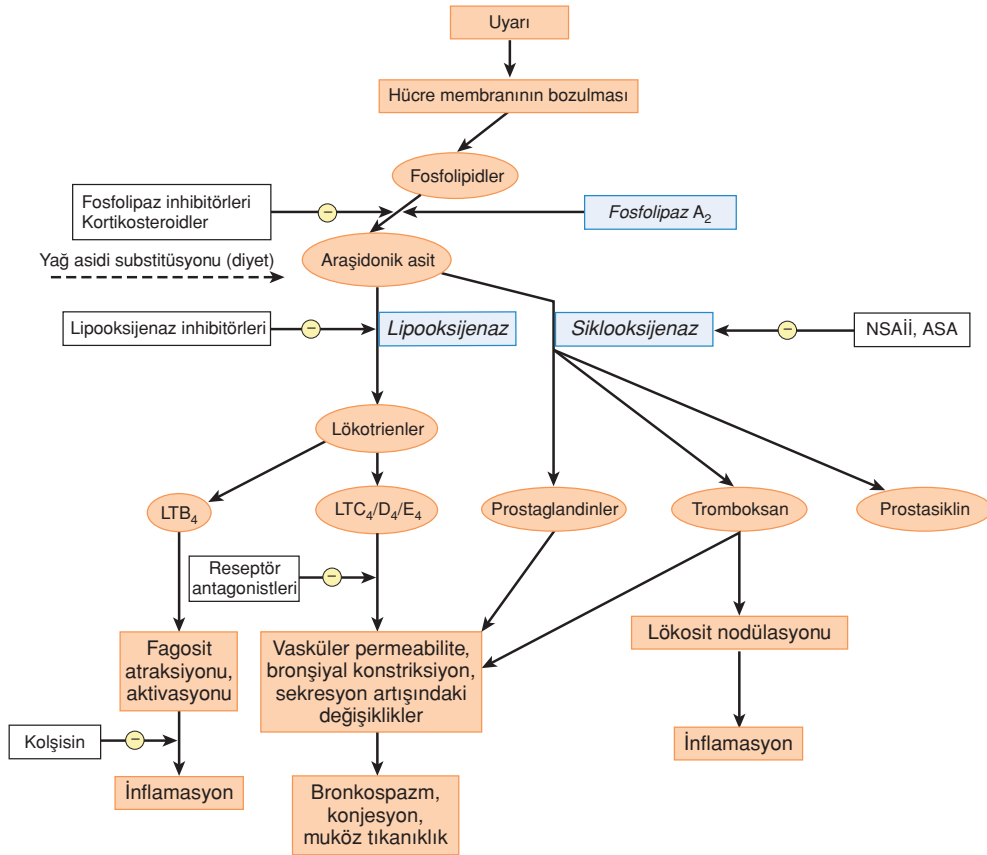
Antiplatelet ilaçlar, **aspirin** ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri (**absiksimab**, **tirofiban** ve **eptifibatid**), ADP reseptör antagonistleri (**klopidogrel**, **prasugrel** ve **tiklopidin**), proteazla aktive olan reseptör-1'in (PAR-1) antagonistleri (**vorapaksar**) ve fosfodiesteraz 3 inhibitörleridir (**dipiridamol** ve **silostazol**).

B. Etki Mekanizması

Aspirin ve diğer NSAİİ'ler, siklooksijenaz enzimini bloke ederek tromboksan sentezini inhibe ederler (COX; Bölüm 18). Tromboksan A₂ trombosit agregasyonunun güçlü bir uyarıcısıdır. Geri dönüşümsüz COX inhibitörü olan aspirin özellikle etkilidir. Trombositler yeni protein sentezi için gerekli sistemi barındırmadığından aspirinin inhibisyonu, yeni trombositler sentez edilinceye kadar birkaç gün devam eder. Daha az kalıcı antiplatelet etkiye (saatler) neden olan diğer NSAİİ'ler antiplatelet ilaç olarak kullanılmazlar ve ayrıca aspirin ile kombine kullanıldıklarında aspirinin antiplatelet etkilerini etkileyebilirler.



ŞEKİL 34-3 Antiplatelet vasküler duvar (EC, endotel hüresi) bölgesinde trombüs oluşumu ve trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin rolü. Trombosit membran reseptörleri, kollajene (C) bağlanan glikoprotein (GP) Ia reseptörünü; GP Ib reseptörü, bağlayıcı von Willebrand faktörü (vWF); ve fibrinojeni ve diğer makromolekülleri bağlayan GP IIb/IIIa. Antiplatelet prostasiklin (PGI₂) endotelden salgıverilir. Degranüle edici trombositlerden salıverilen birikmiş maddeler arasında adenosin difosfat (ADP) ve tromboksan A₂ (TXA₂) bulunur. AA, arasıdonik asit; PDE, fosfodiester se. (Katzung BG, Vanderah TW'den izin alınarak modifiye edilmiştir: *Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)



ŞEKİL 36-1 Araşidonic asitten üretilen prostanoid mediyatörleri ve ilaç etki yerleri. ASA, asetilsalisilik asit (aspirin); LT, lökotrien; NSAİİ, nonsteroid antiinflamatuar ilaç. (Basic & Clinical Pharmacology 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

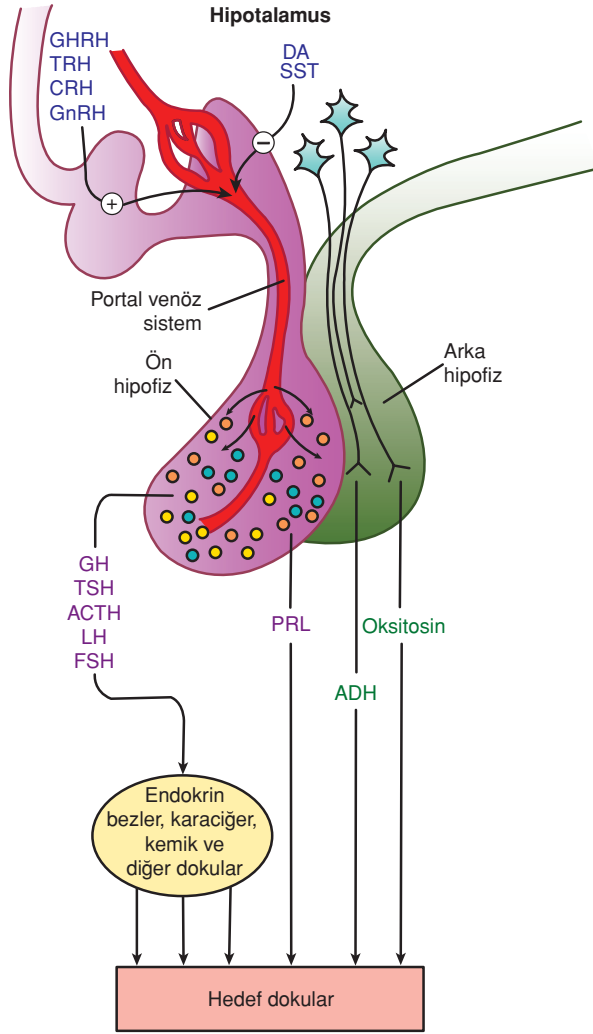
sarı veya immünolojik reaksiyonlar üzerinde hiçbir etkileri olmamasına rağmen, inflamasyon belirtilerini azaltır. Bu inhibitörler ayrıca SSS'de pirojenler tarafından uyarılan prostaglandin sentezini de baskılar ve böylece ateşi düşürür (antipiretik etki). Bu ajanların analjezik etki mekanizmaları daha az bilinmektedir. Santral bir mekanizmanın etkin olmasına ek olarak hasarlı dokuda azalan prostaglandin üretimi sonucunda periferik ağrı sensörlerinin aktivasyonu azalabilir. Siklooksijenaz inhibitörleri prostaglandinlerin homeostatik fonksiyonlarıyla da etkileşirler. En önemli gastrointestinal traktustaki prostaglandin-aracılı sitoproteksiyonu ve renal fonksiyonun otoregülasyonunu azaltırlar..

D. Farmakokinetik ve Klinik Kullanım

1. Aspirin—Aspirin 3 terapötik doz aralığına sahiptir: düşük doz aralığı (<300 mg/d) trombosit agregasyonunu azaltmada etkilidir; ara dozlarda (300-2400 mg/d) antipiretik ve analjezik etki görülür; ve yüksek dozlar (2400-4000 mg/d) anti-inflamatuar etki için kullanılır. Aspirin hızla absorbe olur, kan ve dokularda asetat ve salisilik asite hidrolize olur. Salisilat siklooksijenazın geri-dönüşümlü selektif olmayan bir inhibitörüdür. Düşük dozlarda salisilatın yarılanma ömrü 3-5 saat olup, eliminasyonu birinci derece kinetiğe

uyar. Yüksek dozlarda (anti-inflamatuar) yarılanma ömrü 15 saat ve daha üstüne çıkar ayrıca eliminasyonu sıfır derece kinetiğine uyar. Atılım böbreklerle gerçekleşir.

2. Diğer NSAİİ'ler—Diğer NSAİİ'ler oral uygulama sonrasında iyi absorbe olurlar. İbuprofen yarılanma-ömrü yaklaşık 2 saattir, göreceli olarak güvenlidir ve eski selektif olmayan NSAİİ'lerin en ucuzudur. Naproksen ve piroksikam seyrek doz imkanı sağlayan uzun yarılanma-ömrüleri (Tablo 36-1) nedeniyle önemlidir. Diğer NSAİİ'ler hafif-orta dereceli ağrı tedavisinde, özellikle romatoid artrit ve gutta görülen kas-iskelet sistemiyle ilgili inflamasyon ağrısında kullanılırlar. Dismenore, baş ağrısı ve prematüre bebeklerde görülen patent duktus arteriyozus tedavisi gibi diğer birçok durumda da kullanılırlar. Ketorolak esas olarak anti-inflamatuar ilaç olarak değil de sistemik analjezik ilaç olarak kullanılan önemli bir ilaçtır (tipik selektif-olmayan NSAİİ özellikleri olmasına rağmen). Parenteral formülasyonda bulunan tek NSAİİ ilaçtır. Selektif olmayan NSAİİ'ler ailesel adenomatöz polipozisi olan hastalarda polip oluşumunu azaltırlar. NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı kolon kanseri riskini azaltır.



ŞEKİL 37-1 Hipotalamik- hipofiz endokrin sistem. Prolaktin hariç, ön hipofizden salınan hormonlar periferik endokrin bezleri, karaciğer veya diğer dokular tarafından hormonların üretimini stimüle eder. Prolaktin ve arka hipofiz hormonları (oksitosin ve vazopressin) direkt olarak hedef dokuyu etkilerler. Hipotalamik faktörler ön hipofiz hormonlarının salınımını düzenlerler. ACTH, adrenokortikotropik hormon; ADH, antidiüretik hormon[vazopressin]; CRH, kortikotropin saliverici hormon; DA, dopamin; FSH, folikül stimüle edici hormon; GH, büyüme hormonu; GHRH, büyüme hormonu saliverici hormon; GnRH, gonadotropin saliverici hormon; LH, luteinleştirici hormon; PRL, prolaktin; SST, somatostatin; TRH, tirotropin saliverici hormon; TSH, tiroid stimüle edici hormon (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

B. Büyüme Hormonu Antagonistleri

GH salgılayan hipofiz adenomları, yetişkinlerde **akromegaliye** neden olurken, çocuklarda ve büyüme fazını tamamlamamış adolesanlarda nadiren **gigantizme** (devliğe) neden olur. GH fazlalığının farmakolojik tedavisi ile GH sekresyonunun inhibisyonu veya GH'ın etkilerine müdahale etmek hedeflenir.

1. Somatostatin analogları—Somatostatin, 14 amino asitli bir peptid, GH, glukagon, insülin ve gastrin salınımını inhibe eder. **Oktreotid** ve **lanreotid**, somatostatinin uzun etkili sentetik analoglarıdır ve akromegali, karsinoid, gastrinoma, glukagonoma ve diğer endokrin tümörlerin tedavisinde kullanılırlar. Normalde oktreotid, günde 2- 4 kez subkutan olarak uygulanmalıdır, ancak oktreotid veya lanreotidin yavaş salınımlı intramüsküler formülasyonu uzun süreli tedavi için 4 haftada bir uygulanabilir. Oktreotid ve lanreotid önemli gastrointestinal bozukluğa, safra taşına ve kardiyak iletim bozukluklarına neden olabilir.

2. Dopamin D_2 reseptör agonistleri—Bromokriptin gibi dopamin D_2 reseptör agonistleri, prolaktin salınımını inhibe etmede GH salınımını inhibe etmeye göre daha etkilidir (aşağıdaki metne bakınız). Ancak, yüksek dozlarda D_2 reseptör agonistleri GH salgılayan küçük tümörlerin tedavisinde bir miktar etkiye sahiptir.

3. Pegvisomant—Pegvisomant, akromegali tedavisi için onaylanmış bir GH reseptör antagonistidir. GH, iki farklı reseptör bağlanma alanına sahiptir ve iki GH reseptörünün dimerizasyonu aracılığıyla hücrel sinyal yanıtını başlatır. Pegvisomant, GH reseptörü ile çapraz bağlantı kurabilen ancak reseptör aktivasyonu için gerekli konformasyonel değişiklikleri indükleyemeyen mutant bir GH'nin uzun etkili bir türevidir.

C. Folikül- Stimüle Edici Hormon, Luteinleştirici Hormon ve Analogları

Kadınlarda, FSH direkt folikül gelişimini yönlendirirken, FSH ve LH yumurtalık steroidogenezinin düzenlenmesi için iş birliği yapar. Erkeklerde, FSH spermatogenezin temel düzenleyicisiyken, LH testiküler androjen üretiminin ana uyarıcıdır. Gonadotropinler ve analogları, infertil erkeklerde spermatogenezi stimüle etmek, anovülasyonu olan kadınlarda da daha basit tedavilere yanıt alınmadığında ovülasyonu indüklemek için kombine olarak kullanılır (bkz. Bölüm 40). Erkeklerde hipogonadizme bağlı infertilitenin tedavisinde FSH ve LH aktivitesine sahip bir ilaç karışımının aylarca uygulanması gerekir.

Ovülasyon indüksiyon protokolü karmaşıktır. Döllenmenin başarılı olmasını veya olgun oositlerin alınmasını sağlamak ve ovülasyon indüksiyonunun en önemli iki ciddi komplikasyonunu önlemek için yakından takip edilmesi gerekir. Bu komplikasyonlar; çoklu gebelikler ve yumurtalık genişlemesi, asit, hipovolemi ve bazen şok gibi yumurtalık hiperstimülasyon sendromudur. Gonadotropinlerin kullanıldığı bütün ovülasyon indüksiyon protokollerinin üç temel adımı vardır. Birinci adım, GnRH agonist ya da antagonistleri kullanılarak endojen gonadotropin üretimi inhibe edilir (aşağıdaki metne bakınız). İkinci adım, Folikül gelişimi, menotropinler, FSH veya bir FSH analogu gibi FSH aktivitesine sahip bir preparatın günlük enjeksiyonu ile yürütülür. Sonuncu, oosit olgunlaşmasının son evresi LH veya LH analogu insan kronik gonadotropin (hCG) enjeksiyonu ile indüklenir.

Çeşitli gonadotropin preparatları mevcuttur. Hepsisi paranteral olarak uygulanır.

