

Goodman
— & —
Gilman'ın
**Farmakoloji
ve Tedavi**
El Kitabı

— 2. BASKI —

RANDA HILAL-DANDAN
LAURENCE L. BRUNTON

Çeviri Editörü
PROF. DR. Ş. REMZİ ERDEM



**GÜNEŞ TIP
KİTAPEVLERİ**

**Mc
Graw
Hill
Education**

Goodman ve Gilman'ın
Farmakoloji ve Tedavi
El Kitabı

ikinci baskı



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Goodman ve Gilman'ın **Farmakoloji ve Tedavi** **El Kitabı**

ikinci baskı

Editörler

Randa Hilal-Dandan, PhD

Lecturer in Pharmacology
University of California, San Diego
La Jolla, California

Laurence L. Brunton, PhD

Professor of Pharmacology and Medicine
University of California, San Diego
La Jolla, California

Çeviri Editörü

Prof. Dr. Ş. Remzi Erdem

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Çeviri Editörü Yardımcısı

Doç. Dr. Müberra Devrim Güner

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Goodman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı

Türkçe Telif Hakları 2017

ISBN: 978-975-277-676-0

Orijinal Adı: Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics

Yayınevi: McGraw-Hill

Yazarlar: Randa Hilal-Dandan, PhD, Laurence L. Brunton, PhD

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ş. Remzi Erdem

Orijinal ISBN: 978-0-07-179288-2

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

Dizgi-Düzenleme: Ümit Saçı

Kapak Uyarlama: Ümit Saçı

Baskı: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostım/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 13987

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.

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

Faks: (0212) 356 87 44

KARTAL ŞUBE

Cevizli Mahallesi Denizler Cad.

No: 19/C Kartal/İstanbul

Tel&Faks: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

İçindekiler

Önsöz	ix
Çeviri Editörü Önsözü	xi
Çeviriye Katkıda Bulunanlar	xiii

Kısım I

Genel İlkeler

1

1. İlaç Keşfi ve İlaç Endüstrisi	1
Çeviri: Prof. Dr. Atıla Karaalp	
2. Farmakokinetik: İlaç Emilimi, Dağılımı, Metabolizması ve Eliminasyonunun Dinamiği	12
Çeviri: Prof. Dr. H. Zafer Güney	
3. Farmakodinami: İlaç Etkisinin Moleküler Mekanizmaları	27
Çeviri: Prof. Dr. Arda Taşatargil	
4. İlaç Toksisitesi ve Zehirlenme	50
Çeviri: Prof. Dr. Yeşim Tunçok	
5. Membran Taşıyıcıları ve İlaç Yanıtı	63
Çeviri: Prof. Dr. M. Ata Seçilmiş	
6. İlaç Metabolizması	81
Çeviri: Prof. Dr. Ayşe Gelal	
7. Farmakogenetik	98
Çeviri: Prof. Dr. Ş. Remzi Erdem	

Kısım II

Nörofarmakoloji

111

8. Nörotransmisyon: Otonom ve Somatik Motor Sinir Sistemi	111
Çeviri: Prof. Dr. Kevser Erol	
9. Muskarinik Reseptör Agonistleri ve Antagonistleri	138
Çeviri: Prof. Dr. Kansu Büyükaşar	
10. Antikolinesteraz İlaçlar	148
Çeviri: Doç. Dr. Tolga Reşat Aydos	
11. Sinir-Kas Kavşağında ve Otonomik Gangliyonlarda Etki Gösteren Ajanlar	158
Çeviri: Prof. Dr. Ahmet Hacımüftüoğlu	
12. Adrenerjik Agonistler ve Antagonistler	171
Çeviri: Prof. Dr. Esra Küsdül Sağlam	
13. 5-Hidroksitriptamin (Serotonin) ve Dopamin	200
Çeviri: Prof. Dr. Meral Tuncer	
14. Nörotransmisyon ve Merkezi Sinir Sistemi	219
Çeviri: Prof. Dr. Sibel Göksel	
15. Depresyon ve Anksiyete Bozukluklarının İlaçla Tedavisi	238
Çeviri: Prof. Dr. Aytül Önal	
16. Psikoz ve Maninin İlaçla Tedavisi	251
Çeviri: Prof. Dr. Süreyya Barun	
17. Hipnotikler ve Sedatifler	267
Çeviri: Doç. Dr. Aydan Yenişehirli	

vi	18. Opioidler, Analjezi ve Ağrı Tedavisi	281
	Çeviri: Prof. Dr. Ahmet Ulugöl	
	19. Genel Anestezikler ve Terapötik Gazlar	310
	Çeviri: Doç. Dr. Günay Yetik Anacak, Yrd. Doç. Dr. Gönen Özşarlak Sözer	
	20. Lokal Anestezikler	334
	Çeviri: Doç. Dr. Müge Tecder Ünal	
	21. Epilepsilerde İlaç Tedavisi	344
	Çeviri: Prof. Dr. Filiz Onat, Dr. Melis Yavuz	
	22. Merkezi Sinir Sistemi Dejeneratif Bozukluklarının Tedavisi	362
	Çeviri: Prof. Dr. Çetin Hakan Karadağ	
	23. Etanol ve Metanol	376
	Çeviri: Doç. Dr. Aydan Yenişehirli	
	24. İlaç Tutkunluğu	387
	Çeviri: Prof. Dr. Mehmet Zafer Gören	

Kısım III

Kardiyovasküler, Pulmoner ve Renal İşlevin Düzenlenmesi 401

25. Böbrek İşlevinin ve Vasküler Hacmin Düzenlenmesi	401
Çeviri: Prof. Dr. Levent Büyükuysal, Prof. Dr. Ş. Remzi Erdem	
26. Renin ve Anjiyotensin	435
Çeviri: Prof. Dr. Başar Sırmagül	
27. Miyokardiyal İskemi ve Hipertansiyonun Tedavisi	450
Çeviri: Prof. Dr. Abdullah Tuncay Demiryürek	
28. Konjestif Kalp Yetersizliğinin İlaçla Tedavisi	477
Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Emir Karaçağlar, Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu	
29. Antiaritmik İlaçlar	494
Çeviri: Doç. Dr. Mine Kadioğlu Duman	
30. Kan Pıhtılaşması ve Antikoagulan, Fibrinolitik ve Antitrombotik İlaçlar	523
Çeviri: Doç. Dr. Tolga Reşat Aydos	
31. Hiperkolesterolemi ve Dislipidemi İçin İlaç Tedavisi	544
Çeviri: Prof. Dr. Nuri İhsan Kalyoncu, Dr. Duygun Altıntaş Aykan	

Kısım IV

İnflamasyon, İmmünomodülasyon ve Hematopoiez 561

32. Histamin, Bradikinin ve Antagonistleri	561
Çeviri: Doç. Dr. Oğuzhan Yıldız	
33. Lipit-Kökenli Otakoidler: Eikozanoidler ve Trombosit Aktive Edici Faktör	575
Çeviri: Doç. Dr. Müberra Devrim Güner	
34. İnflamasyon, Ateş, Ağrı ve Gut Farmakoterapisi	587
Çeviri: Prof. Dr. Bahar Tunçtan	
35. İmmünoşüpresanlar, Tolerijenler ve İmmünoştümlanlar	614
Çeviri: Prof. Dr. Selim Kortunay	
36. Solunum Sistemi Farmakolojisi	631
Çeviri: Doç. Dr. S. Sırrı Bilge	
37. Hematopoietik Ajanlar: Büyüme Faktörleri, Mineraller ve Vitaminler	650
Çeviri: Prof. Dr. Mehtap Özkur	

Kısım V

Hormonlar ve Hormon Antagonistleri 669

38. Endokrinolojiye Giriş: Hipotalamik-Hipofizer Eksen	669
Çeviri: Prof. Dr. Muradiye Nacak	

39. Tiroid ve Anti-Tiroid İlaçlar	684
Çeviri: Prof. Dr. Tijen Utkan	
40. Estrojenler ve Projestinler	699
Çeviri: Prof. Dr. Canan Uluoğlu	
41. Androjenler	717
Çeviri: Prof. Dr. Vahide Savcı	
42. Adrenal Korteks'in Farmakolojisi	726
Çeviri: Doç. Dr. Müberra Devrim Güner	
43. Endokrin Pankreas, Diabetes Mellitusun Farmakoterapisi ve Hipoglisemi	743
Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Özlem Turhan İyidir, Dr. Çağdaş Şahap Oygür, Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü, Prof. Dr. Emine Yılmaz Sipahi	
44. Mineral İyon Homeostazını ve Kemik Döngüsünü Etkileyen Ajanlar	771
Çeviri: Prof. Dr. Eda Kumcu	

Kısım VI

Gastrointestinal İşlevi Etkileyen İlaçlar 789

45. Mide Asit Fazlalığı, Peptik Ülser ve Gastroözefageal Reflü Hastalığının Tedavisi	789
Çeviri: Prof. Dr. Sinan Çavun	
46. Gastrointestinal Motilite ve Su Akışı; Kusma; Safra ve Pankreas Hastalıkları	799
Çeviri: Prof. Dr. Nuran Ögülcü	
47. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Tedavisi	819
Çeviri: Prof. Dr. Mine Sibel Gürün	