Faydalı Terimler

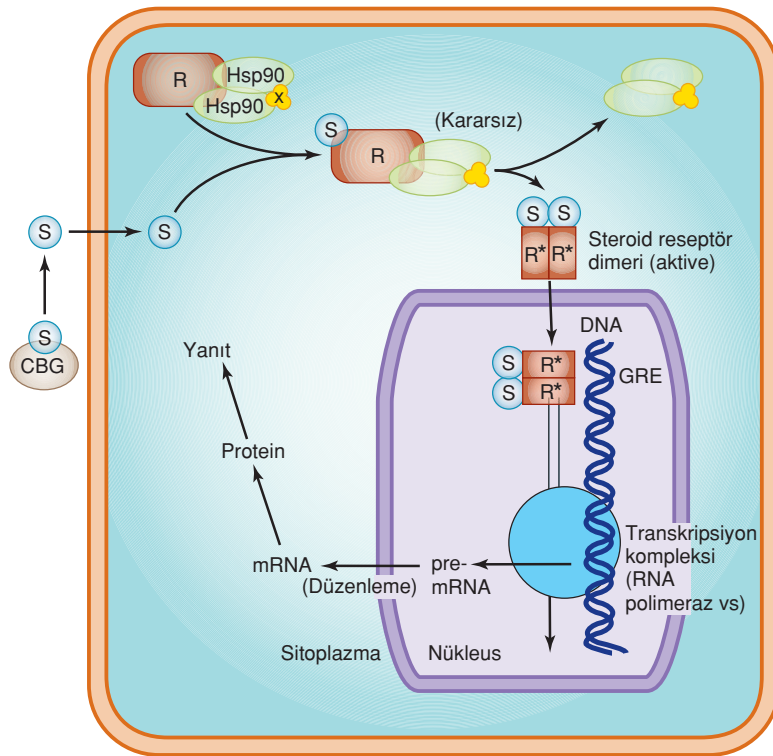
Addison hastalığı	Adrenokortikal fonksiyonun, glukokortikoid ve mineralokortikoid fonksiyon kaybını (halsizlik, yorgunluk, hipotansiyon, normal glikoz & elektrolit seviyelerini koruyamama vb.) içine alacak şekilde, kısmi veya tam kaybı
Adrenal supresyon	Korteksin kortikosteroid üretme yeteneğinin baskılanması. En yaygın olarak, uzun süreli ekzojen glukokortikoid tedavisinin iyatrojenik etkisi.
Cushing sendromu	Adrenokortikoid steroidlerin aşırı sekresyonundan kaynaklanan, en yaygın nedeni artan ACTH miktarlarındaki yükselme olan bir metabolik bozukluk (yağ redistribüsyonu, diyabet, osteoporoz, ince cilt, vb.)
Glukokortikoid	Genellikle steroid yapısında, glukokortikoid reseptörlerini aktive eden bir madde (örn., kortizol)
Mineralokortikoid	Genellikle steroid yapısında, mineralokortikoid reseptörlerini aktive eden bir madde (örn., aldosteron)

4. Anti-inflammatuvar etkiler—Glukokortikoidler, birçok inflammatuvar süreç içerisinde güçlü bir süpresan etkiye sahiptir. Bu ilaçlar, nötrofilleri artırırken, lenfosit, eozinofil, bazofil ve monositleri azaltır. Ayrıca, lökosit migrasyonunu da inhibe eder. Bu hücresel etkinin altında yatan biyokimyasal mekanizmalar, bir inhibitör olan fosfolipaz A₂'nin sentezinin indüklenmesi (bkz. Bölüm 18), siklooksijenaz 2 (COX-2) için mRNA'nın azalması, interlökin-2 (IL-2) ve IL-3' de azalma, bir inflammatuvar stokin olan trombosit aktive edici faktör (PAF)' ın azalmasını içerir..

5. Diğer etkiler—Kortizol gibi glukokortikoidler, su yükünün normal renal atılımı için gereklidir. Glukokortikoidler, ayrıca SSS' yi de etkiler. Yüksek dozda verildiklerinde, bu ilaçlar ciddi davranış değişikliklerine yol açabilirler. Yüksek doz, ayrıca gastrik asit sekresyonunu stimüle eder ve ülser oluşumuna karşı direnci azaltır.

C. Önemli Glukokortikoidler

1. Kortizol—En Başlıca doğal glukokortikoid kortizoldür (hidrokortizon; Şekil 39-2). Kortizolün fizyolojik salınımı

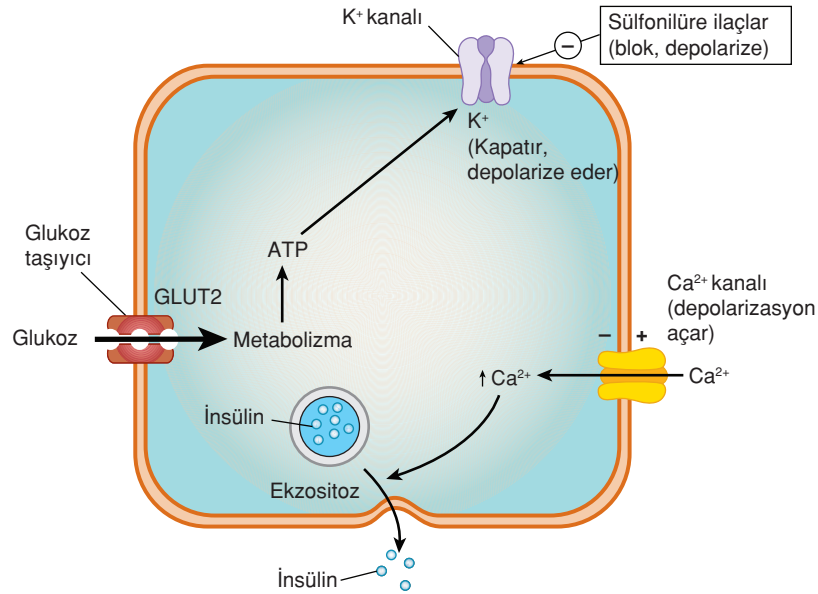


ŞEKİL 39-1 Glukokortikoid etkisinin mekanizması. Bu şekil, steroidin (S; örn., kortizol), reseptörü ile etkileşimini ve hedef hücrede gelişen olayları modellemektedir. Steroid kanda kortikosteroid bağlayıcı globüline (CBG) bağlı olarak bulunur, ancak hücreye serbest bir molekül olarak girer. Hücre içi reseptör, ısı şok proteini 90 (Hsp 90) ve diğer birçok (X) stabilizan proteine bağlıdır. Kompleks, bir steroid molekülüne bağlandığında, Hsp 90 ve eşlik eden proteinler salıverilir. Steroid-reseptör kompleksi bir dimer olarak nükleusa girer, gen üzerindeki glukokortikoid yanıt elemanına (GRE) bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler. Oluşan mRNA, nihai hormon yanıtını ortaya çıkaran protein üretimi için düzenlenip sitoplazmaya aktarılır. (Basic & Clinical Pharmacology 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

İLAÇ ÖZET TABLOSU: Gonadal Hormonlar & İnhibitörleri (Devamı)

Alt Sınıf	Etki Mekanizması	Klinik Uygulamalar	Farmakokinetik	Toksosite, İlaç Etkileşimleri
Antiestrojenler				
SERMLer				
Tamoksifen	Meme dokusunda ve SSS'de estrogen antagonisti etkiler • karaciğer ve kemikte estrogen agonisti etki	Hormon-duyarlı meme kanserinden korunma ve adjuvan tedavisi	Oral uygulama	Sıcak basması, tromboembolizm, endometriyal hiperplazi
Toremifen: tamoksifene benzer				
<i>Raloksifen</i> : bazı hastalarda osteoporoz ve meme kanserinin önlenmesi için onaylanmıştır; meme, SSS ve endometriyumda antagonist etkiler, karaciğerde agonist etkiler yapar				
<i>Bazedoksifen</i> : menopozal semptomların tedavisi ve postmenopozal osteoporoz profilaksisinde konjuge estrogenlerle beraber kullanılmak üzere onaylanmıştır.				
<i>Klomifen</i> : ovülasyon indüksiyonunda kullanılır, hipofizde antagonistik etkileri gonadotropin sekresyonunu artırır				
Reseptör antagonisti				
Fulvestrant	Bütün dokularda estrogen reseptör antagonisti	İlk sıra antiestrogen terapisine dirençli hormona-duyarlı meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılır	İntramüsküler uygulama	Sıcak basması, başağrısı, injeksiyona bağlı yan etkiler
Aromataz inhibitörleri				
Anastrozol	Aromataz enzimini inhibe ederek estrogen sentezini azaltır	Hormona-duyarlı meme kanserinin adjuvan tedavisi	Oral uygulama	Sıcak basması, muskuloskeletal hastalıklar, kemik mineral dansitesinde azalma Eklem semptomları (artralji, artrozis, artrit, servikal spondilozis, osteoartrit ve disk hernisi)
<i>Letrozol</i> : anastrozole benzer				
<i>Eksemestan</i> : geri dönüşümsüz aromataz inhibitörü				
GnRH agonisti				
Leuprolid	37. Bölüm'e bakınız			
GnRH reseptör antagonisti				
Ganireliks, setoreliks	37. Bölüm'e bakınız			
Diğer				
Danazol	Zayıf sitokrom P450 inhibitörü ve projestin ve androjen reseptörlerinin parsiyel agonisti	Endometriyozis, fibrokistik meme hastalığı	Oral uygulama Sitokrom P450 inhibisyonu dolayısıyla ilaç etkileşimleri	Akne, hirsutizm, kilo artışı, menstrüel bozukluklar, hepatik disfonksiyon
Antiprojestin				
Mifepriston	Projestin ve glukokortikoid reseptör antagonisti	Medikal abortus için prostaglandin (örn misoprostol) ile kombine olarak kullanılır	Oral uygulama	Gastrointestinal bozukluklar (çoğunlukla misoprostol ile beraber uygulanmasından kaynaklanır) Vajinal kanama Atipik infeksiyon

(Devam ediyor)

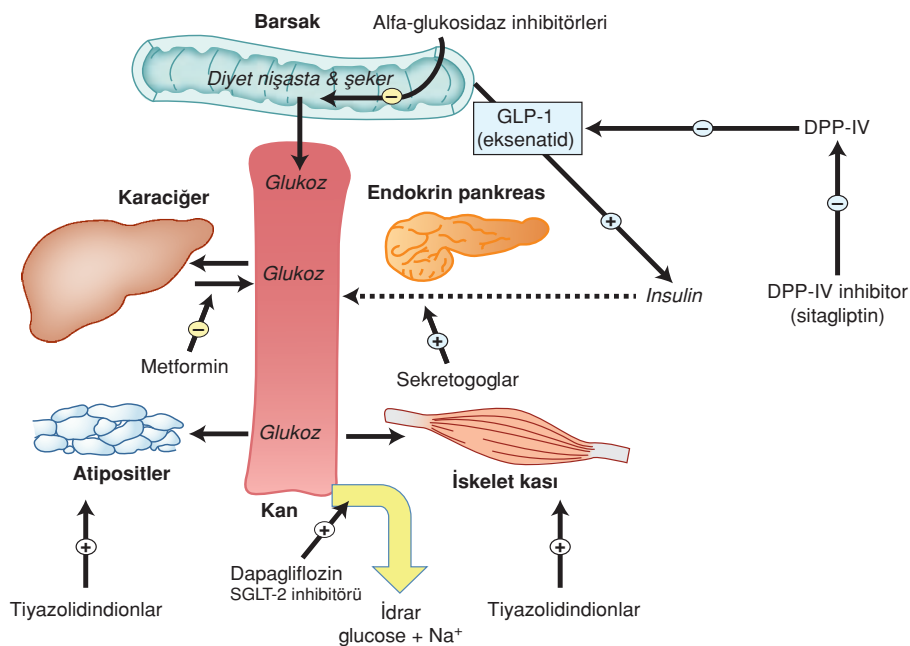


ŞEKİL 41-2 Glukoz ve sülfonilüre grubu ilaçlar tarafından pankreatik beta hücrelerinden insülin saliverilmesinin kontrolü. İntraselüler glukoz konsantrasyonu arttığında daha çok glukoz hücre içine GLUT2 aracılığıyla taşınır ve metabolizma sonucu bu da intraselüler ATP üretiminde artışa, ATP-bağımlı potasyum K⁺ kanalında kapanmaya, membran depolarizasyonuna, voltaj-kapılı Ca²⁺ kanallarının açılmasına, intraselüler Ca²⁺'da artışa ve insülin sekresyonuna yol açar. Sülfonilüre ve diğer insülin salivericiler ATP-bağımlı K⁺ kanallarını kapatarak insülin saliverilmesini artırır ve böylece daha sonraki K⁺ influksunda azalmaya neden olacak olayları aktive eder. (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

lara neden olurlar. Kilo alımı yaygındır Kilo alımı yaygındır ve özellikle fazla kilolu olan tip 2 diyabete sahip hastalarda istenmeyen bir durumdur.

B. Biguanidler

1. Mekanizma ve etkileri—Biguanid grubunun primer üyesi metformin, postprandiyal ve açlık glukoz düzeylerini azaltır.



ŞEKİL 41-3 Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçların başlıca etkileri.

Faydalı Terimler

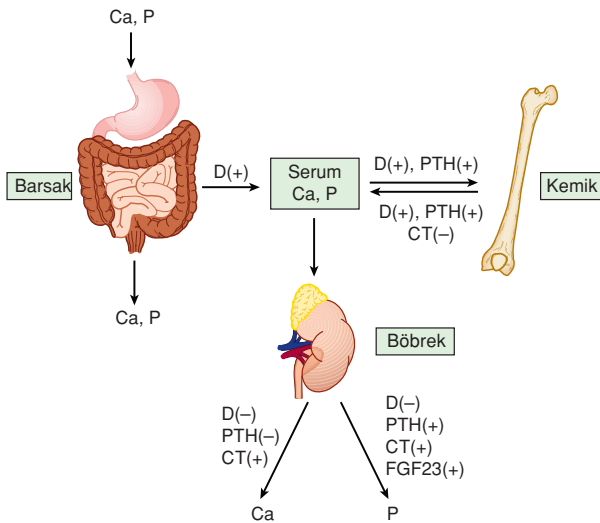
Hiperparatiroidizm	Hiperkalsemi, kemik ağrısı, kognitif anomaliler ve böbrek taşları oluşumu ile karakterize olan aşırı PTH fazlalığı durumu. Primer hastalık paratiroid bezi disfonksiyonu sonucunda meydana gelir. Sekonder hastalık ise en yaygın kronik böbrek hastalığı sonucunda gelişir.
Osteoblast	Kemik oluşumunu sağlayan kemik hücresi
Osteoklast	Kemik rezorpsiyonunu sağlayan kemik hücresi
Osteomalazi	Yetişkin kemiklerinde D vitaminin nütresyonel eksikliğine sekonder olarak gelişen anormal mineralizasyon durumu ya da aktif D vitamini metabolitlerinin etkisi ya da oluşumunda meydana gelen kalıtsal defektler
Osteoporoz	Kırıkların, spinal deformitelerin, statür kaybının artan riskiyle beraber seyreden anormal kemik kaybı; kemik histolojik olarak normal görülür.
Paget hastalığı	Aşırı kemik yıkımıyla ve düzensiz tamiri ile karakterize kaynağı bilinmeyen kemik hastalığıdır. Komplikasyonlar arasında kemiklerde aşırı büyümeden kaynaklanan basınca sekonder gelişen iskelet yapısında deformite, kas iskelet sistemi ağrısı, böbrek taşları ve organ disfonksiyonu yer alır.
Raşitizm	Osteomalaziye benzerdir ancak gelişen iskelet yapısında meydana gelir.
RANK ligandı	Osteoklast aktivitesini ve osteoklast prekürsör farklılaşmasını uyaran osteoblast türevi büyüme faktörü

inhibe ederek PTH sekresyonunun düzenlenmesinde ikincil bir rol oynar (Şekil 42-2A).

B. D Vitamini

Yağda-çözünür bir vitamin olan D vitamini (Şekil 42-3), ultraviyole ışığın etkisi altında deride 7-dehidrokolesterol-

den sentezlenebilir veya natürel formda (vitamin D₃, **ko-lekalsiferol**) veya bitki formunda (D₂ vitamini, **ergokalsiferol**) besinlerden emilebilir. Aktif metabolitler karaciğerde (25-hidroksivitamin D veya kalsifediol) ve böbrekte (1,25 dihidroksivitamin D veya **kalsitriol**) artı diğer metabolitler) oluşur. Aktif D vitamini metabolitlerinin renal sentezi PTH tarafından uyarılır. 1,25-dihidroksivitamin D₂ sentezi

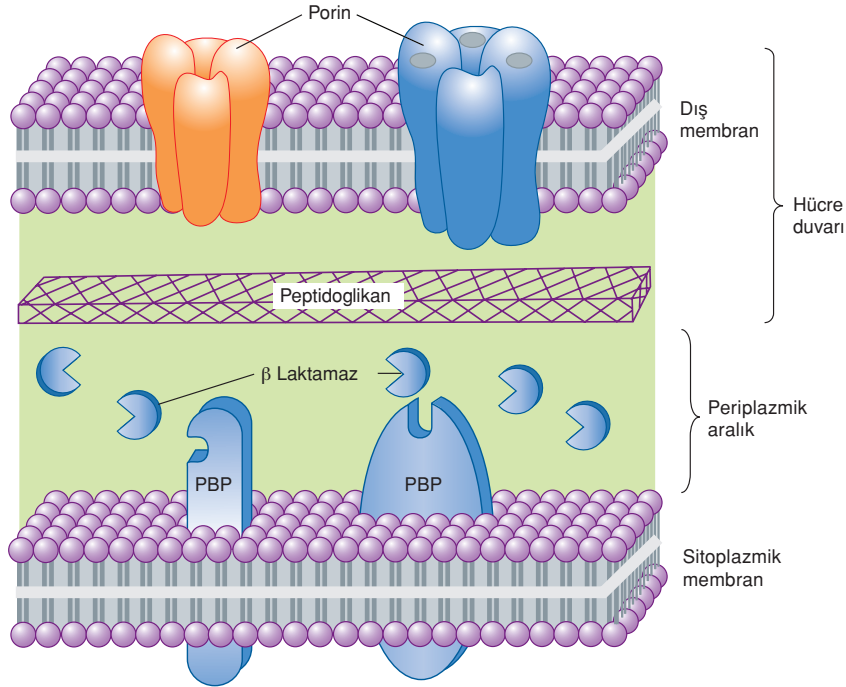


ŞEKİL 42-1 D Vitamini (D), paratiroid hormon (PTH), kalsitonin (CT) ve fibroblast büyüme faktörü 23'ün (FGF23) aktif metabolitlerinin kalsiyum ve fosfor homeostazı üzerindeki etkileri. D vitaminin aktif metabolitleri hem barsaklardan hem de kemikten kalsiyum absorpsiyonunu artırırken PTH kemikten reabsorpsiyonu artırır. D vitamin metabolitleri ve PTH'nin her ikisi de kalsiyumun idrarla atılımını azaltır. D vitamini eksikliği olan hayvanlarda D vitaminin aktif metabolitleri serum kalsiyum ve fosfatın yararlılığını artırarak kemik mineralizasyonunda net bir artış ortaya çıkarırlar. (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

TABLO 42-1 Barsak, böbrek ve kemik üzerine PTH ve D vitamini metabolitlerinin etkileri.

Organ	PTH	Aktif D Vitamini Metabolitleri
Barsak	D vitamini metabolitlerini artırarak kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu indirek olarak artırır	Kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu artırır
Böbrek	Kalsiyumunu atılımını azaltır, fosfat atılımını artırır	Kalsiyum ve fosfat emilimini artırır ancak genellikle GI yolda ve kemikteki etkileri sebebiyle üriner kalsiyumda net bir artışa neden olur
Kemik	Sürekli yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum ve fosfat emilimi artır. Düşük aralıklı dozlar kemik oluşumunu artırır	Direk etkisi kalsiyum ve fosfat rezorpsiyonunun artmasıdır; indirek etkisi kalsiyum ve fosfat yararlılığını artırarak mineralizasyonun sağlanmasıdır
Serum düzeyleri üzerine net etki	Serum kalsiyumu artırır, serum fosfatı azaltır	Serum kalsiyum ve fosfatın her ikisini de artırır

(*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)



ŞEKİL 43-1 Gram negatif bir bakterinin hücre zarfının oldukça basitleştirilmiş bir diyagramı. Bir çift lipid tabakası olan dış zar, gram negatif organizmalarda bulunur, ancak gram-pozitif organizmalarda bulunmaz. Sitoplazmik membrana hidrofilik erişim sağlayan kanallar oluşturan proteinler yani porinler tarafından erişim sağlanır. Peptidoglikan tabaka, bakterilere özgüdür ve gram-pozitif organizmalarda gram-negatif olanlara göre çok daha kalındır. Dış zar ve peptidoglikan tabaka birlikte hücre duvarını oluşturur. Penisilin bağlayıcı proteinler (PBP'ler), peptidoglikanları çapraz bağlayan zar proteinleridir. Beta-laktamazlar, periplazmik boşlukta veya sitoplazmik zarın dış yüzeyinde bulunurlar ve burada eğer dış zara nüfuz eden β -laktam antibiyotikleri varsa onları yok edebilirler. (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

Enterokok ve listeria enfeksiyonlarında ampisilin aminoglikozidlerle sinerjistik etkilidir.

b. Piperasilin ve tikarsilin—Bu ilaçlar *Pseudomonas*, *Enterobacter*, ve bazı durumlarda *Klebsiella* türleri de dahil birçok gram-negatif çomak bakterilere karşı etkilidirler. Bu alt sınıftaki ilaçların çoğu bu tür organizmalara karşı aminoglikozidlerle beraber kullanıldığında sinerjistik etkiye sahiptir. Piperasilin ve tikarsilin penisilinaza karşı duyarlıdır ve aktivitelerini arttırmak için genellikle penisilinaz inhibitörleri (örn. tazobak-tam ve klavulanik asit) ile kombine kullanılırlar.

E. Toksisite

1. Alerji—Alerjik reaksiyonlar arasında ürtiker, şiddetli kaşıntı, ateş, eklem şişlikleri, hemolitik anemi, nefrit ve anafilaksi yer alır. Geçmişinde penisilinlere karşı reaksiyon öyküsü olan kişilerin yaklaşık %5–10'u penisilin verildiğinde tekrar alerjik reaksiyon gösterirler. Metisilin isteristisyal nefrite neden olur ve nafsilin nötropeni ile ilişkilendirilir. Antijenik belirleyiciler penisiloik asit gibi penisilinlerin parçalanma ürünlerini içerir. Farklı penisilinler arasında tam **çapraz allerjenisite** olduğu varsayılabilir. Ampisilin sıklıkla alerjik bir reaksiyon olmayan makulopapular deri döküntülerine neden olur.

2. Gastrointestinal Bozukluklar—Oral penisilinler özellikle de ampisilin bulantı ve diyare yapabilir. Gastrointestinal bozukluklar direkt iritasyon veya gram-pozitif organizmaların ya da mayaların aşırı çoğalmasıyla oluşabilir. Ampisilin peridomembranöz kolitle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

SEFALOSPORİNLER

A. Sınıflandırma

Sefalosporinler 7-aminosefalosporanik asit türevleri olup yapılarında beta-laktam halkası taşırlar. Bu grubun üyelerinin çoğu klinik kullanımdadır. Antibakteriyel aktiviteleri farklıdır ve klinik kullanıma geçme zamanlarına göre birinci-, ikinci-, üçüncü- ya da dördüncü-jenerasyon ilaçlar olarak sınıflandırılırlar; bu jenerasyonlar aynı zamanda geniş gram negatif kapsama ile zayıf bir şekilde karşılık gelir.

B. Farmakokinetik

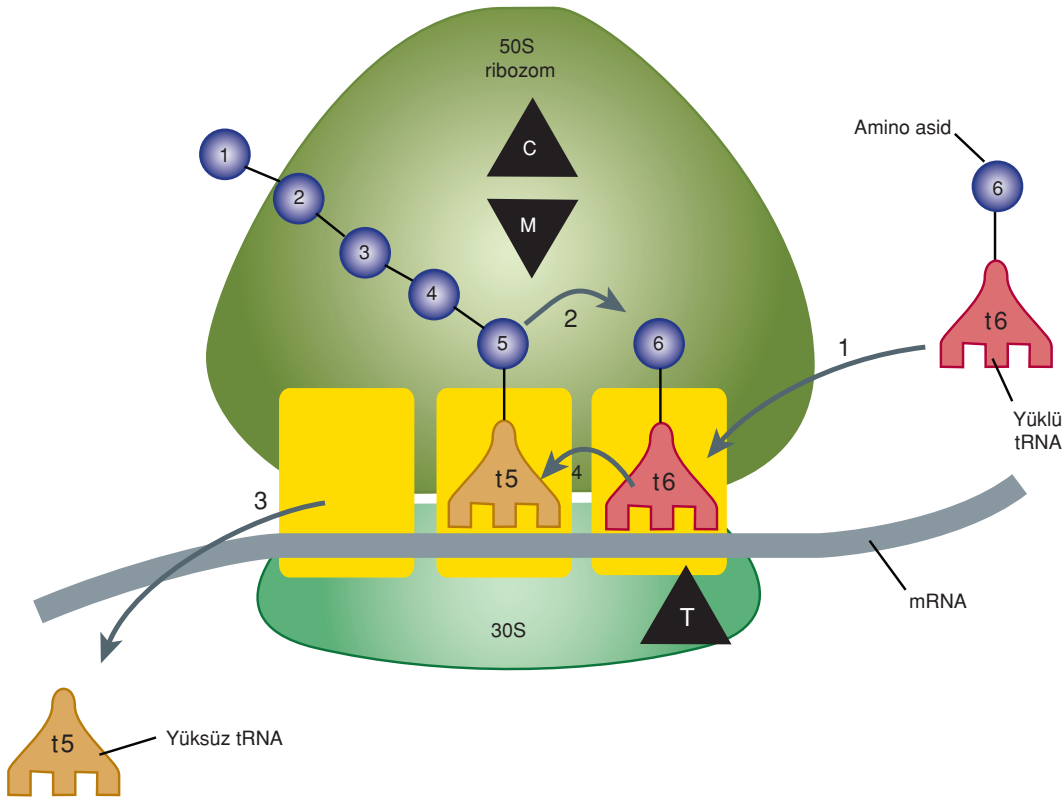
Oral kullanım için birçok sefalosporin mevcuttur ancak çoğu parenteral uygulanır. Yan zincirli sefalosporinler hepatik metabolizmaya uğrayabilirler ancak bu sınıftaki ilaçların esas eliminasyon mekanizmaları aktif tübüler sekresyon yoluyla böbreklerden atılmıdır. Seftriakson esas olarak safra ile atılır. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin çoğu meninklerde iltihap olsa bile serebrospinal sıvıya geçmezler.

ETKİ MEKANİZMALARI

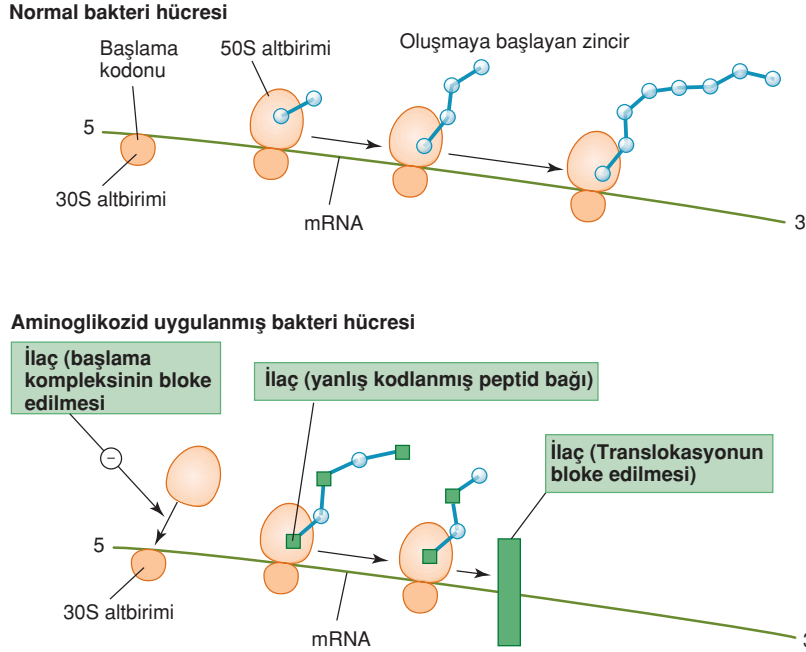
Bu bölümde gözden geçirilen antibiyotiklerin çoğu ribozomal düzeyde etki eden protein sentezinin bakteriyostatik inhibitörleridir (Şekil 44-1). Tetrasiklinler hariç bu antibiyotiklerin bağlanma bölgeleri 50S ribozomal alt ünitesinde yer alır. Kloramfenikol ribozom-mesajcı (mRNA) kompleksi üzerinde bulunan akseptör noktasına yüklü taşıyıcı RNA (tRNA) molekülünün aminoasit kısmının bağlanmasını bloke ederek transpeptidasyonu (peptidil transferazlar tarafından katalize edilen) inhibe eder. Böylece donör bölgedeki peptid aminoasit akseptöre transfer edilemez. 50S ribozomda ortak bağlanma bölgesine sahip olan makrolidler, telitromisin ve klindamisin de transpeptidasyonu bloke eder. Tetrasiklinler aminoasit-yüklü tRNA molekülünün ribozom-mRNA kompleksinin akseptör bölgesine bağlanmasını engelleyerek 30S ribozomal alt bölgesine bağlanır.

Streptograminler çoğu duyarlı organizma için bakterisittir. 50S ribozomal alt-üniteye bağlanırlar ve ribozomda çıkış kanalını büzerek oluşan polipeptidler dışarı atılır. Ayrıca tRNA sentaz aktivitesi inhibe edilerek hücrede bulunan serbest tRNA'da azalmaya yol açarlar. Linezolid esas olarak bakteriyostatiktir. İlaç 50S alt ünitesindeki kendine ait bölgeye bağlanarak tRNA-ribozom-mRNA üçlü kompleksin oluşumunu bloke etmek suretiyle başlangıcı inhibe eder.

Bu protein sentez inhibitörlerinin mikroorganizmalara karşı selektif toksisitesi hedef farklılıklarıyla açıklanabilir. Kloramfenikol her ne kadar 70S ribozomal RNA içeren *mitokondriyal* ribozomların fonksiyonlarını inhibe edebilse de memeli hücrelerdeki 80S ribozomal RNA'ya bağlanmaz. Aktif bir effluks mekanizması tetrasiklinlerin intraselüler birikimini önlediğinden memeli protein sentezi üzerine çok az etkilidirler.



ŞEKİL 44-1 Bakteriyel protein sentezindeki basamaklar ve çeşitli antibiyotiklerin hedefleri. Amino asitler numaralandırılmış dairelerle gösterilmiştir. 70S ribozomal mRNA kompleksi, 50S ve 30S alt birimleri ile gösterilmiştir. 1. basamakta, 6 numaralı amino asiti taşıyan yüklü tRNA ünitesi, 70S ribozomundaki akseptör noktaya bağlanır. Donör bölgedeki peptidil tRNA, 1'den 5'e kadar amino asitlerle, daha sonra büyüyen amino asit zincirini amino asit 6'ya bağlar (transpeptidasyon, basamak 2). Donör bölgede kalan yüksüz tRNA serbest bırakılır (basamak 3) ve tRNA'sı ile yeni 6 amino asit zincir peptidil bölgesine kayar (translokasyon, basamak 4). Antibiyotik bağlama bölgeleri üçgen olarak şematize edilmiştir. Kloramfenikol (C) ve makrolidler (M), 50S alt birimine bağlanır ve transpeptidasyonu bloke eder (basamak 2). Tetrasiklinler (T), 30S alt birimine bağlanır ve gelen yüklü tRNA biriminin bağlanmasını önler (basamak 1). (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)



ŞEKİL 45-1 Aminoglikozidlerin varsayılan etki mekanizmaları. Normal protein sentezi üst kısımda gösterilmiştir. Alt kısımda gösterildiği gibi en az 3 aminoglikozid etkisi tanımlanmıştır: başlama kompleksi oluşumunun bloke edilmesi; mRNA'nın yanlış okunması nedeniyle oluşan peptid zincirindeki amino asitlerin yanlış kodlanması ve mRNA üzerindeki translokasyonun bloke edilmesi. Ribozomun hareketinin bloke edilmesi, tek bir başlama kompleksinin oluşmasından sonra meydana gelebilir ve üzerinde sadece tek bir ribozom (monozom) olan mRNA zinciri ile sonuçlanabilir.