Kısım VII

Mikrobiyal Hastalıkların Kemoterapisi 829

48. Antimikrobiyal Tedavinin Genel Prensipleri	829
Çeviri: Prof. Dr. Mehmet Melli	
49. Sıtma Kemoterapisi	840
Çeviri: Prof. Dr. Müge Demirbilek Ekici, Doç. Dr. Ebru Evren	
50. Protozoal Enfeksiyonların Kemoterapisi: Amebiyaz, Giardiyaz, Trikomonaz, Tripanozomiyaz, Leşmanyaz ve Diğer Protozoal Enfeksiyonlar	859
Çeviri: Prof. Dr. Fazilet Aksu	
51. Helmint Enfeksiyonlarının Kemoterapisi	872
Çeviri: Prof. Dr. Nuran Ögülcü, Yrd. Doç. Dr. Fatma Aydınoglu	
52. Sulfonamidler, Trimetoprim-Sulfametoksazol, Kinolonlar ve İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Kullanılan İlaçlar	883
Çeviri: Prof. Dr. Fazilet Aksu	
53. Penisilinler, Sefalosporinler ve Diğer β -Laktam Antibiyotikler	894
Çeviri: Doç. Dr. Günnur Özbakiş Dengiz	
54. Aminoglikozidler	913
Çeviri: Doç. Dr. Mecit Orhan Uludağ	
55. Protein Sentez İnhibitörleri ve Çeşitli Antibakteriyel Ajanlar	923
Çeviri: Prof. Dr. Zehra Yılmaz	
56. Tüberküloz, <i>Mycobacterium Avium Kompleksi</i> Hastalığı ve Lepa Kemoterapisi	942
Çeviri: Prof. Dr. Cenk Can	
57. Antifungal Ajanlar	958
Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Olcay Ergürhan Kiroğlu	
58. Antiviral Ajanlar (Nonretroviral)	974
Çeviri: Prof. Dr. Mukaddes Gümüştekin	
59. Antiretroviral Ajanlar ve HIV Enfeksiyonunun Tedavisi	993
Çeviri: Doç. Dr. Ayşe Sürücü Erol	

Neoplastik Hastalıkların Kemoterapisi

1015

60. Kanser Kemoterapisinin Genel İlkeleri 1015
Çeviri: Prof. Dr. Özden Altundağ
61. Sitotoksik Ajanlar 1023
Çeviri: Prof. Dr. Ş. Remzi Erdem
62. Hedefe Yönelik Tedaviler: Tirozin Kinaz İnhibitörleri, Monoklonal Antikorlar ve Sitokinler 1063
Çeviri: Prof. Dr. Metiner Tosun
63. Kanser Kemoterapisinde Doğal Ürünler: Hormonlar ve Benzeri Ajanlar. 1080
Çeviri: Prof. Dr. Süleyman Aydın

Kısım IX

Çevresel Toksikite Dâhil Özel Sistemler Farmakolojisi

1091

64. Oküler Farmakoloji 1091
Çeviri: Prof. Dr. İmren Akkoyun, Prof. Dr. Remzi Erdem
65. Dermatolojik Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların Farmakolojisi 1114
Çeviri: Prof. Dr. Zeliha Kerry, Doç. Dr. Gülnur Sevin
66. Kontrasepsiyon, Obstetrik ve Jinekolojik Hastalıkların Farmakoterapisi. 1136
Çeviri: Doç. Dr. Mine Kadioğlu Duman
67. Çevre Toksikolojisi: Kanserojenler ve Ağır Metaller 1149
Çeviri: Prof. Dr. Yalçın Duydu

Ek I Reçete Yazma İlkeleri ve Hasta Uyuncu 1169

Çeviri: Prof. Dr. Ş. Remzi Erdem

İndeks 1177

İkinci Baskının Önsözü

Bu *El Kitabı*, *Goodman & Gilman'ın The Pharmacological Basis of Therapeutics* adlı kitabının 12. baskısından türetilmiştir. Ana kitap, yalnızca ilkeleri ve etki mekanizmalarını içermekle kalmayıp, aynı zamanda bunların tedavideki uygulamalarını destekleyen ve açılacak yeni tedavi yollarını işaret eden güncel temel araştırmaların ve klinik uygulamaların ayrıntılarını da kapsadığından, oldukça hacimli bir hal almış ve bilgi almak için daha kısa metinleri yeğleyen çağımız öğrencilerinin gereksinimlerini karşılamaktan uzak kalmıştır. G&G'nin içerdiği öz bilgileri daha erişilebilir kılmak için, ana kitapta yer alan araştırma verileri, kaynakça ve EK II'deki farmakokinetik veriler dışarıda tutularak, yalnızca temel mekanizmaları ve klinik uygulamayı sunabilme çabasıyla ana kitabın 12. baskısı özetlenmiştir; düzenli terapötik güncellemeler ve mekanistik animasyonların yanı sıra, dışarıda tutulan bu bilgilerin tümüne *AccessMedicine.com* ve *AccessPharmacy.com* adreslerindeki G&G ağ-noktasından ulaşılabilir. Ayrıca, terapötik ajanların, kitabın ağ-noktasından ve PubChem (*pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/*) üzerinden kolayca ulaşılacak olan kimyasal yapı bilgileri de genellikle atlanmıştır. Bu Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı, aynı şekilleri ve tabloları kullanmak suretiyle, ana kitap ile birebir aynı olacak şekilde düzenlenmiştir, bazı şekiller daha iyi hale getirilmiş, bazı şekiller ise bu baskı için yeni eklenmiştir.

Kitabın 12. baskısının edit edilme sürecinden kazanılan bazı gerçekler şu şekilde sıralanabilir:

- Yeni ilaç sınıflarının keşfi aşırı yavaşlamıştır.
- Terapötikler ancak İnsan Genom Projesinden sağlanan bilgiye dayanmaya başlamıştır.
- Antimikrobiyal ajanlara karşı, esasen tarım ve tıptaki aşırı veya yanlış kullanımlarının sonucunda gelişen direnç, bizi antibiyotik çağının öncesine dönme ile tehdit etmektedir.

İrademizi ve araştırma desteklerini bir araya getirebilirsek, bu ihmal ve kusurları düzeltebilecek beceriye sahibiz.

G&G'nin 12. baskısının editörleri ile bu kitaba katkıda bulunanlara, Thomson Digital'den Saloni Narang'a, McGraw-Hill'den Christie Naglieri ve James Shanahan'a ve *Goodman & Gilman'ın* 12. baskısı boyunca çalışmış olan ve uzun bir isim listesi oluşturan editör ve katılımcılara teşekkür ederiz. Bu kitap, ilk baskının basımından 72 yıl sonra bile, kitapları hala canlı ve güçlü olduğu için Louis Goodman ve Alfred Gilman'a bir övgüdür.

Randa Hilal-Dandan
Laurence Brunton
San Diego, California

Çeviri Editörünün Önsözü

Değerli okuyucu, elinizdeki kitap 75 yıldan bu yana farmakoloji alanında kaynak kitap olarak haklı bir saygınlık kazanmış olan *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* kitabından, hızlı ve öz bilgi öğrenmeye gereksinim duyan çağımız öğrencilerine yönelik olarak el-kitabı biçiminde hazırlanan *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics* kitabının 2. Baskısının Türkçe çevirisidir.

Bu kitap için çeviri editörlüğü görevi teklif edildiği andan bu yana, hem kitabın orijinalinin saygınlığına hem de ülkemizde sağlık bilimleri içinde her zaman öncü bir rol oynayan Türk farmakolojisinin saygınlığına layık bir iş çıkarabilme kaygısını taşıdığımı itiraf etmeliyim. Bu kaygı, Türk farmakoloji camiası tarafından geleneksel eleştirel, analitik, bilimsel bakış açısı ile değerlendirilmesi kaçınılmaz olan bu eserin hak ettiği özenle hazırlanması çabasını da süreç boyunca hep canlı tuttu. İki yılı aşkın bir süredir hazırlanmakta olan bu eser, kaygı hiç azalmaksızın, çaba ise giderek artarak sonunda size ulaşabildi. Ancak, ne kadar titizlenilse de çeviri metinlerin doğasından kaynaklanan eksikliklere (çeviri kokan cümleler, anlaşılır olmak için aslından sapan ifadeler, yanlış anlamalar, yanlış ifadeler, fark edilmeyen yazım hataları, vb) bu kitapta rastlanamayacağı iddiasını öne sürmek gerçekçi olmaz. Ama gönül rahatlığıyla iddia edebilirim ki bu kitap yalnızca akademik kaygı ile bu görevi kabul eden, konusuna hakim 150'den fazla bilimcinin ortak ve özverili çabasıyla elinize ulaştı. Farmakolojinin ülkemizde de dahili tıp bilimlerinin bir parçası olan konumu ve orijinal kitabın yaklaşımı gereği, bu takımın içinde yalnız farmakologlar değil çeşitli klinisyenler de görev üstlendi. Bu özverili kadronun ülkemizin dört bir yanındaki eczacılık ve tıp fakültelerinde görev yapan bilimcilerden oluşturulmasına da ayrıca dikkat edildi.