KLİNİK KULLANIM

Aminoglikozidler arasındaki temel farklılıklar, spesifik organizmalara, özellikle gram negatif basillere karşı aktivitelerinde yatmaktadır. **Gentamisin, tobramisin ve amikasin**, *Escherichia coli* ve *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas* ve *Serratia* türleri dahil olmak üzere aerobik gram negatif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisi için önemli ilaçlardır. Bu aminoglikozidler ayrıca *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Shigella* türlerinin suşlarına karşı da aktiviteye sahiptir, ancak bu organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar için tercih edilen ilaçlar değildir. Tek başına kullanıldıklarında, aminoglikozidler gram pozitif kokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde güvenilir şekilde etkili değildir. Aminoglikozidler beta-laktam antibiyotiklerle (hücre duvarı sentez inhibitörleri) kombinasyon halinde kullanıldığında antibakteriyel sinerji oluşabilir. Örnekler, psödomonal, listerial ve enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde penisilinlerle birlikte kullanımlarını içerir.

Sistemik aminoglikozid monoterapisi endikasyonları, tularemi ve veba (**streptomisin** ve **gentamisin** birinci basamak ajanlardır), belirli idrar yolu enfeksiyonları (**plazomisin** ve **amikasin**) ve hastanın şiddetli penisilin alerjisi varsa *Neisseria gonorrhea* ile sınırlıdır (spektinomisin, Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut değildir). Aminoglikozidler, ciddi enfeksiyon vakalarında ampirik tedavi için diğer ajanlarla kombinasyon halinde yaygın olarak kullanılır. Enterokokal karditte **gentamisin** ile kombinasyon tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır. Aminoglikozidlerle kombinasyon tedavisi

(örneğin, **amikasin** ve **streptomisin**; **kanamisin** Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut değildir) tüberkülozun ikinci basamak tedavisidir. Streptomisine dirençli **Mycobacterium tuberculosis**'in çoklu ilaca dirençli suşları, amikaseine duyarlı olabilir. Sitotoksikite riski nedeniyle streptomisin, diğer ilaçlar işe yarayacağı zaman kullanılmamalıdır. Toksik potansiyeli nedeniyle **neomisin** genellikle topikal veya oral kullanımla sınırlıdır (örneğin, bağırsak florasını ortadan kaldırmak için). Gentamisin, topikal kullanım için de mevcuttur.

Netilmisin, diğer aminoglikozidlere dirençli organizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. Netilmisin artık Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut değildir.

TOKSİSİTE

A. Ototoksisite

Herhangi bir aminoglikozid ile işitsel veya vestibüler hasar (veya her ikisi) meydana gelebilir ve geri dönüşümsüz olabilir. Amikasin ve kanamisin ile işitme bozukluğu daha olasıdır; vestibüler disfonksiyon ise streptomisin, gentamisin ve tobramisin ile daha olasıdır. Ototoksikite riski, plazma seviyeleri ile orantılıdır ve bu nedenle, böbrek fonksiyon bozukluğu olan bir hastada dozaj uygun şekilde değiştirilmezse risk özellikle yüksektir. Kıvrım diüretikleri kullanımı ototoksikiteyi artırabilir. Fetal maruziyetten sonra ototoksikite bildirildiğinden, potansiyel yararlarının riskten daha ağır bastığına karar verilmedikçe aminoglikozidler gebelikte kontrendikedir.

BECERİ KAZANDIRMA SORU CEVABI: İLAÇ METABOLİZMASINDAKİ GENOTİPİK VARYASYONLAR (BKZ. BÖLÜM 4 VE 5)

İlaç metabolizmasındaki genotipik varyasyonların örnekleri arasında süksinilkolin (psödokolinesteraz) ve izoniazid (N-asetiltransferaz) bulunur. Genetik polimorfizmler ayrıca sitokrom P450 izoformlarında da meydana gelir ve fenformin, dekstrometorfan ve metoprololün metabolizma hızlarındaki değişkenliğe katkıda bulunur. CYP2D6 izoformundaki varyantlar, kodein ve nortriptiline aşırı tepkilerle ilişkilendirilmiştir ve CYP2C9'daki varyantlar, varfarinin antikoagülan etkilerine karşı olağandışı duyarlılıktan sorumlu olabilir.

Enzim	İlaçlar	Klinik Sonuçlar
Aldehid dehidrogenaz	Etanol	Düşük enzim aktivitesine sahip Asyalılarda yüzde kızarıklık, kusma ve kardiyovasküler semptomlar
N-asetiltransferaz	İzoniazid Hidralazin Prokainamid	Hızlı asetilleyicilerde artan doz gereksinimi Yavaş asetilleyicilerde lupus benzeri sendrom riskinde artış Hızlı asetilleyicilerde artan kardiyotoksisite
Psödokolinesteraz	Süksinilkolin	Eksikliğinde uzun süreli apneye neden olabilir

KONTROL LİSTESİ

- ❑ Mikobakteriyel enfeksiyonların kemoterapisi ile ilişkili 5 özel problemi listeleyebilmeli.
- ❑ İzoniazid ve rifampinin karakteristik farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerini tanımlayabilmelisiniz.
- ❑ Etambutol ve pirazinamidin tipik yan etkilerini sayabilmelisiniz.
- ❑ Akciğer tüberkülozu, tek ilaca dirençli tüberküloz ve çoklu ilaca dirençli tüberkülozun tedavi yönetimine ilişkin standart protokolleri tanımlayabilmelisiniz.
- ❑ Leprada ve M avium-intracellulare kompleksi kaynaklı hastalığın profilaksisinde ve tedavisinde kullanılan ilaçları tanımlayabilmelisiniz.

yoldan daha güvenilir bir şekilde emilir. Çoğu triazol hem oral hem de intravenöz formülasyonlarda mevcuttur. İlaçlar çoğu vücut dokusuna dağılır, ancak flukonazol hariç, santral sinir sisteminde ulaşılan ilaç seviyeleri çok düşüktür. Karaciğer metabolizması ketokonazol, itrakonazol, posakonazol ve vorikonazolün eliminasyonundan sorumludur. İlaç metabolize edici enzimlerin indükleyicileri (örneğin, rifampin), itrakonazolün biyoyararlanımını azaltır. Flukonazol böbrekler tarafından büyük ölçüde değişmeden atılır.

2. Etki mekanizması—Azoller, ergosterol sentezini inhibe ederek mantar hücre zarı geçirgenliğine müdahale eder. Bu ilaçlar, fungal sitokrom P450 izozimi tarafından katalize edilen lanosterolün 14 α -demetilasyonu basamağında etki eder. Azol antifungallerin özellikle bağırsıklığı baskılanmış ve nötropenik hastalarda uzun süreli profilaksi için artan kullanımıyla, muhtemelen hedef enzimlerin duyarlılığındaki değişiklikler yoluyla direnç oluşmaktadır.

3. Klinik Kullanım

a. Ketokonazol—Dar spektrumlu antifungal olan ketokonazol diğer azollerden daha fazla yan etkiye neden olduğu için duyarlı blastomikoz, histoplazmoz, koksidioidomikoz ve kromomikoz tedavisinde yalnızca diğer antifungal tedavileri alamayan hastalarda kullanılır. İlaç parenteral formda mevcut değildir.

b. Flukonazol—Flukonazol özofageal ve orofaringeal kandida enfeksiyonlarında ve *Coccidioides*'in neden olduğu enfeksiyonların çoğunda tercih edilen bir ilaçtır. Tek bir oral doz genellikle vajinal kandidiyazisi yok eder. Flukonazol, kriptokokal menenjitte tedavisinde ve sekonder profilaksi için tercih edilen ilaçtır ve *C neoformans*'a bağlı aktif hastalığın tedavisinde tercih edilen alternatif bir ilaçtır (amfoterisin B ile birlikte). İlaç ayrıca kandidemide amfoterisin B'ye eşdeğerdir.

c. İtrakonazol—Oral veya intravenöz uygulama için mevcuttur ve şu anda *Blastomyces*, *Histoplasma* ve *Sporothrix*'in neden olduğu sistemik enfeksiyonlar için tercih edilen ilaçtır. İtrakonazol *Aspergillus*, *Coccidioides* ve *Cryptococcus*'un neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde alternatif bir ajandır. Özofageal kandida enfeksiyonunda, flukonazole dirençli bazı suşlara karşı etkilidir. İtrakonazol ayrıca dermatofitozların, özellikle onikomikozun tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır.

d. Vorikonazol—Vorikonazol, oral ve intravenöz kullanım için mevcuttur ve itrakonazolden daha geniş bir etki spektrumuna sahiptir. İnvaziv aspergilloz için tercih edilen bir tedavidir. Bazı çalışmalar amfoterisin B'den daha etkili olduğunu bildirmektedir. Vorikonazol, bazı flukonazole dirençli organizmalara karşı etkinliği olan kandidemide alternatif bir ilaçtır ve AIDS hastalarında kandidal özofajit ve stomatit tedavisinde kullanılmıştır.

e. Posakonazol—En geniş spektrumlu triazol olan posakonazol, *Candida* ve *Aspergillus* türlerinin çoğuna karşı aktiviteye sahiptir, mukormikoza karşı etkili ajanlardan biridir ve kanser kemoterapisi sırasında mantar enfeksiyonlarının profilaksisinde ve invaziv aspergillozda kurtarma tedavisinde kullanılır.

e. İsavukonazol—İsavukonazol, posakonazole benzer bir antifungal spektruma sahip bir triazoldür. Ön kanıtlar, posakonazolden daha iyi tolere edildiğini göstermektedir.

4. Toksisite—Azollerin yan etkileri, özellikle önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kusma, ishal, döküntü ve bazen hepatotoksisteyi içerir. Ketokonazol, hepatik sitokrom P450 izozimlerinin kötü şöhretli bir inhibitörüdür ve siklosporin, oral hipoglisemikler, fenitoin ve varfarin dahil olmak üzere diğer birçok ilacın plazma düzeylerini artırabilir. Ketokonazol tarafından sitokrom P450 izoformlarının inhibisyonu, adrenal ve gonadal steroidlerin sentezine müdahale eder ve jinekomasti, menstrüel düzensizlikler ve kısırlığa yol açabilir. Diğer azoller, fungal sitokrom P450'nin daha seçici inhibitörleridir. Endokrin disfonksiyona neden olma olasılıkları ketokonazolden daha düşük olsa da karaciğerdeki ilaç metabolize edici enzimler üzerindeki inhibitör etkileri ilaç etkileşimleriyle sonuçlanmıştır. Vorikonazol, hastaların %30'undan fazlasında nedeni bilinmeyen görme bulanıklığı dahil ani fakat geçici görme bozukluklarına neden olur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalara göre vorikonazol gebelik riski açısından D sınıfı bir ilaçtır. Posakonazol ile görme bozukluğu bildirilmemiştir ancak ilaç, siklosporin ve takrolimus düzeylerini artıran bir CYP3A4 inhibitörüdür.

BECERİ KAZANDIRMA SORUSU: SİTOKROM P450 İNHİBİTÖRLERİ (BKZ. BÖLÜM 4 VE 62)

Ketokonazol, ilaç metabolizmasında rol oynayan sitokrom P450'yi inhibe etmesi nedeniyle, çoklu ilaç etkileşimleri ile ilgili kötü bir üne sahiptir.

1. Ketokonazolün inhibe ettiği enzimler tarafından metabolize edilen ilaçları listeleyin.
2. Hepatik sitokrom P450'yi inhibe eden diğer ilaçları listeleyin.

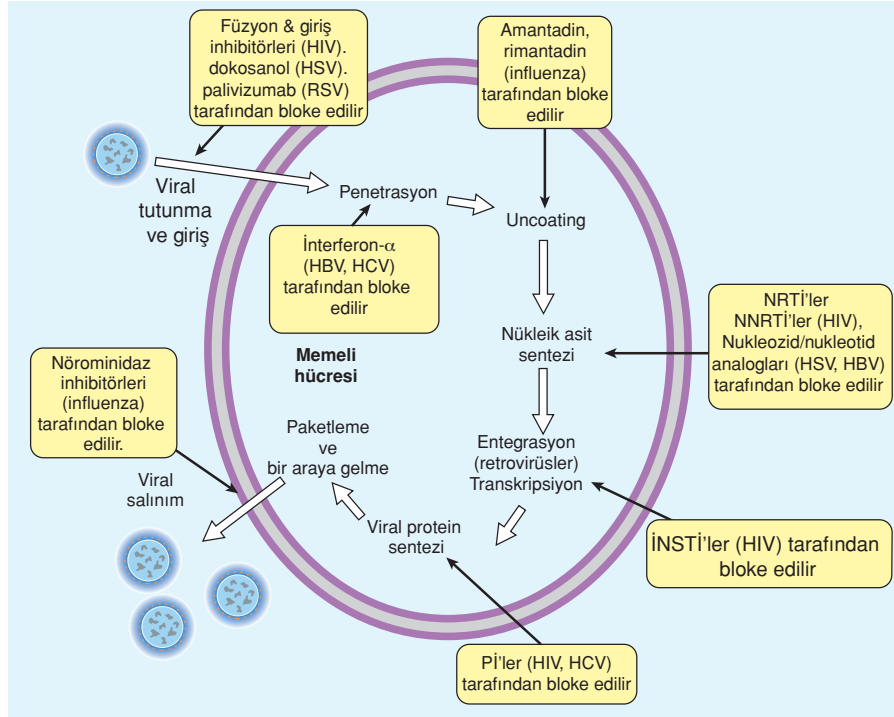
Beceri kazandırma sorusunun cevabı bölümün sonunda yer almaktadır.

D. Ekinokandinler

1. Sınıflandırma ve farmakokinetik—Kaspofungin, yeni bir antifungal sınıf olan ekinokandinlerin ilk üyesidir. Daha yeni ekinokandinler arasında anidulafungin ve mikafungin yer almaktadır. İntravenöz olarak kullanılan ilaçlar, dokulara geniş ölçüde dağılır ve büyük ölçüde hepatik metabolizma yoluyla elimine edilir. Kaspofungin 9-11 saat yarı ömre, mikafungin 11-15 saat yarı ömre ve anidulafungin 24-48 saat yarı ömre sahiptir.

2. Etki mekanizması—Ekinokandinler, mantar hücre duvarlarının kritik bir bileşeni olan $\beta(1-3)$ -glukan sentezini engelleyen benzersiz bir fungusidal etkiye sahiptir.

3. Klinik kullanım—Ekinokandinler özofageal ve invaziv kandidiyazisi tedavisinde ve ampirik antifungal tedavide kullanılır. Kaspofungin, diğer tedavilere (örn., amfoterisin B) yanıt vermeyen 3 aylıktan büyük hastalarda invaziv aspergilloz için de kullanılır. Mikafungin ayrıca kemik iliği transplantasyonu hastalarında *Candida* enfeksiyonlarının profilaksisi için kullanılır.



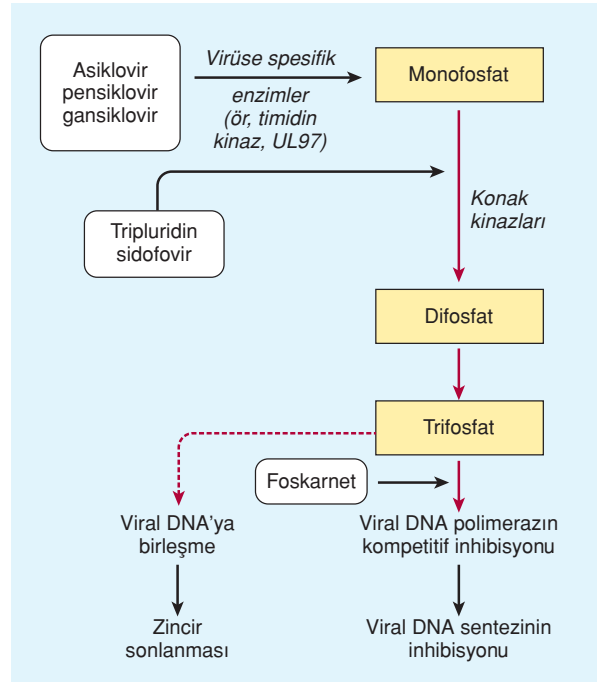
ŞEKİL 49-1 Antiviral ilaç hedefleri. Not: interferon-α'nın viral replikasyon üzerinde birden fazla etki alanına sahip olduğu tahmin edilmektedir. (Basic & Clinical Pharmacology 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

DNA polimerazındaki değişiklikleri içerebilir. Ancak bazı dirençli HSV suşları (TK-suşları) timidin kinazdan yoksundur, bu enzim asiklovir'in başlangıçtaki *viral-spesifik* fosforilasyonunda yer alır. Bu tür suşlar famsiklovir, gansiklovir ve valasiklovire çapraz dirençlidir.

2. Farmakokinetik—Asiklovir topikal, oral ve intravenöz yollarla uygulanabilir. Kısa yarı ömrü nedeniyle, oral uygulama, günde birden fazla asiklovir dozu gerektirir. Asiklovirin başlıca eliminasyon yolu renal atımdır ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır.

3. Klinik kullanım ve toksisite—Oral yoldan alınan asiklovir yaygın olarak mukokutanöz ve genital herpes lezyonlarının tedavisi (Tablo 49-1) ve AIDS'te ve bağışıklığı baskılanmış diğer hastalarda (örn. organ nakli yapıları) profilaksi için kullanılır. Oral alımda ilaç iyi tolere edilir ancak gastrointestinal (GI) şikayetlere ve baş ağrısına neden olabilir. İntravenöz uygulama, ensefalit dahil olmak üzere şiddetli herpes hastalığı ve yenidoğan HSV enfeksiyonu için kullanılır. Parenteral uygulama ile toksik etkiler arasında deliryum, tremor, nöbetler, hipotansiyon ve nefrotoksisite bulunur. Asiklovirin kemik iliği üzerinde önemli bir toksisitesi yoktur.

4. HSV ve VSV enfeksiyonlarında kullanılan diğer ilaçlar—Birkaç yeni ajan, asiklovire benzer özelliklere sahiptir. **Valasiklovir**, oral uygulamadan sonra hepatik metabolizma ile asiklovire dönüşen bir ön ilaçtır ve asiklovir ile elde edilen 3-5 kat daha yüksek plazma seviyelerine ulaşır. Va-



ŞEKİL 49-2 Antiherpes ilaçların etki mekanizması. (Katzung BG, Vanderah TW: (Basic & Clinical Pharmacology 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

İLAÇ ÖZET TABLOSU: Çeşitli Antimikrobiyal İlaçlar

Alt sınıf	Etki Mekanizması	Etkiler	Klinik Uygulamalar & Farmakokinetik	Toksosite & Etkileşimler
Nitroimidazoller				
Metronidazol Tinidazol	Elektron transportunun bozulması	Anaerobik bakterilere ve belli protozoalara karşı bakterisidal	Anaerobik bakterisidal enfeksiyonlar ve <i>Clostridium difficile</i> koliti • oral/IV • Hepatik klerens • Tinidazol: Daha uzun yarılanma ömrü	Gastrointestinal (GI) şikayetler, metalik tat, nöropati • nöbetler • alkolle birlikte disülfiram benzeri etkileşim
Fidaksomisin	Bakteriyel RNA polimerazı inhibe eder	Bakterisidal	Yetişkinlerde C difficile enfeksiyonu için ağızdan kullanıldığında sıfır emilim	Absorpsiyon eksikliği nedeniyle düşük
Rifaksimin	DNA-bağımlı RNA polimerazı inhibe eder	Bakterisidal	Po uygulamada sıfır absorpsiyon, hepatik ensefalopati, ishalli irritabl barsak sendromu ve erişkinlerde refrakter C difficile enfeksiyonu vakalarında ek olarak kullanılır.	Absorpsiyon eksikliği nedeniyle düşük
İdrar yolu antiseptikleri				
Nitrofurantoin Metenamin tuzları	• Tam olarak bilinmemektedir (nitrofurantoin) • İdrarda formaldehid oluşturur (metenamin)	Bakterisidal ya da bakteriyostatik	Oral, düşük kan düzeyleri • Basit idrar yolu enfeksiyonları ve profilaksisi • Metenamin idrar yolu enfeksiyonlarının baskılanmasında kullanılır	GI şikayetler; nöropati (nitrofurantoin)
Diğer antiseptikler				
Alkoller, Klorheksidin, Halojenler, Kuarterner amonyum bileşikleri	Bakteriyel proteinleri ve hücre zarını parçalar	Bakterisidal	Dokuların ya da aletlerin yüzey temizliğinde kullanılır	İrritasyon, dermatit
Dezenfektanlar				
Aldehidler Peroksijen bileşikleri	Canlı tüm hücrelerde ve sporlardaki proteinleri denatüre eder	Bakterisidal	Aletlerin sterilizasyonu	İrritasyon, dermatit

Faydalı Terimler

Antimikrobiyal profilaksi	Enfeksiyon riskini azaltmak için antimikrobiyal ilaçların kullanımı
Antimikrobiyal kombinasyon tedavisi	Tek başına kullanılan ilaçlarla elde edilen etkiyi artırmak için 2 ya da daha fazla ilacın birlikte kullanımı; olası sinerji
Ampirik (tahmini) antimikrobiyal tedavi	Spesifik patojenin belirlenmesinden önce ilaç tedavisine başlanması
Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)	Kan veya dokularda beklenen seviyelerle karşılaştırmak için patojenlerin ilaç duyarlılığına ilişkin bir tahmin
Postantibiyotik etki (PAE)	İlaç konsantrasyonu minimum inhibitör konsantrasyonun altına düştükten sonra antibakteriyel etkinin devam etmesi
Duyarlılık testi	İzole edilen patojenin antimikrobiyal ilaçlara duyarlılığını belirleyen laboratuvar yöntemleri

ilaçların kandaki doruk düzeylerini en üst düzeye çıkarmak, bakterisidal etkinin oranını ve kapsamını artırır. Bu, aminoglikozidlerin yüksek dozda, günde bir kez uygulanmasının klinik etkinliğinden sorumlu faktörlerden biridir. Diğer bakterisidal ajanlar (beta-laktamlar, vankomisin) **zamana bağlı** olarak bakterileri yok eder. Öldürme eylemleri ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır ve yalnızca kan seviyeleri MBK'nın üzerinde tutulduğu sürece devam eder.

Antibiyotik kan konsantrasyonları düşük seviyelere ulaştıktan sonra devam eden bakteri üremesinin inhibisyonu, **postantibiyotik etki (PAE)** olarak adlandırılır. PAE'nin mekanizmaları belirsizdir ancak bakterilerin yeni enzimleri ve hücrel bileşenleri sentezlemek için ihtiyaç duyduğu

sürenin gecikmesi, antibiyotığın hedef bölgede kalma süresinde artış veya bakterilerin fagositik ve postantibiyotik lökosit artışı dahil diğer savunma mekanizmalarına karşı artan duyarlılığını yansıtabilir. PAE, aminoglikozidlerin günde bir kez uygulanmasının nedenlerinden biridir ve ayrıca florokinolonların klinik etkinliğine de katkıda bulunabilir

2. İlaç eliminasyon mekanizmaları—Karaciğer ve böbrek fonksiyonundaki değişiklikler ve diyaliz kullanımı antimikrobiallerin farmakokinetiğini etkileyebilir ve dozaj modifikasyonları gerektirebilir. Yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ilaçların başlıca eliminasyon mekanizmaları Tablo 51-3'te gösterilmektedir. Anüride (kreatinin klerensi <5 mL/dak), böbrek tarafından elimine edilen ilaçların eli-

TABLO 51-1 Mikrobiyolojik etiyolojiye^a dayalı ampirik antimikrobiyal tedavi örnekleri

Patojen	İlk Tercih Edilecek İlaç/İlaçlar	Alternatif İlaçlar
<i>Enterococcus spp</i>	Ampisilin +/- gentamisin	Vankomisin +/- gentamisin
<i>S aureus</i> veya <i>epidermidis</i>		
Metisilin-duyarlı	Nafsilin	Sefalosporin, klindamisin, florokinolon, imipenem
Metisilin-dirençli	Vankomisin +/- gentamisin +/- rifampin	Daptomisin, minosiklin, linezolid, streptograminler, tigesiklin
<i>S pneumoniae</i>		
Penisilin-duyarlı	Pen G, amoksisilin	Sefalosporin, klindamisin, florokinolon, makrolid, TMP-SMZ
Penisilin-dirençli	Vankomisin + seftriakson ya da sefotaksim +/- rifampin	Linezolid, streptograminler, üçüncü kuşak florokinolonlar
<i>N gonorrhoeae</i>	Seftriakson, sefiksım	Spektinomisin, azitromisin
<i>N meningitidis</i>	Penisilin G	Üçüncü kuşak sefalosporinler, kloramfenikol
<i>M catarrhalis</i>	Sefalosporin (ikinci veya üçüncü kuşak), TMP-SMZ	Amoksisilin-klavunolik asit, üçüncü kuşak florokinolonlar, makrolid
<i>C difficile</i>	Metronidazol	Vankomisin, basitrasin, fidaksomisin
<i>C trachomatis</i>	Azitromisin ya da tetrasiklin	Klindamisin, ofloksasin
<i>C pneumoniae</i>	Eritromisin ya da tetrasiklin	Klaritromisin, azitromisin
<i>T pallidum</i>	Penisilin G	Doksisisiklin, seftriakson, azitromisin

^aMart 2019'da yayınlanan çeşitli kaynaklardaki tedavi kılavuzlarına (ABD) dayanır.

İLAÇ ÖZET TABLOSU: Antiprotozoal İlaçlar

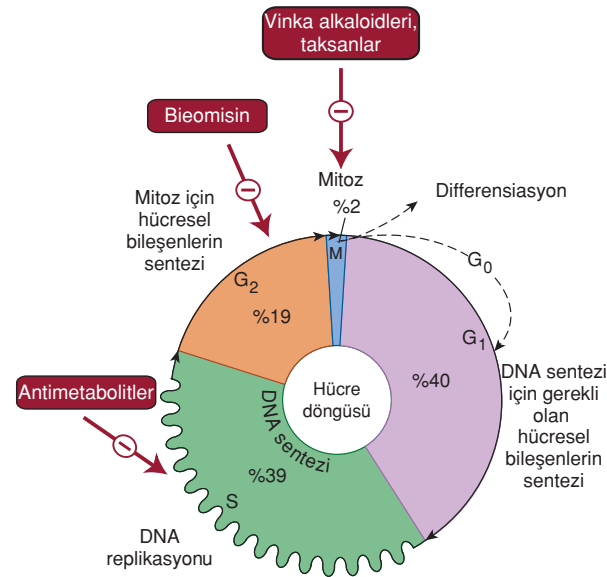
Altsınıf	Etki Mekanizması	Etkiler	Klinik Uygulamalar & Farmakokinetik	Toksisite
Atovakuon	Mitokondriyal metabolizmayı bozar	Malaron (proguanil ile) gibi falciparuma etkili • PSP'de alternatif	Oral	Ateş, cilt döküntüleri, GI şikayetler
Antifolatlar Primetamin, proguanil Fansidar (primetamin + sulfadoksin)	Folat sentezini inhibe eder	Çoğu kan şizontosidi	Oral	GI şikayetler, cilt döküntüleri (bazen şiddetli), sitopeni
Antiamibik ilaçlar				
Metronidazol, tinidazol	Organizmalarda reaktif metabolik ürünler	Luminal ve ekstraintestinal amibiyazis, giardiyazis, trikomoniyazis	• Oral • tüm dokulara hızlı difüzyon	Bulantı, baş ağrısı, parestezi, disülfiram etkisi; tinidazol daha az toksik
Diloksanid	Bilinmiyor	Luminal amibiyazis	• Oral • kısa süreli	Hafif GI şikayetler; gebelikte kaçınılmalı
İyodokinol	Bilinmiyor	Luminal amibiyazis	Oral	GI şikayetler, cilt döküntüleri, baş ağrısı, iyodin toksisitesi
Paromomisin	Aminoglikozid	Luminal amibiyazis • Leishmaniyazis	Amibiyaziste oral, leishmaniyaziste parenteral	Oral kullanımda en az düzeyde; hafif GI şikayetler
Çeşitli antiprotozoal ilaçlar				
Pentamidin	Bilinmiyor	PSP, Afrika tripanosomiyazisi, leishmaniyazis	Parenteral, inhalasyon	Hipotansiyon, enjeksiyon ağrısı, pankreatik toksisite, trombositopeni, halusasyonlar
Malarsoprol	Trivalent arsenik: enzim inhibisyonu	Afrika tripanosomiyazisi	Parenteral	Ateş, GI şikayetler, ensefalopati, böbrek & kardiyak hasar
Nifurtimoks	Bilinmiyor	Afrika tripanosomiyazisi	Oral	Alerjiler, GI şikayetler, SSS anomalileri
Suramin	Bilinmiyor	Afrika tripanosomiyazisi	Parenteral	Cilt döküntüleri, GI şikayetler, nörolojik fonksiyon bozuklukları
Eflornitin	Ornitin dekarboksilazı inhibe eder	Afrika tripanosomiyazisi	Oral ve parenteral	GI şikayetler, karaciğer anomalileri, nöbetler
Sodyum stiboglukonat	Glikolizi, nükleik asit metabolizmasını inhibe eder	Leishmaniyazis, tüm formlar	Parenteral	Kardiyak toksisite
Feksinidazol	DNA sentez inhibitörü	≥6 yaş ve ≥20 kg ağırlığındaki hastalarda erken ve ileri (SSS) Batı Afrika tripanosomiyazisi	Oral	Baş ağrısı, bulantı, kusma, uykusuzluk, anksiyete, halsizlik, tremor ve iştah azalması