Edit etme sürecinde öncelikle, kitabın orijinalinin hak ettiği ve 75 yıldır taşıdığı saygınlığı olabildiğince koruyabilmek için çeviri ve bilgi yanlışları içermemesi hedeflendi. Ayrıca, tüm kitabın benzer ifade ve dil üslubu taşımasına, çoğunluğu merhum hocam Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp tarafından dilimize kazandırılmış ve genel kabul görmüş olan farmakolojik deyim ve sözcüklerin kullanılmasına (örneğin, aşırım (*transmission*), salıverme (*release*), salgılama (*secretion*), iletici (*conduction*), etkililik (*efficacy*), etki gücü (*potency*), güvenlilik (*safety*), tesir (*effect*), etki (*action*), yer-nokta (*site*), yararlanım (*availability*), eşdeğerlik (*equivalence*), uyuncu (*compliance*), ayrışma (*dissociation*), kararlı durum (*steady-state*), vb), Türkçeye çevrilmesi zor olan bazı ifadelerin -eğik harflerle- parantez içinde belirtilmesine, kabul görmüş kısaltmaların (örneğin, ACh, FDA, WHO, vb) orijinal dildeki haliyle bırakılmasına, özel isimlerin Türkçeleştirilmesine (örneğin Warfarin'deki "W" harfinin "Wisconsin"i işaret etmesi nedeniyle "W" olarak bırakılmasına ancak eğik harflerle yazılmasına), ondalık, binlik sayılar arasındaki noktalama işaretlerinin Türkçede kullanıldığı şekliyle kullanılmasına (örneğin, "0.05" yerine "0,05", "2,000" yerine "2.000 veya 2 000"), jenerik ilaç isimlerinin özel isim olarak vurgulanmasına (örneğin, "gabapentinin" yerine "gabapentin'in" biçiminde yazılmasına), teknik ifadelerin T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yayımlanan klinik farmakoloji terminolojisine dair kılavuzla (KÜB, KT) uyumlu olmasına (yaygın (*common*), seyrek (*rare*), vb), kısaltma işaretlerinin kitabın orijinal baskısında olduğu gibi kullanılmasına (örneğin, <, >, ~, %, vb), cümlelerin bir sayı ile başlamamasına ve olabildiğince de dilimizde karşılığı bulunan sözcüklerin (örneğin, özgül (*specific*), seçici (*selective*), emilim (*absorption*), yeniden-dağılım (*redistribution*), derişim (*concentration*), çözelti (*solution*), topluluk (*population*), sıklık (*incidence*), yaygınlık (*prevalence*), öldürücü (*lethal*), ölümcül (*fatal*), omurilik (*spinal cord*), kalp-damar sistemi (*cardiovascular system*), geri-besleme (*feedback*), geri-dönüşsüz (*irreversible*), biçim (*form*), "Santral Sinir Sistemi (SSS)" yerine -Sempatik Sinir Sistemi ile karışabilme olasılığı nedeniyle- "Merkezi Sinir Sistemi (MSS)", CSF yerine BOS (Beyin-Omurilik Sıvısı), vb) kullanılmasına dikkat edilmeye çalışıldı. Bunların dışında, Türkçe bilim diline katkıda bulunabilmek umuduyla bazı terimler de önerildi (örneğin, içe-giriş (*influx*), dışa-atım (*efflux*),

xii *içe-alım (uptake), geri-alım (reuptake), girdi (input), çıktı (output), vb.* Ancak bu önerilerin, henüz genel kabul görmediğini vurgulamak üzere *eğik* harflerle yazılmasına çaba gösterildi. Bunun dışında da bu kitabın bir “el kitabı” olduğundan hareketle ifadeler olabildiğince kısa (ama doğru) tutulmaya çalışıldı. Yine de bu noktalarda bile gözden kaçan eksiklerin olduğuna eminim. Bu yüzden siz değerli okuyucuların vereceği geri-bildirimler, sonraki baskıların daha doğru ve eksiksiz olmasına büyük katkı sağlayacaktır.

Edit etme sürecinde kitabın %80’inin çevirisi sözcük sözcük bizzat gözden geçirildi, ek bir %12’lik bölüm de yardımcı editör tarafından gözden geçirildi, kalan %8’lik bölüm ise süreç boyu yaşanan kişisel, ailesel sağlık sorunları, idari ve akademik görevlerimin yoğunluğu, orijinal kitabın hak sahipleri ile olan sözleşmenin yarattığı zaman kısıtlılığı nedeniyle değerli çevirmenlerin elinden çıktığı haliyle kullanıldı. Gözden geçirilen ve üzerinde değişiklik yapılan her bölüm, onay okuması için ilgili çevirmene yeniden gönderildi, bu aşamadan sonra çevirmenin son düzeltmesi esas alındı ve aynen basıldı.

Bu vesileyle belirtmek isterim ki, bu topraklarda, bilimin, özellikle de farmakoloji biliminin yalnızca çeviri kitaplarla bağımlı olması gerektiği yanlış bir algıdır. Bilim, doğası gereği, her ne kadar evrensel veri ve bilgi ortaklığı ile üretilmeye zorunlu olsa da, Türk farmakolojisinin önemli ve saygın bir geleneğe sahip olduğu gerçeği de unutulmamalıdır. Örneğin, Geredeli İshak bin Murad isimli bir Türk hekimi tarafından yazılan, çağdaşlarının aksine büyü ve efsun gibi tıp dışı unsurlara yer vermeyen ve Anadolu’daki, yazılış tarihi bilinen ilk Türkçe tıp kitabı olan *Edviye-i Müfred*e isimli kitapta (1390, Yıldırım Bayezid dönemi), Avrupadaki keşfinden (Edmund Stone, 1763) yaklaşık 400 yıl önce söğüt ağacının kabuğu ateş düşürücü ve ağrı kesici ilaç olarak önerilmiştir, belki de Türk Farmakolojisinin kurucusu sayılabilecek Ahmet Remzi Paşa’nın 1860’larda yazdığı farmakoloji ve tedavi kitaplarının, ülkemizde modern farmakoloji biliminin kurucusu sayılan M. Âkil Muhtar Özden (1877-1949)’in pek çok baskısı yapılan *Fenni Tedavi ve Tesirat-ı Edviye Dersleri* kitabının yanında, değerli hocam merhum Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp’in 40 yıldan beri Türk tıbbına hizmet eden *Akılca Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* kitabı ve ülkemiz farmakologlarınca yazılan pek çok kitap ülkemizde farmakoloji alanında da özgün eserler üretilebileceğine örnektir.

Son olarak, elinizdeki çeviri kitabının hazırlanması sürecinde, en başta çevirmenlik görevini üstlenen ve onca yoğunluklarına karşın, değerli zamanlarından ayırarak özveriyle katkı veren tüm değerli meslektaşlarıma, gözden geçirme sürecinde büyük yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Cahit Nacitarhan’a, Doç. Dr. Yusuf Cem Kaplan’a, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun’a, Uzm. Dr. Deniz Burçak Dedeoğlu’na ve yardımcı editörlük görevini büyük titizlikle gerçekleştiren Doç. Dr. M. Devrim Doğan Güner’e çok teşekkür ederim, tümüne ayrı ayrı minnettarım. Bu yoğun ve sancılı süreçte birlikte geçirilecek zamanlardan çalarak bu kitaba harcadığım sevgili aileme, anneme, babama, kardeşlerime, sıkıntılarımı paylaşan ve her zaman beni motive eden özverili eşime ve yaşam ışığım çocuklarıma –belki en çok da hem zamanını hem de diz-üstü bilgisayarını bu kitap için bana veren Poyraz Erkin Erdem’e-hem özür hem de teşekkür borçluyum. Özverilerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğimi biliyorum.

Eksiklerini peşinen kabul etmekle ve sorumluluğunu üstlenmekle birlikte, arkasında bunca iyi niyetli çabanın bulunduğundan emin olmanızı dilediğim bu eserin siz farmakoloji öğrencilerine yarar sağlaması ve ilham vermesi umuduyla...

Prof. Dr. Ş. Remzi ERDEM
Nisan 2017, Ankara

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Prof. Dr. İmren Akkoyun

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fazilet Aksu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özden Altundağ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Günay Yetik Anacak

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Süleyman Aydın

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Fatma Aydınöğlü

Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tolga Reşat Aydos

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Duygun Altıntaş Aykan

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Süreyya Barun

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. S. Sırrı Bilge

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kansu Büyükaşar

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Levent Büyükuysal

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Cenk Can

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sinan Çavun

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah Tuncay Demiryürek

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Günnur Özbakiş Dengiz

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mine Kadioğlu Duman

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yalçın Duydu

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Müge Demirbilek Ekici

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ş. Remzi Erdem

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayşe Sürücü Erol

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kevser Erol

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ebru Evren

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Gelal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sibel Göksel

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Zafer Gören

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim
ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mukaddes Gümüştekin

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Müberra Devrim Güner

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. H. Zafer Güney

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mine Sibel Gürün

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Hacımüftüoğlu

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Özlem Turhan İyidir

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Prof. Dr. Nuri İhsan Kalyoncu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Atila Karaalp

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim
ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Emir Karaçaglar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Çetin Hakan Karadağ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zeliha Kerry

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Olcay Ergürhan Kiroğlu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selim Kortunay

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Eda Kumcu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Melli

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Muradiye Nacak

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Filiz Onat

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nuran Ögülener

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aytül Önal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Çağdaş Şahap Oygür

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehtap Özkur

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Gönen Özşarlak Sözer

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Esra Küsdül Sağlam

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Vahide Savcı

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. Ata Seçilmiş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gülnur Sevin

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Başar Sırmagül

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Emine Yılmaz Sipahi

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Arda Taşatargil

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Metiner Tosun

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Meral Tuncer

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yeşim Tunçok

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bahar Tunçtan

Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Doç. Dr. Mecit Orhan Uludağ

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Ulugöl

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Canan Uluoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tijen Utkan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Müge Tecder Ünal

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Melis Yavuz

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Aydan Yenişehirli

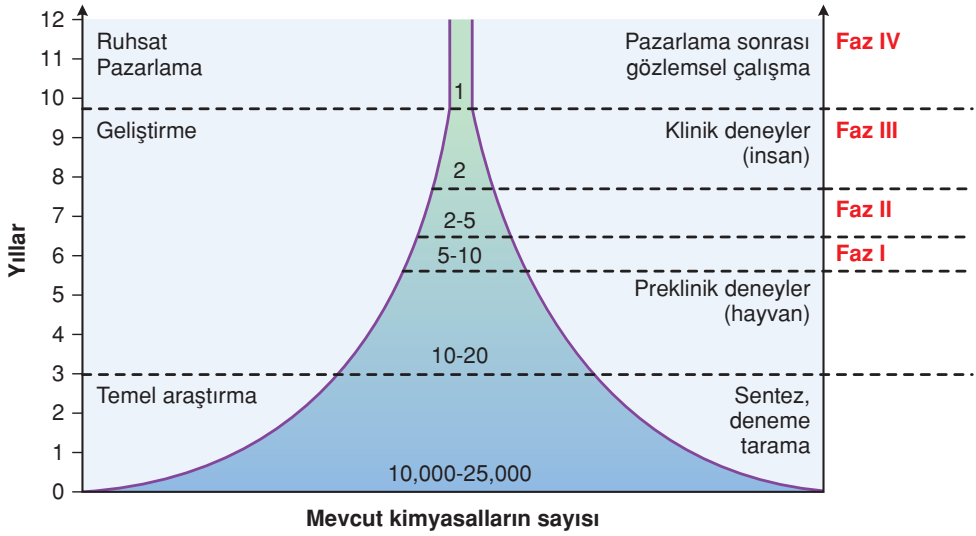
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Oğuzhan Yıldız

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zehra Yılmaz

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı



Şekil 1-1 Yeni ilaçların icat sürecini gösteren fazlar, gereken zamanlar ve aşınma. Ayrıca Tablo 1-1'e bakınız.

İlaç firmalarınca kullanılan tanıtım gereçleri kutunun içindeki etikette bulunan bilgilerden farklı olamaz. Ancak, hekimler kutudaki etikete bağlı kalmak zorunda değildir; yasal olarak ABD'de bir hekim makul saydığı herhangi bir amaç için ilacı reçete edebilir. Bununla birlikte, üçüncü şahıs geri ödeme kuruluşları (sigorta şirketleri, Medicare,¹⁸ vd), ABD Farmakopesi gibi çeşitli kaynaklar tarafından desteklenmedikçe genel olarak "endikasyon dışı" (*off label*) kullanılan ilacın bedelini ödememez. Ayrıca bir hekim, bir ilacın kanıtlanmamış bir durumda kullanımından kaynaklanabilecek istenmeyen etkiler nedeniyle hakkında dava açılmasına açıktır.

"GÜVENLİ"VE"ETKİLİ"OLANIN SAPTANMASI

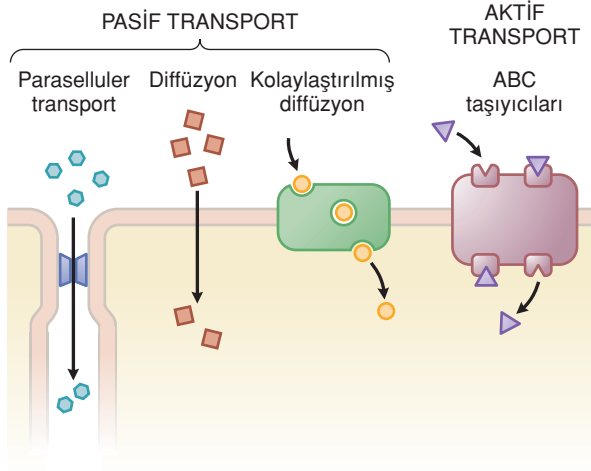
FDA'ya etkililiği göstermek için "yeterli ve iyi kontrol edilen araştırmaların" yapılması gerekir. Bunlar genellikle, (çoğunlukla, ama her zaman değil) randomize, çift-kör ve plasebo-kontrollü, iki kez tekrarlanmış klinik araştırma anlamında yorumlanır.

Bir plasebo doğru kontrol müdür? Dünya Tıp Birliği'nin Helsinki Bildirgesi (2000) karşılaştırma için bir tedavi seçeneğinin bulunduğu durumlarda plasebo kontrol kullanılmasını önermez. Klinik araştırmalarda ne ölçülmelidir? Düzgün bir araştırmada, kolayca ölçülebilen bir değişkenin bulunması (ikincil veya temsili bir sonlanım noktası), ilişkili klinik sonuçların ön-belirtici olarak kabul edilir ve ilaç veya plasebo alan eşlenmiş gruplarda ölçülür. Miyokart enfarktüsü ön-belirtici olan LDL kolesterol, kırıkların ön-belirtici olan kemik mineral yoğunluğu veya diabetes mellitusun komplikasyonlarının ön-belirtici olan hemoglobin A_{1c} temsili sonlanım noktalarına örnektir. Bazen daha sıkı araştırmalar, ilaç adayları bir madde alan hastalar ile HMG-CoA redüktaz inhibitörü (statin) veya diğer bir LDL-kolesterol düşürücü ajan alan hastalarda miyokart enfarktüsü insidansındaki azalmanın¹⁹ karşılaştırılması olarak gösterilmesini gerektirebilir. Buna benzer bir diğer sıkı araştırma örneğinde yine bir ilaç adayları alan hastalarla bisfosfonat alan hastalarda kırık insidansındaki azalmanın gösterilmesi gerekebilir. Temsili sonlanım noktalarının kullanılması bir klinik araştırmanın tamamlanması için gereken harcamayı ve zamanı belirgin olarak azaltır. Fakat ilaç adayları tarafından tedavi edilmesi hedeflenen hastalık açısından bu temsili sonlanım noktalarının ne derece önemli olduğu gibi pek çok değer azaltıcı etken de bulunmaktadır.

Zorluklardan bazıları yakın zamandaki (özellikle bir statin ile birlikte kullanıldığında Gİ sistemden kolesterol eliminasyonu baskılayan ve plazmada LDL kolesterol derişimlerini düşüren bir ilaç olan) ezetimib deneyimlerinde açıkça gösterilmiştir. Miyokart enfarktüsü ve inmeyi azaltmak amacıyla kullanılan ezetimibin etkililiği için LDL kolesterolün düşürülmesi uygun bir temsili sonlanım olarak kabul edilmişti. Ancak şaşırtıcı olarak, ENHANCE çalışması ezetimib ile statin kombinasyonunun, LDL kolesterol derişimlerini bu ilaçlardan herhangi birinin tek başına uygulanmasından daha belirgin olarak azaltmasına rağmen, tek başına statin ile kıyaslandığında, ezetimib ve statin kombinasyonunun (subendotelial kolesterol birikiminin daha doğrudan bir göstergesi olan) karotid arterlerin intima-media kalınlıklarını azaltmadığını göstermiştir. ENHANCE'i eleştirenler, çalışma kapsamındaki hastalarda ailesel hiperkolesterolemi bulunduğunu, yıllarca statinlerle tedavi edildiklerini ve çalışmanın başlangıcında karotid arterlerinde kalınlaşma olmadığını iddia etmişlerdir. Bu durumda ezetimib ruhsatlandırılmalı mıydı? Yeni mekanizmalar aracılığıyla kolesterolü düşüren ilaçlara ruhsat vermeden önce, doğru klinik sonlanım noktalarının ölçümüne (örn. miyokart enfarktüsü) mi dönmeliyiz? Böyle geniş kapsamlı ve pahalı araştırmaların bedeli bir şekilde karşılanmalıdır (aşağıya bakınız). Bu tür bir çalışma (IMPROVE-IT) halen devam etmektedir.

¹⁸Medicare, ABD'nin ülkemizdeki Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) benzeri resmi geri ödeme kuruluşudur.

¹⁹Primer (birincil) ya da esas sonlanım noktası.



Şekil 2-2 İlaçların vücutta hücresel bariyerlerden çeşitli geçiş yolları. Ayrıntılar için Şekil 5-4'e bakınız.

zar içinde taşıyabilir. Hücreler arası boşluklardan olan paraselüler geçiş, kapiler endotelde gerçekleşen transferin genellikle kan akım hızı ile sınırlı olmasına yetecek kadar fazladır (Şekil 2-2). Merkezi sinir sistemi (MSS) kapillerlerinde ve birtakım epitelyal dokularda sıkı bağlantılar (tight junction) bulunur. Çözünen maddenin moleküler kütesinin 100-200 Da'dan fazla olması kitle akışı ile olan transferi kısıtlar. Buna göre, büyük lipofilik moleküllerin çoğu hücre zarından aktif ve pasif süreçler aracılığıyla kendisi geçmelidir (Bkz. Şekil 2-2).

ZARDAN PASİF GEÇİŞ. Pasif transportta, ilaç molekülü ikili lipit tabakadaki çözünabilirliği sayesinde, konsantrasyon farkı (gradyanı) doğrultusunda hücreye genellikle difüzyon ile girebilir. Bu transfer, zarın iki tarafındaki konsantrasyon farkı, ilacın lipit-su partiyon katsayısı ve zarın ilaca maruz kalan yüzey alanı ile doğru orantılıdır. Eğer ilaç bir elektrolit değilse, kararlı durumda, zarın her iki tarafındaki serbest ilaç konsantrasyonu eşittir. İyonik bileşikler için ise kararlı durum konsantrasyonları iyonun elektrokimyasal gradyanına ve zarın her iki yanındaki pH farkına bağlıdır. Bu pH farkı, ilaç moleküllerinin iyonizasyon durumunu etkileyebilir ve ilacın, zarın bir tarafında daha fazla birikmesine ve orada etkin biçimde tuzaklanmasına yol açabilir.