Faydalı Terimler

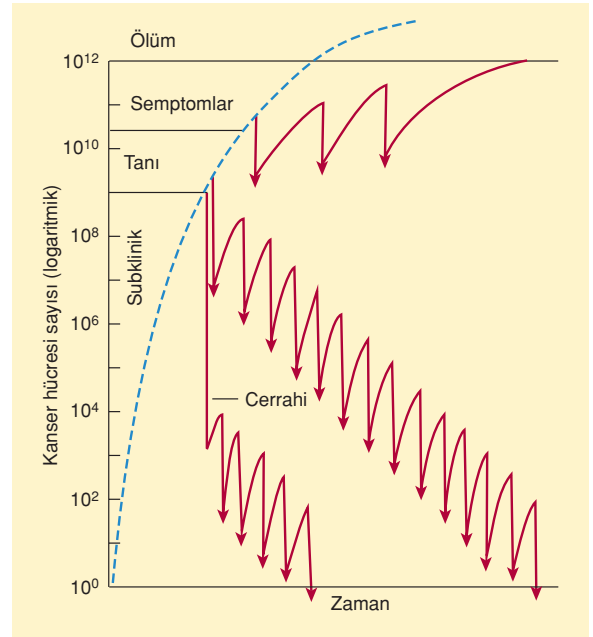
Hücre döngüsüne spesifik olmayan (CCNS) ilaç	Hücre döngüsüne geçerken ve istirahat fazındayken tümör kök hücreleri üzerinde etki gösteren ser ilaç
Hücre döngüsüne spesifik (CCS) ilaç	Hücre döngüsünden geçerken ve G0 fazında değilken tümör kök hücreleri üzerinde selektif etki gösteren anti-kanser ilaç
Büyüme fraksiyonu	Bir tümör popülasyonundaki aktif olarak bölünmekte olan hücrelerin oranıdır
Myelosupresan	Eritrosit, lökosit ve trombositler gibi olgunlaşmış kan hücrelerinin oluşumunu baskılayan ilaç
Onkogen	Doğal yolla oluşan tümörlerde bulunan ve önceden kanseröz olmayan hücrelerde eksprese edildiği zaman onların kontrolsüz çoğalma gösteren kanser hücresi gibi davranmasına neden olan normal bir genin mutant formu.

popülasyonunun sabit bir oranını öldürür. Log-ölüm hipotezi, anti-kanser ilaçlar tarafından öldürülen tümör hücrelerinin büyüklüğünün logaritmik bir fonksiyon olduğunu ileri sürmektedir. Örneğin, etkili bir ilacın 3-log öldürme dozu, bir kanser hücresi popülasyonunu azaltır. Örneğin, etkili bir ilacın 3-log-öldürme dozu, 10^{12} hücrelik bir kanser hücresi popülasyonunu 10^9 'a düşürür (toplam 999×10^9 hücre ölümü). Aynı doz, 10^6 hücrelik bir başlangıç popülasyonunu 10^3 hücreye düşürür (999×10^3 hücrelik bir ölüm). Her iki durumda da doz, hücre sayısı-

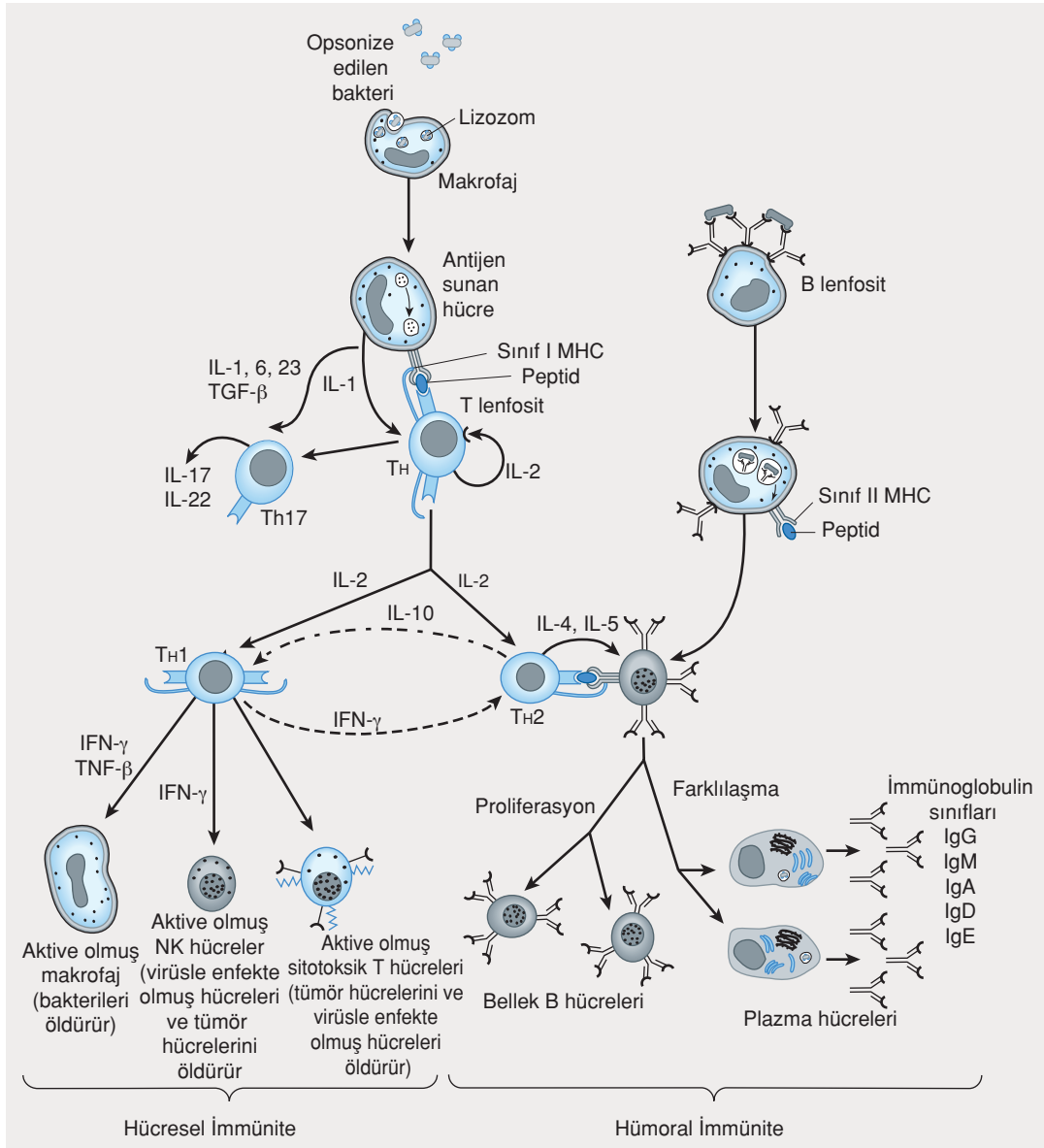
nı 3 büyüklük derecesi veya "3 log" azaltır. Bu bulgudan kaynaklanan ve hematolojik maligniteler için geçerli olan anahtar ilke, tümör hücre sayısı ile tedavi edilebilirlik arasındaki ters ilişkidir (Şekil 54-2). Matematiksel modelleme verileri, çoğu insan solid tümörünün, bu tip bir üstel büyüme göstermediğini ve daha ziyade, tümörün büyüme fraksiyonunun, kan tedarik kısıtlamaları ve diğer faktörler nedeniyle zamanla azaldığını göstermektedir. İlaç-duyarlı solid tümörlerde kemoterapiye yanıt, tümörün büyüme eğrisinin neresinde olduğuyla bağlıdır.



ŞEKİL 54-1 Hücre döngüsüne spesifik ilaçlar (CCS)'ın etkilerine duyarlı hücre döngüsü fazları. Bütün bölünen hücreler—normal ve neoplastik—hücre bölünmesi sırasında ve öncesinde bu fazları geçirmek zorundadır. Tümör hücreleri belirtilen fazlarda genellikle spesifik ilaçlara (ya da ilaç gruplarına) en çok yanıt veren hücrelerdir. Hücre döngüsüne spesifik olmayan ilaçlar aktif olarak bölünmekte olan ve dinlenme fazındaki (G0) tümör hücrelerine etki gösterir. (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)



ŞEKİL 54-2 Log-öldürme hipotezine dayanan tümör hücre sayısının ilaç tedavisine ve tedavisiz duruma yaklaşımla olan ilişkisi (kesik çizgiler). Grafikte yer alan protokolün üstünde, seyrek tedavi, (oklarla belirtilmiştir) tedaviler ve nihai ölüm arasında tekrarlayan semptomlarla sağ kalım süresini uzatmaktadır. Orta bölümde yer alan daha yoğun ve erken başlangıçlı rejimlerle birkaç tedavi döngüsü sonrası kür sonuçları. Grafiğin alt kısmına yakın yer alan tedavi şemasında, erken cerrahi tümör yükünün çoğu ortadan kaldırılır ve yoğun adjuvan kemoterapi kür sağlayana kadar yeterli uzunlukta kullanılmaktadır. (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)



ŞEKİL 55-1 Hücre aracılı ve humoral immün yanıtların şeması. Bir immün yanıt, makrofaj gibi antijen sunan hücre tarafından antijenin internalizasyonu ve işlenmesiyle başlatılır. Sınıf I MHC-peptid kompleksi T-hücresi reseptörü (TCR) tarafından T-helper (Th) lenfositleri üzerinde tanınır ve sonuçta T hücresi aktivasyonu ile sonuçlanır. Aktive edilmiş (Th) hücreler, proliferasyona, Th1 ve Th2 hücrelerinin aktivasyonuna neden olan IL-2 gibi sitokinleri salgırlar. Th1 hücreleri, makrofajları ve NK hücrelerini aktive eden IFN-γ ve TNF-β üretir. B lenfositler yüzey immüno globulinleri aracılığıyla antijene bağlandığında, bir humoral yanıt tetiklenir. Bunlar daha sonra Th2-kökenli sitokinler (örn., IL-4, IL-5) tarafından çoğalmaya, bellek hücrelerine ve antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmaya teşvik edilir. (*Basic & Clinical Pharmacology* 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

A. Kortikosteroidler

1. Etki Mekanizmaları—Glukokortikoidler farklı hücresel bölgelerde inflamatuvar ve immün proseslerde geniş etkiye sahip olan ilaçlardır. Biyokimyasal düzeyde gen ekspresyonu üzerindeki etkileri prostaglandinler, lökotrienler, sitokinler ve diğer sinyalde görev alan moleküllerin (örn: trombosit aktive edici faktör – PAF) sentezini azaltmaktadır. Hücresel düzeyde glukokortikoidler T lenfositlerinin proliferasyonunu inhibe eder ve bazı T hücre altgrupları için sitotoksiktir.

Glukokortikoidler hücreli immüniteyi büyük ölçüde inhibe etmesine karşın, humoral immünite de baskılanır ve sürekli tedavi IgG düzeylerini bu sınıftaki immüno globulinlerin katabolik hızlarını artırır.

2. Klinik kullanım—Glukokortikoidler, istenmeyen immünolojik zemini olan çok sayıda tıbbi durumda tek başına veya kombine olarak kullanılır (39. Bölüme bakınız). Bu ilaçlar aynı zamanda organ transplantasyonu geçiren hastalarda

Faydalı terimler

Biyobirikim	Bir maddenin çevrede bozunmaya karşı dayanıklılığına ve biyolojik dokularda birikmesine neden fiziksel özelliklerine (ör. lipid çözünürlüğü) bağlı olarak çevredeki konsantrasyonun giderek artması
Biyo-artış	Bir kirleticinin konsantrasyonu görünürde suda tespit edilemeyebilir ancak besin zinciriyle aktarılırken konsantrasyonu yüz ya da bin katına çıkabilir.
Ekotoksikoloji	Kimyasal ve fiziksel maddelerin popülasyonlar ve belirli ekosistemlerde yaşayan canlı toplulukları üzerindeki toksik etkilerinin incelenmesi.
Endokrin bozucular	Çevrede bulunan, östrojen benzeri veya antiandrojen aktivitesi olan veya tiroid işlevini bozan kimyasallardır. Endokrin bozuculara maruziyetin üreme sistemi kanserlerini artırabileceği, doğurganlığı azaltabileceği ve teratojenik etkileri olabileceğine dair endişeler vardır.
Çevresel toksikoloji	Çevredeki (hava, toprak, su) maddelerin etkileriyle ilgilenen toksikoloji alanıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından denetlenmektedir. Besinlerdeki etki Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından denetlenmektedir.
Mesleki toksikoloji	Çalışma ortamındaki kimyasalların toksik etkileriyle ilgilenen toksikoloji alanıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (OSHA) tarafından denetlenmektedir.
Eşik sınır değeri	Bir maddeye belirli bir süre boyunca maruz kalan kişinin güvenliğini tehlikeye sokmayacak maruziyet miktarı. Bu miktar kısa süreli maruziyetlerde uzun sürelienden daha yüksektir.

motorlu taşıt trafiğinde CO konsantrasyonu 100 ppm'yi aşabilir. CO havadan kısmen daha hafif olsa da odadaki havayla homojen bir şekilde karışır.

1. Etkileri—CO doku hipoksisine neden olur. İlk olarak baş ağrısı ortaya çıkar, ardından konfüzyon, görme keskinliğinde azalma, taşikardi, senkop, koma, nöbet ve ölüm görülür. Kolaps ve senkop, hemoglobinin yaklaşık %40'ı karboksihemoglobine dönüştüğünde ortaya çıkar. Hipoksinin uzaması beyin ve miyokarda kalıcı hasarlara yol açabilir. Gebelerin, fetal gelişimin kritik olduğu dönemlerde yüksek miktarda CO'ya maruz kalması fetüsün ölümüne ya da ciddi ve kalıcı ancak hayati olmayan doğum kusurlarının ortaya çıkmasına neden olabilir.

2. Tedavi—CO kaynağının uzaklaştırılması ve %100 oksijen uygulanması tedavinin temel bileşenleridir. Hiperbarik oksijen, karbon monoksitin klirensini artırması bakımından önemlidir.

C. Kükürt Dioksit

Kükürt dioksit (SO₂) fosil yakıtların yanması sonucu açığa çıkan, renksiz, tahriş edici bir gazdır.

1. Etkileri—SO₂ nemli mukoza zarlarıyla temas ettiğinde sülfüroz asit oluşturur; patolojik etkilerin çoğundan bu asit sorumludur. Konjunktival ve bronşiyal iritasyon (özellikle astımlı bireylerde) maruziyetin birincil belirtisidir. Havadaki 5-10 ppm SO₂ gazı derişimi şiddetli bronkospazma neden olabilir. Yüksek düzeyde maruziyet gecikmiş pulmoner ödeme yol açabilir. Uzun süre düşük miktarlarda maruziyet kardiyopulmoner hastalığı şiddetlendirebilir.

2. Tedavi—SO₂'ye maruziyetin önlenmesi ve iritasyon ve inflamasyonun hafifletilmesi başlıca tedavi şeklini oluşturur.

D. Azot Oksitler

Kahverengimsi, tahriş edici bir gaz olan azot dioksit (NO₂) bu grubun başlıca üyesidir. Yanma ve silaj fermentasyonu sırasında açığa çıkar.

1. Etkileri—NO₂ derin akciğer iritasyonuna ve pulmoner ödeme neden olur. Kapalı ambarlarda yüksek konsantrasyonda gaza maruz kalan tarım işçileri, akut pulmoner ödem nedeniyle hızla hayatlarını kaybedebilirler. Yaygın olarak gözlerde, burunda ve boğazda iritasyon ortaya çıkar. Günümüzde, NO₂ dahil olmak üzere insanların azot oksit maruziyetinin en önemli kaynağını motorlu araç emisyonları oluşturur.

2. Tedavi—Özel bir tedavi şekli yoktur. İnflamasyon ve pulmoner ödemin giderilmesine yönelik önlemler önem taşır.

E. Ozon

Ozon (O₃), hava ve su arıtma cihazlarında ve elektrik alanlarında ortaya çıkan mavimsi tahriş edici bir gazdır. Havadan daha ağırdır.

1. Etkileri—0.01-0.1 ppm'e maruz kalma mukoz membranlarda iritasyona ve kuruluğa neden olabilir. Daha yüksek konsantrasyonlarda solunum fonksiyonları bozulabilir. Kronik maruziyet bronşit, bronşiyolit, pulmoner fibroz ve amfizeme neden olur.