ZAYIF ELEKTROLİTLER VE pH'NİN ETKİSİ. Birçok ilaç zayıf asit veya baz özelliği gösterir. Bunlar, çözeltilerde yağda çözünürlüğü yüksek, difüzyona elverişli, iyonize-olmayan biçimde ve yağda çözünürlüğü görece düşük, difüze olamayan, iyonize biçimde bulunurlar. Zayıf bir elektrolitin zar içinden geçişi, onun pKa değeri ve zarın iki tarafı arasındaki pH farkından etkilenir. pKa değeri, ilacın (zayıf asit veya baz) yarıısının iyonize biçimde bulunduğu pH değeridir. Herhangi bir pH değerinde, iyonize-olmayan ilaç moleküllerinin iyonize ilaç moleküllerine oranı Henderson-Hasselbach denklemi kullanılarak hesaplanabilir:

$$\log \frac{[\text{protonlanmış biçim}]}{[\text{protonlanmamış biçim}]} = \text{pK}_a - \text{pH} \quad (\text{Denklem 2-1})$$

Denklem 2-1 ilacın çevresindeki ortamın pH'si ve ilacın asidik ayrışma (disosiyasyon) sabitesi (pK_a) ile ilacın protonlanmış (HA veya BH^+) ve protonlanmamış (A^- veya B) biçimleri arasındaki oranı ilişkilendirir. $\text{HA} \leftrightarrow \text{A}^- + \text{H}^+$ ($\text{K}_a = [\text{A}^-][\text{H}^+]/[\text{HA}]$) bir asidin, $\text{BH}^+ \leftrightarrow \text{B} + \text{H}^+$ ($\text{K}_a = [\text{B}][\text{H}^+]/[\text{BH}^+]$) ise bir bazın protonlanmış biçiminin ayrışmasını (disosiyasyonunu) tanımlar. Kararlı durumda asidik bir ilaç zarın daha bazik olan tarafında, bazik bir ilaç ise daha asidik tarafında birikecektir. İyon tuzağı olarak da bilinen bu fenomen ilaç dağılımında önemli bir süreçtir (Şekil 2-3).

ZARDA TAŞIYICI-ARACILI TRANSPORT. Aktif transport ve kolaylaştırılmış difüzyon taşıyıcı-aracılı süreçlerdir. Farmakolojik olarak önemli taşıyıcılar, ilacın hücreye alınmasına (*uptake*) veya hücreden atılmasına (*efflux*) aracılık edebilir ve polarize hücrelerin zarlarından vektöriyel taşınmayı genellikle kolaylaştırır. Önemli bir dışarı atma taşıyıcısı olan P-glikoprotein, çoklu ilaç direnci-1 (*multidrug resistance-1*; *MDR1*) geni tarafından kodlanır (Bkz.

22 bileşenlerine bağlanmayan ancak plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlar için, dağılım hacmi plazma hacmine yaklaşıktır. Bunun nedeni, birçok ilaç için, ölçüm yönteminin plazma proteinlerine bağlı olan ilaçları da ölçmesidir. Aksine, bazı ilaçların dağılım hacmi, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmalarına rağmen yüksektir çünkü bu ilaçlar başka bir yerlere sekestre olurlar.

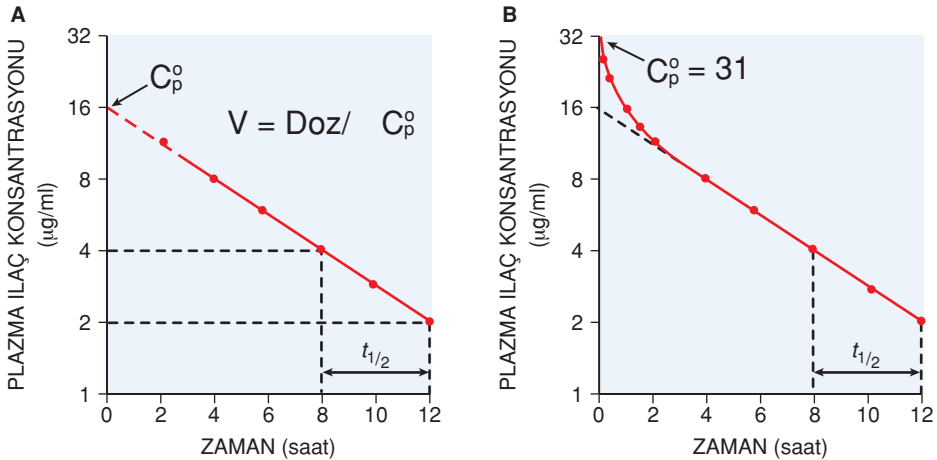
Dağılım hacmi ilacın yüksek afiniteli reseptör bölgelerine, plazma ve doku proteinlerine göreceli bağlanma oranlarına, ilacın yağ dokusundaki partiyon katsayısına ve zayıf perfüze olan dokularda birikmesine bağlı olarak büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Uygulanan bir ilacın dağılım hacmi hastanın yaşına, cinsiyetine, vücut yapısına ve hastalık bulunmasına göre değişebilir. Bir yaşından küçük bebeklerin toplam vücut ağırlığının %75-80'i su iken, bu oran erişkin erkeklerde %60, erişkin kadınlarda ise %55'tir.

Denklem 2-7'de tanımlanan dağılım hacmi, vücudu tek ve homojen bir kompartman olarak kabul etmektedir. Bu tek kompartmanlı modelde, tüm ilaç uygulaması doğrudan merkez kompartmana yapılmakta ve ilaç bu hacim (V) içinde anında dağılmaktadır. İlacın bu kompartmandan klerensi, denklem 2-4'te tanımlandığı gibi, birinci derece kinetiğine uygun olarak gerçekleşmektedir, yani birim zamanda elimine olan ilaç miktarı, ilacın vücut kompartmanındaki miktarına (konsantrasyonuna) bağlıdır. Şekil 2-4A ve denklem 2-8 merkez kompartmana uygulanan bir ilacın plazma konsantrasyonunda zamanla meydana gelen azalmayı göstermektedir:

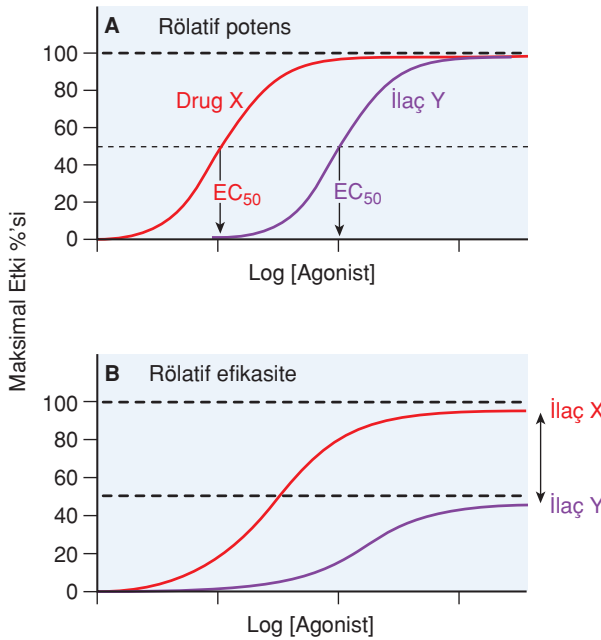
$$C = [doz/V][e^{-kt}] \quad (\text{Denklem 2-8})$$

burada k birim zamanda kompartmandan uzaklaştırılan ilaç fraksiyonunu yansıtan eliminasyon hız sabitidir. Hız sabiti ilacın yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ile ters orantılıdır [$kt_{1/2} = \ln 2 = 0.693$]. İdealize edilmiş tek kompartmanlı model, plazma konsantrasyonunun zamana göre değişimini tam olarak yansıtmaz. Çünkü, belirli doku rezervuarları merkezi kompartmandan ayrıt edilebilir ve ilaç konsantrasyonu çoklu-üssel (*multiple exponential*) biçimde azalır (Şekil 2-4B).

DAĞILIM HIZI. Birçok durumda, perfüzyon-partiyon oranı benzer olan doku grupları dengeye aynı hızla ulaşır ve yalnızca tek bir dağılım fazı görülür (Şekil 2-4B'deki gibi, intravenöz enjekte edilen ilacın konsantrasyonunda başlangıçtaki hızlı azalma). Sanki ilaç, hızla dengelenen plazma ve doku rezervuarlarından oluşan bir "merkezi"



Şekil 2-4 Bir ilacın 70 kg ağırlığında bir hastaya intravenöz yoldan (500 mg) uygulanması sonucu oluşan plazma konsantrasyon - zaman grafikleri. A. İlaç konsantrasyonları ilaç uygulandıktan sonra 2 saatte bir ölçülmüştür. Plazma konsantrasyonunun (C_p) zamana karşı değişimini gösteren yarılogaritmik grafik, ilacın birinci derece kinetiğe uygun şekilde (bkz. Denklem 2-8) ve $t_{1/2}$ 'si 4 saat olacak şekilde ($k=0.693/t_{1/2}=0.173$ saat⁻¹) elimine olduğunu göstermektedir. Dağılım hacmi (V) 0 noktasına ekstrapole edilerek bulunan C_p değeri kullanılarak hesaplanabilir. Tek kompartmanlı model için dağılım hacmi (bkz. denklem 2-7) 31.3 L, veya 0.45L/kg ($V=doz/C_p$) dir. Tek kompartmanlı modelde bu ilaç için klerens 90 mL/dak'dır, $Cl=kV$. B. 2 saatte önce örnek almak, ilacın multiexponansiyel kinetiği izlediğini gösterir. Terminal $t_{1/2}$ 'si 4 saat, klerens 84 mL/dak (bkz. Denklem 2-6), V_{dan} 29 L (bkz. Denklem 2-8) ve V_{ss} 26.8 L'dir. Başlangıç veya "merkezi" dağılım hacmi ($V=doz/C_p$) 16.1 L'dir. Örnekleme erken zamanlarda dikkate alınmazsa, çok kompartmanlı modelin gözden kaçırabileceğini göstermektedir. Bu örnek, çok kompartmanlı model dikkate alınmadığında klerens tahmininde sadece %10'luk bir hata olduğunu ortaya koymaktadır. Birçok ilaç için, uzun süreler boyunca çok kompartmanlı model kinetiği gözlemlenebilir, dağılım fazının dikkate alınmaması klerens tahmininde ve uygun dozun tahmininde ciddi hatalara yol açabilmektedir. Ayrıca "merkezi" dağılım hacmi ve daha geniş dağılımı ifade eden diğer terimler, yükleme dozu stratejisinin belirlenmesinde önemlidir.