2. Tedavi—Özel bir tedavi şekli yoktur. İnflamasyon ve pulmoner ödemin giderilmesine yönelik önlemler önem taşır.

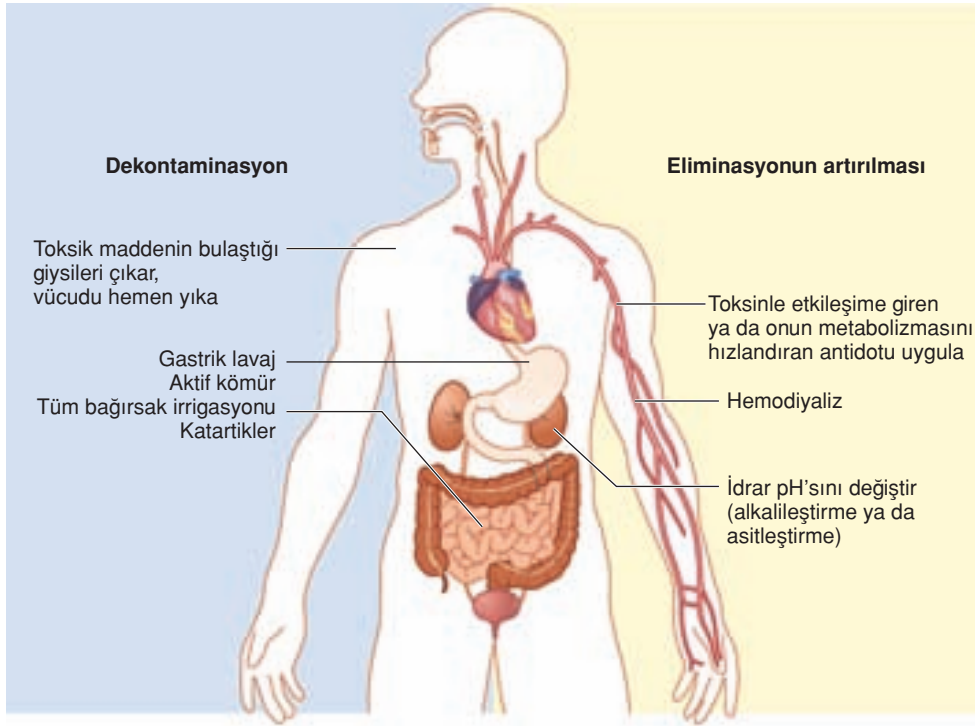
ÇÖZÜCÜLER

Endüstride ve giysileri temizlemede kullanılan çözücüler, hidrokarbonlara doğrudan maruziyetin önemli bir kaynağıdır. Ayrıca hava kirliliğine katkıda bulunurlar.

A. Halojenli Alifatik Hidrokarbonlar

Bu grupta karbon tetraklorür, kloroform ve trikloroetilen gibi halojenlenmiş çözücüler yer alır.

1. Etkileri—Çözücüler, güçlü santral sinir sistemi depresanlarıdır. Aşırı maruziyete bağlı akut etkiler: bulantı, baş



ŞEKİL 58-1 Zehirlenmelerde dekontaminasyon ve eliminasyon için önemli noktalar. (İdrarın asitleştirilmesi: NH_4Cl , C vitamini ya da yaban mersini suyu. Alkileştirilmesi: Sodyum bikarbonat).

amitriptilin, barbitüratlar, karbamazepin, dijital glikozidleri, fensiklidin, propoksifen, teofilin, trisiklik antidepresanlar ve valproik asit gibi çeşitli ilaçlara bağlı zehirlenmelerinde kullanılabilir. Kömür, demir, lityum ya da potasyuma bağlanmazken alkol ve siyanüre düşük oranda bağlanır. Yayın olmamakla birlikte, uyanık ya da endotrakeal tüp ile hava yolunun açık olduğu komadaki hastalarda koroziv olmayan maddenin uzaklaştırılması için gastrik **lavaj yöntemi** kullanılabilir. Geçmişte, toksik maddenin uzaklaştırılması için bilinci açık hastaya ipeka şurubu verilerek kusturulması sağlanıyordu (İpeka ekstraktı kardiyotoksik alkaloidler içermesi nedeniyle kullanılmamalıdır). Ancak, özellikle aspirasyon olmak üzere çeşitli riskleri nedeniyle bu yaklaşım tedavideki önemini giderek yitirmiştir. Dengeli polietilen-glikol elektrolit solüsyonu ile tüm bağırsak irigasyonu, demir tabletleri, enterik-kaplı tabletler ve yasa dışı ilaç paketlerinin bağırsaktan dekontaminasyonunu artırır. Sorbitol gibi **katartikler** absorpsiyonu azaltır ve toksinlerin gastrointestinal sistemden uzaklaştırılmasını hızlandırır.

D. Eliminasyonun Artırılması

Eliminasyonun artırılması bazı toksinler için mümkündür (Şekil 58-1). İdrar pH'sı değiştirilerek, zayıf asit ve bazların böbreklerden atılımı hızlandırılabilir. Örneğin, alkali diürez, florür, izoniazid, florokinolonlar, fenobarbital ve salisilat zehirlenmelerinde etkili bir yöntemdir. Amfetaminler, nikotin ve fensiklidin gibi zayıf bazların neden olduğu

zehirlenmelerde ise üriner asidifikasyon yöntemi faydalı olabilir. Ancak bu yöntemi uygularken asidoz ve rabdomyolize bağlı böbrek yetmezliği gelişimine karşı dikkatli olunmalıdır. **Hemodiyaliz**, kanın yarı geçirgen membran içeren bir kolondan geçirilerek toksik maddelerin uzaklaştırıldığı ekstrakorporeal (vücut dışı) bir tedavi yöntemidir. Etilen glikol, lityum, metformin, prokainamid, salisilatlar, valproik asit gibi toksinlerin uzaklaştırılmasında ve sıvı elektrolit dengesi bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır.

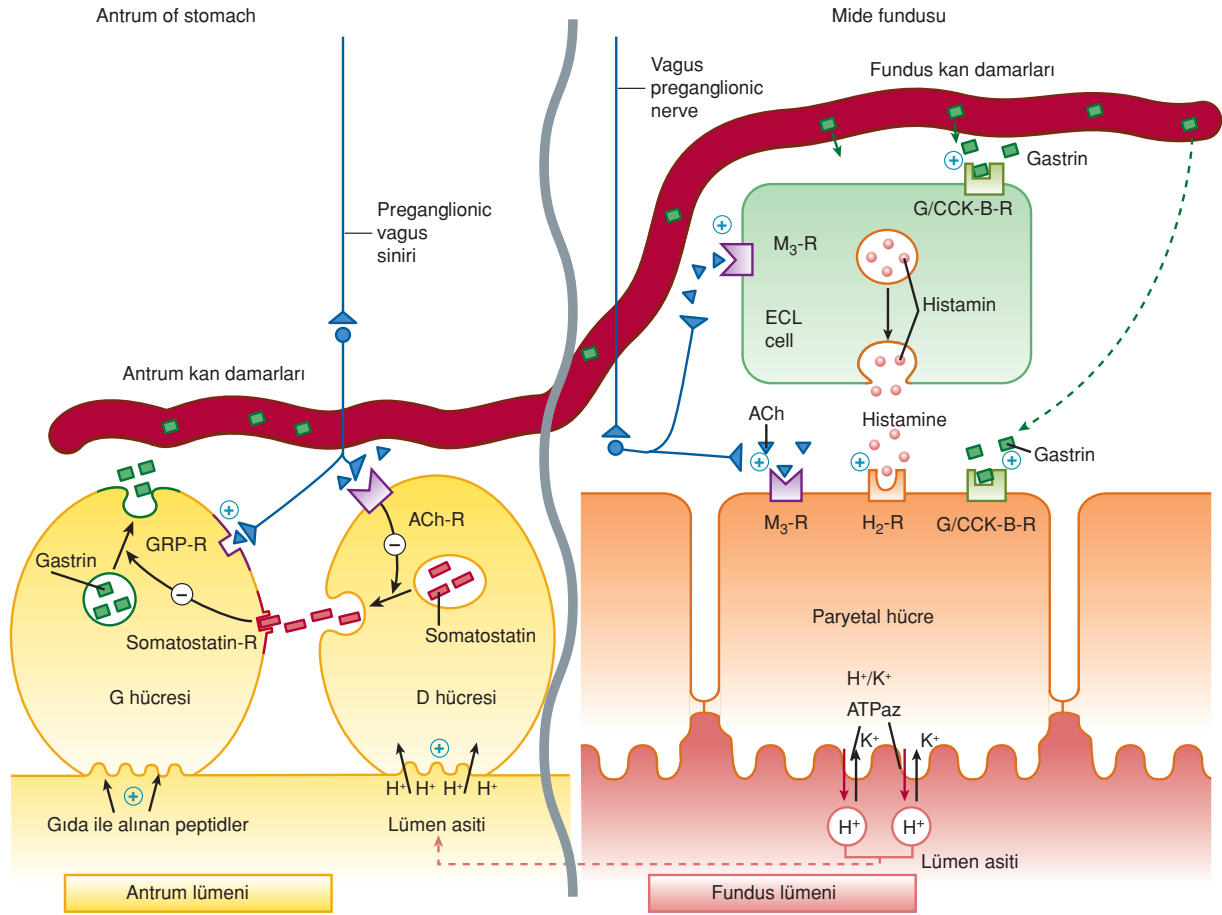
BECERİ KAZANDIRMA SORUSU: SİYANÜR ZEHİRLENMESİ (BÖLÜM 11, 12 VE 33'E BAKINIZ.)

Siyanür sitokrom oksidaz enzimlerinin demir iyonuna bağlanarak kararlı yapılar oluşturur ve hücre solunumunu inhibe eder. Siyanür zehirlenmesi tedavisi ve amil nitrit ve nitroprussid ilaçları arasında nasıl bir ilişki vardır?

Beceri kazandırma sorusu cevabı bölüm sonunda yer almaktadır.

E. Antidotlar

Birçok önemli zehrin antidotu bulunmaktadır (Tablo 58-3). Bazı antidotların etki süresi toksik maddenin etki süresinden daha kısa olduğundan tekrarlayan şekilde verilmesi gerekebilir. Metal zehirlenmesinde şelatör ajanların kullanımına Bölüm 57'de değinilmiştir.



ŞEKİL 59-1 Gastrin (gastrin/CCK-B reseptörleri üzerinde etkili), asetilkolin (ACh; M_3 reseptörü) ve histamin (H_2 reseptörü) ile uyarılan gastrik paryetal hücreler tarafından hidrogen iyonu (asit) salgılanmasının fizyolojik kontrolünün şematik modeli. Asit, H^+/K^+ ATPaz proton pompası tarafından mide lümenine paryetal hücre kanaliküler membranından salgılanır. Antral G hücreleri tarafından intralümenal diyet peptitlerine yanıt olarak salgılanan gastrin, doğrudan paryetal hücreler üzerinde etki eder ve ayrıca enterokromafin benzeri (ECL) hücrelerden histamin salınımını uyarır. Vagus siniri, enterik sinir sisteminin postganglionik nöronlarını, paryetal ve ECL hücreleri üzerinde etkili olan ACh'i serbest bırakmak için uyarır. Antrumda postganglionik nöronlardan gastrin salgılayan peptit (GRP), direkt olarak gastrin salınımını artırırken, ACh antral D hücrelerinden somatostatin salınımını inhibe ederek dolaylı olarak gastrin salınımını artırır. Intralümenal H^+ konsantrasyonundaki artış, D hücrelerinin somatostatin salmasına ve dolayısıyla G hücrelerinden gastrin salınımını engellemesine neden olur. CCK, kolesistokinin; R, reseptör. (Basic & Clinical Pharmacology 15. baskı New York, NY: McGraw Hill, 2021 editörleri Katzung BG, Vanderah TW'nin izniyle çoğaltılmıştır.)

bağlanır ve ülser yatakları üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturur. Sukralfat, peptik ülserlerin iyileşmesini hızlandırır ve nüks oranını azaltır. Ne yazık ki, sukralfat günde 4 kez alınmalıdır. Sukralfat, oral yoldan alındığında önemli sistemik etkilere sahip olamayacak kadar zayıf çözünürlüğe sahiptir; toksisite oluşturma ihtimali çok düşüktür.

5. Misoprostol—Bir PGE_1 analogu olan misoprostol, mukozal korumayı artırır ve asit sekresyonunu inhibe eder. Steroid olmayan antienflamatuar ilaçların (NSAID'ler) kullanıcılarında ülser riskini azaltmada etkilidir, ancak çoklu günlük doz ihtiyacı ve zayıf tolere edilen yan etkiler (gastrointestinal rahatsızlık ve ishal) nedeniyle yaygın olarak kullanılmaz. Misoprostol, Bölüm 18'de daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

6. Kolloidal bizmut—Bizmut, ülserli doku üzerinde koruyucu bir tabaka oluşumu, mukozal koruyucu mekanizmaların uyarılması, doğrudan antimikrobiyal etki ve enterotoksinlerin sekestrasyonu dahil olmak üzere birçok etkiye sahiptir. Bizmut ve salisilatın reçetesiz bir formülasyonu olan bizmut subsalisilat, enfeksiyöz ishalde dışkı sıklığını ve likiditesini azaltır. Bizmut, kanlı gayta ile karıştırılmaması gereken siyah renkli gaytaya neden olur.

7. Antibiyotikler—Kronik *H. pylori* enfeksiyonu, NSAID kaynaklı olmayan tekrarlayan peptik ülseri olan hastaların çoğunda mevcuttur. *H. pylori*'nin ortadan kaldırılması, hastalarda ülserin tekrarlama oranını büyük ölçüde azaltır. Proton pompası inhibitörüne ek olarak klaritromisin ve amoksisilin (penisilin alerjisi olan hastalarda metronidazol) içeren kombinasyon kullanılabilecek tedavi rejimlerinden biridir.

Faydalı Terimler

Kanabis	Cannabis sativa, Cannabaceae familyasından boyu uzun bir bitkidir. Sert lifi (kenevir) ve psikoaktif (zihin değiştiren) maddesi delta-9-THC için kullanılır.
Kanabinoid	Delta-9-THC, kanabinol ve kanabidiol dahil olmak üzere esrarın aktif bileşenlerini içeren kimyasal bileşiklerden herhangi biri
Endojen kanabinoidler	Kanabinoidlerin etkilerini en azından kısmen özetleyen bir şekilde davranışı etkileyen kanabinoid reseptörlerine bağlanan endojen lipidlerdir.
Delta-9-THC	(-)-trans- Δ^9 tetrahidrokanabinol, kenevir bitkisinde tanımlanmıştır, kanabinoid reseptörlerine bağlanır ve kenevirin başlıca psikoaktif bileşenidir.

B. Sınıflandırma

Üç kanabinoid şu anda ABD’de tıbbi kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır. İlk ikisi, **nabilon** ve **dronabinol**, program II ilaçlarıdır. Dronabinol, delta-9-tetrahidrokanabinolün (THC) sentetik formu iken nabilon, dronabinole benzer bir kimyasal yapıya sahip sentetik bir maddedir. Hem dronabinol hem de nabilon için birincil hedef CB_1 reseptörüdür. Üçüncü FDA onaylı kanabinoid, bir program V ilacı olan **kanabidioldür (CBD)**. CBD bir kanabinoid olarak sınıflandırılmasına rağmen, CB_1 veya CB_2 reseptöründe aktivitesi yoktur. Bu nedenle, etki mekanizması şu anda bilinmemektedir.

Son olarak, şu anda bir program I maddesi olan ve ABD’de ülke genelinde yasa dışı olan, ancak birden fazla eyalet tarafından onaylanan **tıbbi esrar**, çeşitli formülasyonlarda yaygın olarak bulunmakta ve bazı tıbbi endikasyonlarda reçete edilmektedir. 50’den fazla farklı kanabinoid molekülü içeren tıbbi esrar, CB_1 ve CB_2 reseptörlerinin yanı sıra diğer tanımlanamayan bölgelerde de etkiye sahiptir.