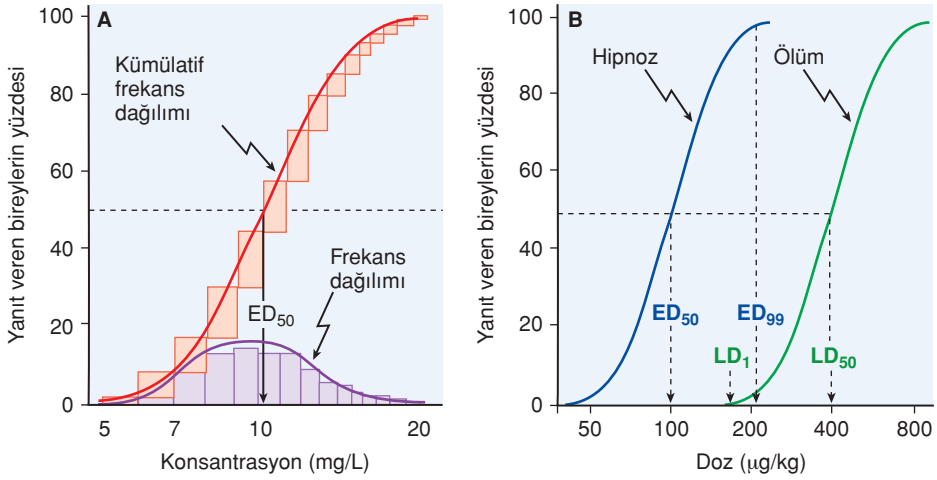
Şekil 3-3 Agonizmayı nicel olarak ifade etmenin iki yolu. **A.** İki agonistin (X ilacı, kırmızı çizgi; Y ilacı, mor çizgi) aynı dokuda saptanan göreceli etki güçleri onların göreli afinitelerinin ve intrinsik etkililiklerinin (efikasitelerinin) bir fonksiyonudur. X ilacının EC_{50} 'si Y ilacının EC_{50} 'sinin onda biri derişimde oluşmaktadır. Bu nedenle, X ilacı Y ilacından daha güçlüdür. **B.** Her iki ilacın da dokudaki maksimum yanıtı oluşturmadığı sistemlerde, gözlenen maksimum yanıt ilaçların göreli intrinsik etkililiklerinin doğrusal olmayan bir fonksiyonudur. X ilacı Y ilacından daha fazla etkilidir; bu ilaçların asimptotik fraksiyonel yanıtları %100 (X ilacı) ve %50 (Y ilacı)'dır.

ANTAGONİZMANIN ÖLÇÜLMESİ. Antagonizmanın karakteristik özellikleri reseptör blokajının belli mekanizmalarıyla ilişkilidir. Bunlardan biri, bir reseptöre afinite gösteren, fakat intrinsik etkililiği olmayan bir ilacın, reseptördeki primer bağlanma noktası için agonistle yarıştığı *Kompetitif kompetitif* antagonizmadır. Bu tip antagonizmanın karakteristik özelliği agonist doz-yanıt eğrisinde, maksimum yanıt değişmeksizin, konsantrasyona-bağımlı şekilde ve paralel olarak sağa doğru kaymanın olmasıdır (Şekil 3-4A). Eğrinin sağa doğru kaymasının şiddeti ise antagonistin derişimine ve o reseptör için afinitesine bağlıdır. Kompetitif bir antagonist yanıtı sıfıra kadar azaltacaktır.

Benzer şekilde, *parşiyel bir agonist* reseptöre bağlanmak için bir "tam" agonistle yarışabilir. Bununla birlikte, parşiyel bir agonistin artan derişimleri, yanıt ilacın intrinsik etkililiğine göre belirlenebilen bir düzeye kadar inhibe edecektir. Parşiyel agonistler terapötik olarak, reseptör uyarımı tamamen kaybolmaksızın, reseptörlerin aşırı uyarılmasını inhibe ederek bir yanıtı tamponlamak için kullanılabilir.

Bir antagonist reseptörden çok yavaş olarak ayrılabilir, bu da etkisinin aşırı uzamasına neden olur. Yavaşça ayrılan bir antagonistin varlığında, agoniste maksimum yanıt bazı antagonist konsantrasyonlarında baskılanacaktır (Şekil 3-4 B). İşlevsel olarak, her ne kadar tesire (*effect*) bakarak etkinin (*action*) moleküler mekanizması hakkında kesin bir sonuca varılamamışsa da, bu antagonizma şekli non-kompetitif antagonizma olarak tanımlanır. Aynı bağlanma noktası için agonistle yarışan *geri-dönüşsüz (irreversibl)* bir antagonist Şekil 3-4B'de görülen antagonizma örneğini oluşturabilir. Non-kompetitif antagonizma, birincil (primer) agonistin reseptörde bağlandığından farklı bir noktaya bağlanan ve böylece reseptörün agoniste afinitesini değiştiren *allosterik* veya *allotopik* bir *antagonistle* oluşturulabilir. Allosterik antagonizmada, reseptörün agoniste afinitesi antagonist tarafından azaltılır (Şekil 3-4 C). Tersine, allosterik noktaya bağlanan bir ilaç primer agonistlerin etkilerini güçlendirebilir (Şekil 3-4 D); böyle bir ilaç *allosterik agonist* veya *ko-agonist* olarak adlandırılabilir.

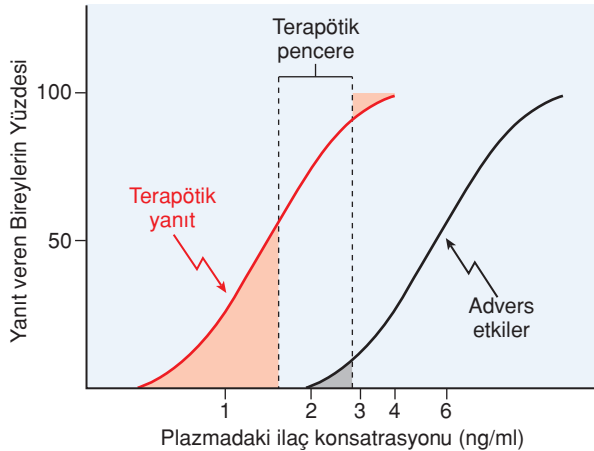
Kompetitif bir antagonistin reseptörüne afinitesi (K_i) radyoligand bağlanma ölçümleri ile veya antagonist varlığında, bir sistemin bir ilaca verdiği işlevsel yanıtın ölçülmesi ile belirlenebilir. Derişim (konsantrasyon) eğrileri agonist tek başına iken ve etkili konsantrasyondaki antagonist ile birlikteyken oluşturulur (Bkz. Şekil 3-4 A). Daha fazla antagonist (I) eklendikçe, eşdeğer yanıtı (yarı-maksimum veya %50 yanıt uygun ve kesin saptanmış bir yanıt



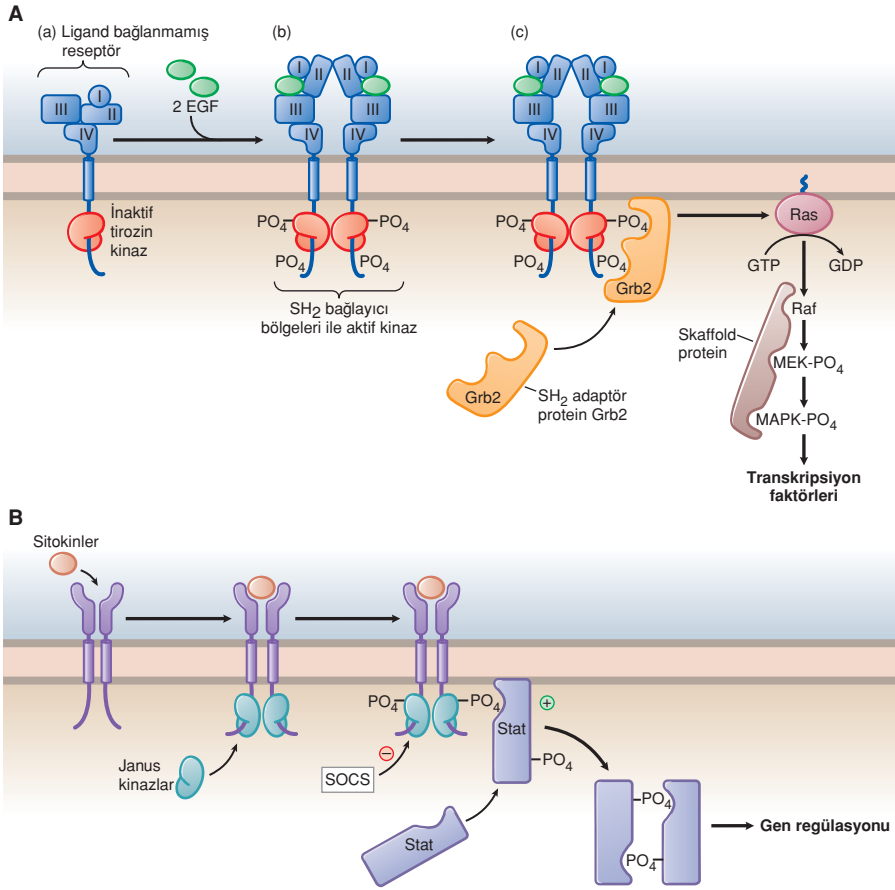
Şekil 3-5 Frekans dağılım eğrileri ve kuvantal derişim-etki ve doz-etki eğrileri. **A.** Frekans dağılım eğrileri. Yüz gönüllü üzerinde bir deney yapılmış ve her birey için kuvantal bir yanıt oluşturan efektif plazma derişimi saptanmıştır. Her dozu gerektiren gönüllülerin sayısı işaretlenmiş ve log-normal frekans dağılımı elde edilmiştir (*mor sütunlar*). Normal frekans dağılımı toplandığında kümülatif frekans dağılımı -kuvantal derişim-etki eğrisi olan sigmoid bir eğri- vermektedir (kırmızı sütunlar, kırmızı çizgi). **B.** Kuvantal doz-etki eğrileri. Hayvanlara bir ilacın çeşitli dozları enjekte edilmiş ve saptanan yanıtlar işaretlenmiştir. LD₅₀'nin ED₅₀'ye oranı olan terapötik indeks, seçici bir ilacın toksitesine oranla istenen etkilerini ne ölçüde oluşturduğunun bir göstergesidir. Ek açıklamalar için metne bakınız.