C. Klinik Kullanım

Nabilon, kronik ağrı, iştahsızlık ve kilo kaybı olmadan başka ilaçlar alan kişilerde kanser kemoterapisi ile ilişkili bulantı ve kusmayı tedavi etmek için onaylanmıştır. Dronabinol ayrıca AIDS’li kişilerde anoreksi ve kilo kaybını tedavi etmek için onaylanmıştır. Bölüm 24’te tartışıldığı gibi, CBD, Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu ile ilişkili nöbetler için onaylanmıştır. Tıbbi esrar, ağrı, glom, stres, travma sonrası stres bozukluğu (PTSB), kanser kemoterapisi ile ilişkili bulantı ve kusma, iştahsızlık ve kilo kaybı, kas spazmları ve epilepsi gibi birçok durum için reçete edilmektedir.

D. Toksisite

Dronabinol ve nabilonun sık görülen yan etkileri arasında psikotropik etkiler, uyuşukluk, baş dönmesi, ataksi ve ağız kuruluğu bulunur. Daha nadir olarak öforiye neden olurlar. Bu etkiler THC’nin yan etkilerine benzer olup, CB_1 reseptörüne bağlanan kanabinoidlerden kaynaklanır. Çoğunlukla CBD iyi tolere edilir ve CB_1 agonistlerinde görülen psiko-

aktif ve öforik etkiler görülmez. Diğer yandan, tıbbi esrarın psikoaktif etkiler, yorgunluk, baş dönmesi, bozulmuş motor koordinasyon, kardiyovasküler etkiler (taşikardi, periferik vazodilatasyon, hipotansiyon), bozulmuş kısa süreli hafıza ve artan dozlarda psikoz dahil olmak üzere bir dizi küçük ila orta şiddetli yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir.

KANABİNOİD İLAÇLARIN GELECEĞİ

Nabiximols (Sativex), şu anda Avrupa, Kanada ve Orta Doğu, Afrika ve Asya’nın bazı bölgelerinde pazarlanan bir kanabinoiddir. Nabiximols eşit miktarda THC ve CBD içerir ve multipl skleroz spastisitesinde, nöropatik ağrı ve aktif mesanede kullanım için onay almıştır. Son zamanlarda, abdominal obezitenin sık görülen bir komorbiditesi olan alkolsüz steatohepatit için biyolojik bir ilaç olan namacizumab tanımlanmıştır.

Namacizumab, aktif olmayan konformasyonda CB_1 reseptörlerini stabilize eden negatif allosterik antikordur. Muhtemelen birçok biyolojik ajan gibi, namacizumabın etkileri de periferde sınırlıdır; dolayısıyla SSS’de etki göstermez.

ENDOJEN KANABİNOİDLER

Endojen kanabinoid sisteminin keşfinden bu yana, endojen kanabinoid agonistlerinin üretimini artırmaya veya azaltmaya yönelik yöntemler, yeni farmasötiklerin hedefi olan enzimlerin keşfedilmesini sağlamıştır. İki endojen kanabinoid olan anandamid (AEA) ve 2-arakidonilgliserol (2-AG), hedeflenen enzimler tarafından hücre membran lipidlerinden sentezlenir. Obezite, inflamasyon ve ağrı için prelinik çalışmaları halen yapılmaktadır. AEA (örneğin, FAAH, yağ asidi amid hidrolaz), 2-AG (örneğin, MAGL, monoasilgliserol lipaz) ve ABHD6’yı (α/β -hidrolaz alanı içeren proteinler) parçalayan enzimleri inhibe eden pekçok deneysel bileşik, prelinik ve güvenlik testinden geçmektedir.

Faydalı Terimler

Aditif etkileşme	Birlikte verilen iki ilacın etkisi, aynı dozlarda ayrı ayrı verilmeleriyle oluşan cevapların toplamına eşittir.
Antagonizma	Birlikte verilen iki ilacın etkisi, aynı dozlarda ayrı ayrı verilmeleriyle oluşan cevapların toplamından azdır.
Farmakodinamik etkileşme	Bir ilacın diğer bir ilaçla etkileşerek ilacın farmakodinamiğinde değişiklik oluşturması (örn, benzer etkilere sahip iki ilacın aditif etkisi)
Farmakokinetik etkileşme	Bir ilacın diğer bir ilaçla etkileşerek ilacın farmakokinetiğinde değişiklik oluşturması (örn, hepatik enzimlerin indükleyicisi)
Sinerjizma	Birlikte verilen iki ilacın etkisi, aynı dozlarda ayrı ayrı verilmeleriyle oluşan cevapların toplamından fazladır.

(karakteristik kokudan sorumlu) oluşturabilen organik tiyo-sülfınatlar içerir

2. Farmakoloji-In vitro çalışmalar, allisin'in hepatik hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı ve anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe ettiğini, trombosit agregasyonunu bloke ettiğini, nitrik oksiti (NO) arttırdığını, fibrinolitik olduğunu, antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu ve kanserojen aktivasyonu azalttığını göstermektedir. Klinik araştırmalarda, sarımsağın total kolesterolü düşürmede plaseboda daha etkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır, ancak düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü orta derecede yüksek olan yetişkinlerde yapılan bir çalışmada LDL kolesterolü düşürücü bir etki

bulunamamıştır. İlerlemiş koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan randomize bir çalışmada sarımsağın plak birikiminde bir azalma sağladığı gösterilmiş ancak bu çalışmada birincil sonlanım noktaları (ölüm, felç, miyokard enfarktüsü) çalışılmamıştır

3. Toksikite ve ilaç etkileşimleri-Bulantı, hipotansiyon ve alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Olası antiplatelet etki nedeniyle, antikoagülan veya geleneksel antiplatelet ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunmasını gerekir.

D. Ginkgo

1. Yapı-*Ginkgo biloba*'nın yapraklarından hazırlanan ginkgo, flavon glikozitleri ve terpenoidleri içerir

2. Farmakoloji-Ginkgo in vitro çalışmalarda antioksidan, radikal temizleyici ve NO oluşumunu artırıcı etki göstermektedir. Hayvan çalışmaları, kan viskozitesinin azaldığını ve serotonin, norepinefrin, asetilkolin ve dopamin dahil olmak üzere SSS nörotransmitterlerinde değişiklikleri ortaya çıkarmıştır. Klinik düzeyde, ginkgo intermittent claudicatio'da anlamlı olabilir ve bir ön tedavi olarak kullanımı, koroner arter baypas cerrahisi ile ilişkili oksidatif stres belirteçlerini azaltabilir. Pekçok çalışma, kognitif bozukluğu ve demansı olan hastalarda ginkgo'nun hafif bir yararı olduğunu gösterse de, etkileri öngörülememektedir ve klinik kullanımının anlamlı olma ihtimali düşüktür. Demans için ginkgonun profilaktik ajan olarak kullanıldığı 6 yıllık büyük bir çalışmanın sonucunda anlamlı bir fark görülmemiştir. Alt grup analizi ise demans teşhisi konan hastalarda bilişsel faydayı doğrulamıştır

3. Toksikite ve ilaç etkileşimleri-Gastrointestinal etkiler, anksiyete, uykusuzluk ve baş ağrısı oluşur. Olası antiplatelet etkisi nedeniyle, antikoagülan veya antiplatelet ilaç alan hastalarda dikkatli olunmasını önerilir. Ginkgo epileptojenik olabilir bu nedenle nöbet öyküsü olan kişilerde kullanımından kaçınmak gerekir.

E. Ginseng

1. Yapı-Çoğu ginseng ürünü, çoklu triterpenoid saponin glikozitleri (ginsenositler) içeren *Panax* cinsi bitkilerden elde edilir. Sibiryaya veya Brezilyaya ginsengleri ise bu kimyasalları içermez

TABLO 61–1 Bazı botanik veya besin takviyelerinin ortak kullanım amaçları.

Bitkisel veya Besin Destekleri	Bilinen veya olası etkileri
Echinacea	Soğuk algınlığı belirtilerinin süresini ve yoğunluğunu azaltır
Efedra (Ma Huang)	SSS uyarıcısı olarak, astım, bronşit gibi solunum yolu hastalıklarında takviye olarak kullanımı FDA tarafından yasaklamıştır
Sarımsak	Kolesterol düşürücü ve ateroskleroz
Ginkgo	Claudicatio intermittent tedavisi, serebral yetmezlik ve demans
Ginseng	Fiziksel ve zihinsel performansın iyileştirilmesi
Milk thistle (Deve diken)	Karaciğer hasarının sınırlandırılması ve Amanita mantarının zehirlenmesinde antidot olarak
Saw palmetto	Benign prostat hiperplazisi semptomlarının iyileştirilmesi
St. John's wort (Sarı Kantaron)	Hafif, orta derece depresyon tedavisi
Koenzim Q10	İskemik kalp hastalığının ve Parkinson hastalığının iyileştirilmesi
Glukozamin (Sülfat formülasyonu)	Osteoartrit ile ilişkili ağrının azaltılması
Melatonin	Uykuya yardımcı olarak jetlag semptomlarını azaltmak

TABLO 62–1 Bazı önemli ilaç etkileşimleri. (Devamı)

Etkileşime neden olan ilaç	Etkilenen ilaç Örnekleri	Yorumlar
NSAİİ'ler	Antikoagülanlar (varfarin, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban) Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri Kıvrım diüretikleri, tiyazidler	Trombosit agregasyonunun azalması nedeniyle kanama eğiliminin artması (antikoagülan etkinin artışı) ADE inhibitörünün antihipertansif etkinliğinin azalması Diüretik etkinliğin azalması
Fenitoin	Doksisiklin, metadon, kinidin, steroidler, verapamil, antikoagülanlar (varfarin, apiksaban, rivaroksaban)	Metabolizma indüksiyonu nedeniyle diğer ilaçların etkisinin azalması
Rifampin	Azol antifungal ilaçlar, kortikosteroidler, metadon, sülfonilüreler, oral antikoagülanlar (varfarin, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban)	Metabolizma indüksiyonu nedeniyle diğer ilaçların etkisinin azalması
Ritonavir	Benzodiazepinler, siklosporin, diltiazem, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, lidokain, metoprolol, diğer HIV proteaz inhibitörleri, SSRI'ler	Metabolizma inhibisyonuna bağlı toksisite riski
Salisilatlar	Kortikosteroidler Heparin, oral antikoagülanlar (varfarin, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban) Metotreksat Sülfonpirazon, probenesid	Mide mukozasında artan toksisite Kanama eğiliminde artma Metotreksat toksisitesinin artmasına neden olan azalmış klerens Ürikozürik etkinin azalması
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler)	Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, meperidin, trisiklik antidepresanlar, St. John's wort	Serotonin sendromu (hipertansiyon, taşikardi, kas rijiditesi, hipertermi, nöbetler)
Tiyazidler	Dijitaler Lityum	Tiyazidlerin potasyum depolarını azaltması nedeniyle artan dijital toksisite riski Toplam vücut sıvısının azalması nedeniyle artan plazma lityum seviyeleri

BECERİ KAZANDIRMA SORUSU: VARFARİN (BAKINIZ BÖLÜM 34)

Farmakokinetik ilaç etkileşimlerini açıklarken, antikoagülan varfarin kaçınılmaz olarak akla gelmektedir. Bunun nedeni ise varfarin'in dar terapötik indeksli ve metabolizmasının sitokrom P450 aktivitesine bağlı olmasıdır. Bu önemli antikoagülan nasıl çalışır, etkisi nasıl izlenir ve bir ilaç etkileşimi aşırı etkiye yol açarsa, etkisi nasıl tersine çevrilir?

Beceri kazandırma sorusunun cevabı bölüm sonunda yer almaktadır.

D. Renal Fonksiyona Dayanan Etkileşimler

Böbreklerden ilaçların atılımı, renal kan akımını azaltan (örn., β blokerler) veya spesifik renal transport mekanizmalarını inhibe eden ilaçlar (örneğin, aspirinin proksimal tübülde ürik asit salınımı üzerine etkisi) tarafından değiştirilebilir. İdrar pH'ını değiştiren ilaçlar, zayıf asidik veya zayıf bazik ilaçların iyonizasyon durumlarını değiştirerek, renal tübüler reabsorpsiyonda değişikliklere neden olurlar.

FARMAKODİNAMİK ETKİLEŞİMLER

A. Ters Etkilere Dayanan Etkileşimler

En basit ilaç etkileşim türü olan antagonizma genellikle öngörülebilirdir. Örneğin, astımda kullanılan β_2 -adrenerjik reseptör aktivatörlerinin bronkodilatör etkilerinin

antagonizmasının, başka bir durum için bir β bloker verildiğinde görülmesi beklenir. Aynı şekilde, bir katekolaminin kalp hızı üzerine etkisi (β -adrenoseptör aktivasyonu yoluyla), asetilkolin aracılığıyla (muskarinik reseptörlerle) etki eden bir asetilkolinesteraz inhibitörü tarafından antagonize edilir. Karışık agonist-antagonist ilaçlar (örneğin pentazosin) veya parsiyel agonistlerle (örneğin pindolol) oluşan antagonizma kolaylıkla tahmin edilemez fakat bu tür ilaçlar saf agonistlerle kullanıldığında antagonizma oluşması beklenir. Bazı ilaç antagonizmaları, reseptör etkileşimlerine dayalı değildir. Örneğin, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), sodyumun böbrekten atılımını azaltarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilirler.

B. Aditif Etkilere Dayanan Etkileşimler

Aditif etkileşim, iki ilacın etkilerinin cebirsel toplamı olarak ifade edilir. İki ilaç, bu etkileri oluşturmak için aynı reseptör üzerinden etkiyebilir veya etkimeyebilir. Trisiklik antidepresanların difenhidramin veya prometazin ile kombinasyonu tahminen aşırı atropin benzeri etkilere neden olur, çünkü bu ilaçların önemli muskarinik reseptör bloker etkileri vardır. Trisiklik antidepresanlar, amin transporter sistemleri ile etkileşerek sempatomimetiklere karşı baskılayıcı yanıtı artırabilmektedir.

En yaygın ve önemli ilaç etkileşimlerinden biri, sedatif, hipnotik ve opioidlerin birbirleriyle veya etanol ile eş zamanlı olarak alınmasıyla oluşan SSS fonksiyonlarının aditif depresyonudur. Benzer şekilde, bir ilaç ile tansiyonu orta düzeyde tutulan hipertansiyon hastasının tedavisine,

DERS VE SINAVLARDA BAŞARISI KANITLANMIŞ KAYNAK

Farmakolojinin en güvenilir ders kitabının yazarlarından alınan bu başarısı kanıtlanmış kaynak, 1000'den fazla özetleyici soru ve cevabıyla desteklenen temel kavramların açık ve özgün bir incelemesini sunar. Tamamen güncel içerikle bölüm tabanlı yaklaşım, ders notları veya daha geniş kapsamlı metinlerle kullanımı kolaylaştırır.

MÜKEMMEL OLMAK İÇİN İHTİYACINIZ OLAN HER ŞEY:

- 1000'den fazla kurul-sınavları tipi soru
- Her bölümde temel ilkelerin altında yatan ana kavramlar ve belli ilaç gruplarının kısa özeti
- Cevap anahtarları ve doğru cevap açıklamalarının yer aldığı 100-soruluk iki adet kapsamlı sınav
- Bilinmesi tavsiye edilen Faydalı Terimler ve tanımların listesi
- İlgili konuların bağlantılarını anlamınıza yardımcı olan Beceri Kazandırma Soruları
- 180 fotoğraf ve illüstrasyon - açıklayıcı şekil ve tablolar ile ilaç gruplarını ve kavramlarını görsel olarak düzenleyen gözden geçirme diyagramları dahil
- Bölümü tamamladıktan sonra gerçekleştirmeniz gereken görevlerin kontrol listesi
- Spesifik ilaç etki ve etki mekanizmaları, klinik kullanımları, farmakokinetik özellikleri, ilaç etkileşimleri ve toksik etkileri hakkında önemli bilgilerin yer aldığı özet tablolar
- Test performansını iyileştirmek için test çözme stratejileri

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpasha Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...

0505 734 13 13



ISBN: 978-975-277-911-2



9 789752 779112