İLAÇ ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER. İlaçların çoğunun optimum tedavi için gerekli dozunun hastadan hastaya büyük değişkenlik göstermesine çeşitli etkenler katkıda bulunur (Şekil 3-7). Bu etkenlerin ilaç farmakokinetiğinin değişkenliği üzerine etkileri Bölümler 2, 5, 6 ve 7'de ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.

KOMBİNASYON TEDAVİSİ. Bazı ilaçların etkilerindeki belirgin değişiklikler reçeteli veya reçetesiz ilaçların yanı sıra, destek ve besin ürünleri de dahil, diğer ajanların birlikte kullanılmasından kaynaklanabilir. Böylece etkileşimler toksisiteye neden olabilir veya ilacın etkisini ve terapötik yararını azaltabilir. İlaçlara beklenmedik yanıtlar ortaya çıktığında ilaç etkileşimleri mutlaka düşünülmelidir. İlaç etkileşimlerinin mekanizmasının anlaşılması, onların önlenmesine olanak sağlar. İlaç etkileşimleri farmakokinetik (ilacın etki yerine ulaşması ikinci bir ilaç



Şekil 3-6 İlaç derişimlerinin terapötik penceresinin toplumdaki terapötik ve advers etkilere ilişkisi. Dikey eksen doğrusal, yatay eksen logaritmiktir.



Şekil 3-10 Bir sitokin reseptörünün ve bir reseptör tirozin kinazın aktivasyon mekanizması. **A.** EGF reseptörünün aktivasyonu. Ligand bağlanmamış reseptörün hücre dışı yapısı (a) 2 EGF molekülünün bağlanmasıyla anlamlı biçimde yeniden düzenlenen 4 bölüm (I-IV) içerir. (b). Yapısal değişiklikler sitoplazmik tirozin kinaz bölümlerinin aktivasyonuna ve hücre içi bölümlerin tirozin fosforilasyonu sonucunda SH2 bağlanma yerlerinin oluşmasına neden olur. (c). Adaptör molekül Grb2 fosforile edilen tirozin rezidülerine bağlanır ve Ras-MAP kinaz kaskadını aktive eder. **B.** Bir sitokin reseptörünün aktivasyonu. Sitokinlerin bağlanması reseptörün dimerizasyonuna neden olur ve reseptörün sitoplazmik kuyruğuna Janus kinazları (JAK'ları) toplar. JAK'lar transfosforile olur ve transkripsiyonun sinyal iletileri ve aktivatörlerinin (STAT'ların) fosforilasyonuna neden olur. Fosforile edilen STAT'lar hücre çekirdeğine göç eder ve transkripsiyonu düzenler. Sitokin sinyalinin baskılayıcıları (SOCS) olarak adlandırılan ve JAK-STAT yolunu inhibe eden proteinler vardır.

virüsler gibi birçok patojen ürünleridir. Bu reseptörlerin aktivasyonu patojenik mikroorganizmalara inflamatuvar yanıt oluşturur.

TLR'nin ligandlar tarafından aktivasyonunun ilk basamağı, sinyal proteinlerinin bir sinyalleme kompleksi oluşturmak üzere reseptöre bağlanmasına yol açan dimerizasyondur. Ligandla-indüklenen dimerizasyon, Mal ve myeloid diferansiyasyon proteini 88 (MyD88)'i de içeren bir dizi adaptör proteinin hücre içi TIR parçasına toplanarak IRAK'lar olarak adlandırılan, interlökinle-ilişkili kinazların toplanmasına yol açmasını sağlar. Komplekste IRAK'lar otofosforillenir ve ardından MyD88 ile daha stabil bir kompleks oluşturur. Fosforilasyon olayı aynı zamanda TRAF6'yı komplekse olarak, onun TRAF6'ya bir poliubiküitin molekülü ekleyen ubiküitin ligaz ile etkileşmesini kolaylaştırır. Artık, bu kompleks protein kinaz TAK1 ve adaptör TAB1 ile etkileşebilir. TAK1, NF- κ B kinazları aktive eden MAP kinaz ailesinin bir üyesidir, NF- κ B transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonu onların çekirdeğe gitmesine ve bir dizi inflamatuvar genin transkripsiyonel aktivasyonuna neden olur.

TNF- α RESEPTÖRLERİ. Tümör nekroz faktörü α (TNF- α)'nın NF- κ B transkripsiyon faktörlerine sinyal iletme mekanizması, reseptörün hücre içi bölümünün enzimatik aktivite göstermediği Toll-like reseptörlerinkine çok benzer. TNF- α reseptörü bir hücre dışı ligand-bağlayıcı bölüm, bir transmembran bölüm ve ölüm parçası olarak adlandırılan bir sitoplazmik bölümden oluşan, bir diğer hücre zarını bir kez aşan reseptördür. TNF- α , TNF-reseptörü 1

Tablo 4-1

Zehirlenme Belirtileri, Ağız Yoluyla Aşırı Dozda Alındıktan Sonra 4-6 Saatten Daha Geç Ortaya Çıkan İlaçlar^a

Asetaminofen
Aspirin
Plastik ya da kauçuk paketlerdeki yasa dışı maddeler
Monoamin oksidaz inhibitörleri
Sülfonilüreler
Sürekli salıveren farmasötik şekillerdeki ilaçlar
Tiroid hormonları
Valproik asit
Varfarin benzeri antikoagülanlar

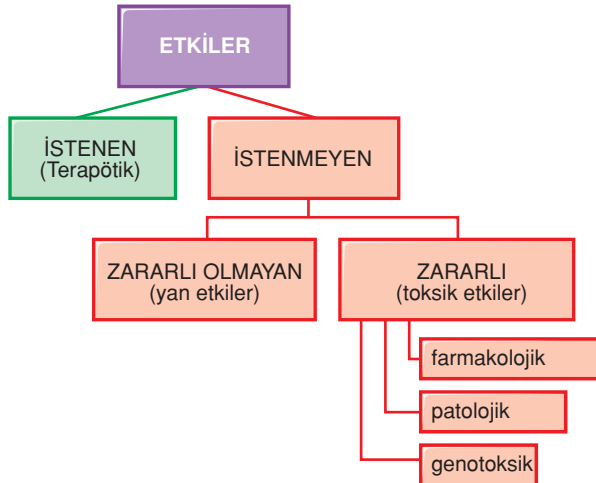
^aMide bağırsak kanalı hareketlerini azaltan antikolinergik etkili ilaçların birlikte alınması da etkinin geç başlamasına neden olabilir.

DOZA BAĞIMLI REAKSİYONLAR. İlaçların toksik etkileri, *farmakolojik, patolojik ya da genotoksik* olarak sınıflandırılır. Tipik olarak, toksisitenin görülme sıklığı ve ciddiyeti, ilacın vücuttaki derişimi ve maruz kalma süresi ile orantılıdır.

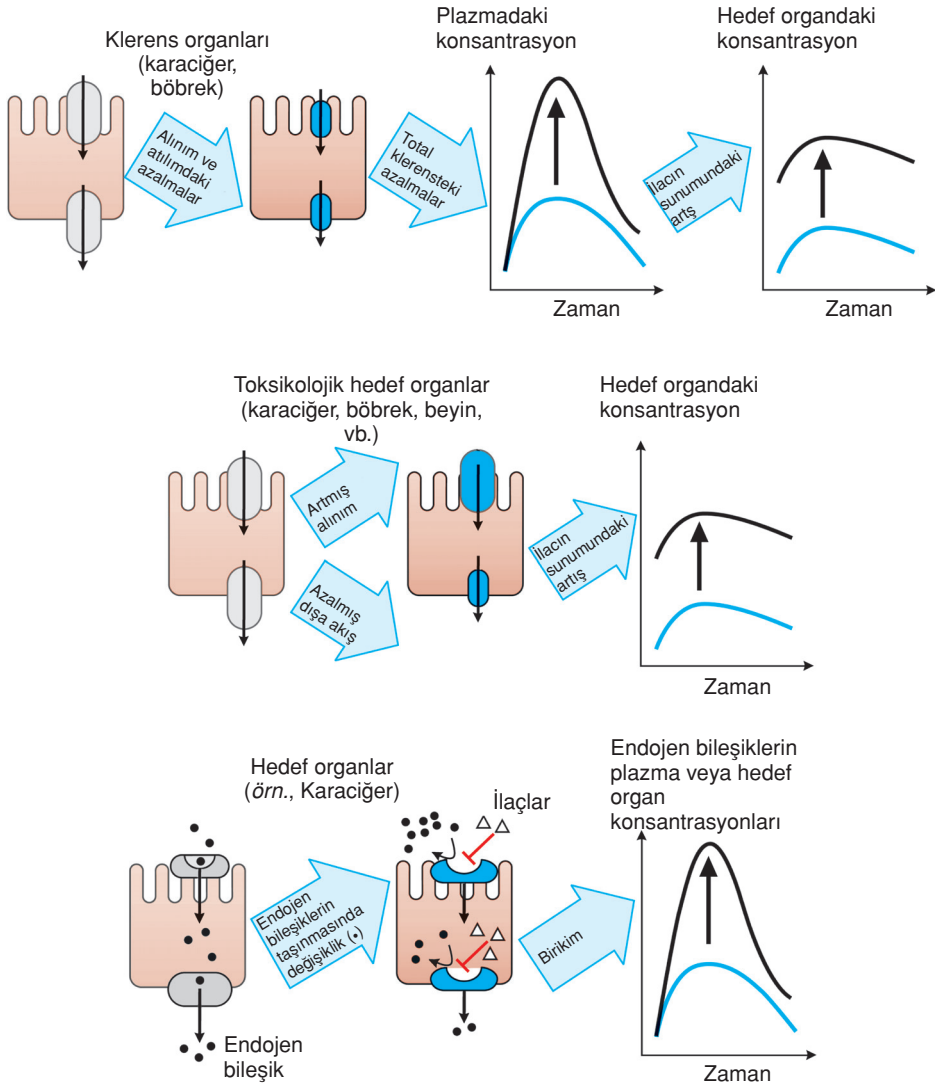
Farmakolojik Toksisite. Barbitüratlara bağlı merkezi sinir sistemi (MSS) baskılanması, doza bağımlı olarak büyük ölçüde öngörülebilir. Klinik etkileri, anksiyolitik etkiden sedasyona, somnolanstan komaya kadar ilerleyebilir. Benzer biçimde, nifedipine bağlı hipotansiyonun derecesi uygulanan doz ile ilişkilidir. Antipsikotik ilaçlara bağlı olarak gelişen ekstrapiramidal bir motor bozukluk olan tardif diskinezi (Bkz. Bölüm 16) maruz kalım süresine bağımlı olarak ortaya çıkar. Farmakolojik toksisite, ilaç doğru dozda verildiğinde de ortaya çıkabilir (örn. tetrasiklinler, sülfonamidler, klorpromazin ve nalidiksik asit gibi ilaçları kullanırken güneş ışığına maruz kalan hastalarda ortaya çıkan fototoksisite).

Patolojik Toksisite. Asetaminofen nontoksik glukronid ve sülfat konjugatlarına ve CYP izoenzimleri ile yüksek derecede reaktif bir metabolit olan N-asetil-p-benzokinonimine (NAPQI) metabolize edilir. Tedavi dozunda, NAPQI nükleofilik glutatyonla bağlanır; aşırı dozda ise glutatyonun tükenmesi karaciğer nekrozunun patolojik bulgularına neden olabilir (Şekil 4-4).

Genotoksik Etkiler. İyonizan radyasyon ve çok sayıda çevresel kimyasalların DNA hasarı yaparak mutajenik ve kanserojenik toksisiteye neden olduğu bilinmektedir. Kanserde kullanılan kemoterapötiklerin (Bkz. Konu 60-63) çoğu genotoksik olabilir (Bkz. 6 ve 7. Bölümler).



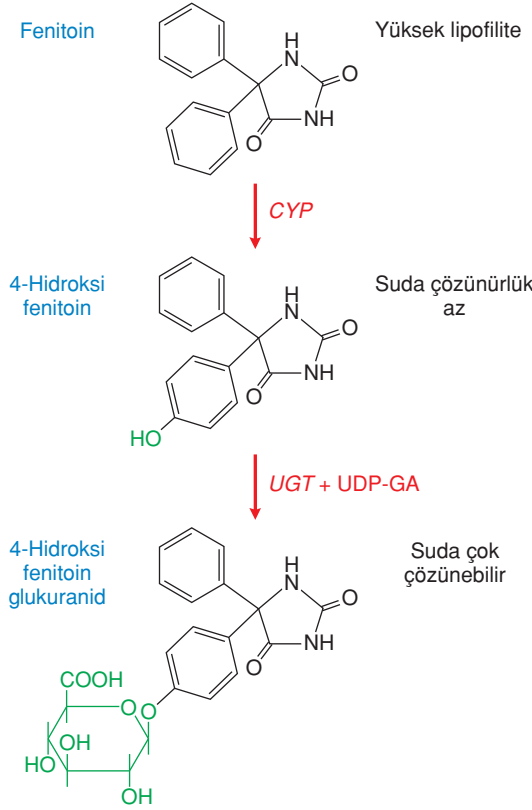
Şekil 4-3 Farmasötiklerin etki spektrumu.



Şekil 5-3 Taşıyıcıların advers ilaç yanıtına aracılık ettiği başlıca mekanizmalar. Üç olgu verilmiştir. Her olguda sol panel mekanizmayı yansıtırken, sağ panel sonuçtaki ilaç düzeyleri üzerine etkileri göstermektedir. (Üst Panel) - Karaciğer ve böbrek gibi klerens organlarında içe alımdaki ve/veya salgılamadaki bir azalmaya bağlı olarak ilacın plazma derişimindeki artış. (Orta Panel) - İçe alım artışına ya da dışa atım azalmasına bağlı olarak toksikolojik hedef organlardaki ilaç derişimlerinde artış. (Alt Panel) - Bir ilacın, endojen bir maddenin (örn., safra asiti) influksunu eliminasyon organında veya hedef organda inhiye etmesine bağlı olarak, endojen maddenin plazma derişimindeki artış. Şekil ayrıca, endojen maddenin effluksunun ilaca bağlı inhibisyonu nedeniyle, endojen bileşenin hedef organdaki derişimindeki bir artışı da göstermektedir.

alınması, bu inhibitörün sistemik dolaşıma kaçarak neden olabileceği iskelet kası miyopatisi gibi yan etkilerini de en aza indirir.

İlaç toksisitesi için hedef olabilecek dokularda (örn., beyin) ya da bazı doku bariyerlerinde (örn., kan-beyin engeli [KBE]) eksprese edilen taşıyıcılar, lokal ilaç derişimlerini ve dolayısıyla da bu dokuların ilaca maruziyetlerini sıkı bir şekilde kontrol edebilirler (Şekil 5-3, orta panel). Örneğin, kan-beyin engelindeki endotel hücreleri sıkı kavşaklarla birbirlerine bağlıdır ve bazı dışa atım pompaları kanla temas eden (luminal) tarafta bulunur, bu yüzden bu taşıyıcılar bileşiklerin beyne girmesini kısıtlarlar. Loperamid ve kinidin etkileşimleri, burada ilaca maruziyetin taşıyıcı tarafından kontrolüne iyi bir örnektir. Loperamid, ishal tedavisinde kullanılan periferik bir opioiddir ve P-glikoprotein bir substrattır. KBE'de P-glikoprotein-aracılı dışa atımın inhibisyonu MSS'deki loperamid deri-



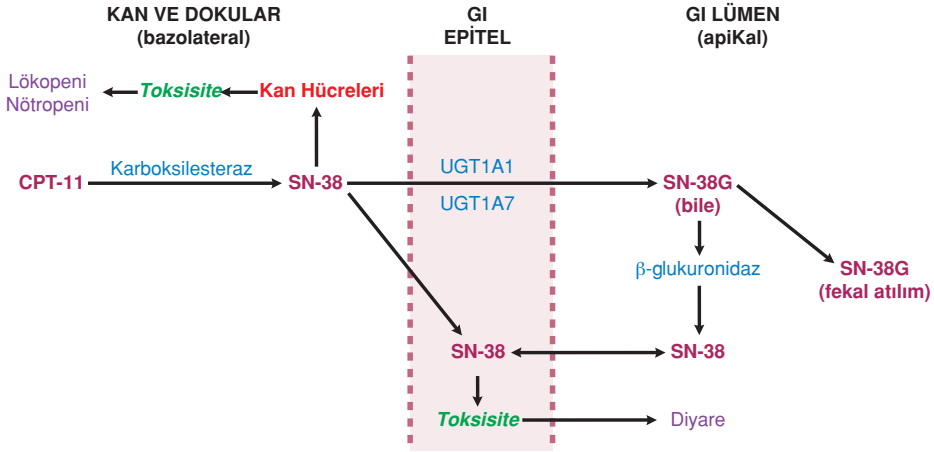
Şekil 6–1 Fenitoinin faz 1 sitokrom P450 (CYP) ve faz 2 üridin difosfat-glukuronosiltransferaz (UGT) ile metabolizması. CYP, fenitoinin 4-hidroksilasyonunu kolaylaştırır. Hidroksil grubu, kofaktör olarak UDP-glukuronik asidi (UDP-GA) kullanarak bir glukuronik asit molekülünü (yeşil) konjuge eden UGT için substrat görevi yapar. Böylece çok hidrofobik olan bir molekül, safra ile atılan daha büyük hidrofilik bir türevine dönüşür.

Tablo 6–1

Xenobiyotik Metabolize Eden Enzimler

ENZİMLER	REAKSİYONLAR
Faz 1 “oksijenazlar” Sitokrom P450 (P450 veya CYP) Flavın-içeren monooksijenazlar (FMO) Epoksid hidrolazlar (mEH, sEH)	C ve O oksidasyon, dealkilasyon, diğerleri N, S ve P oksidasyon Epoksidlerin hidrolizi
Faz 2 “transferazlar” Sülfotransferazlar (SULT) UDP-glukuronosiltransferazlar (UGT) Glutasyon-S-transferazlar (GST) N-asetiltransferazlar (NAT) Metiltransferazlar (MT)	Sülfat eklenmesi Glukuronik asit eklenmesi Glutasyon eklenmesi Asetil grup eklenmesi Metil grup eklenmesi
Diğer enzimler Alkol dehidrogenazlar Aldehit dehidrogenazlar NADPH-kinon oksidoreduktaz (NQO)	Alkollerin indirgenmesi Aldehidlerin indirgenmesi Kinonların indirgenmesi

mEH ve sEH mikrozomal ve çözünür epoksid hidrolazlardır. UDP, üridin difosfat; NADPH, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotidfosfat.

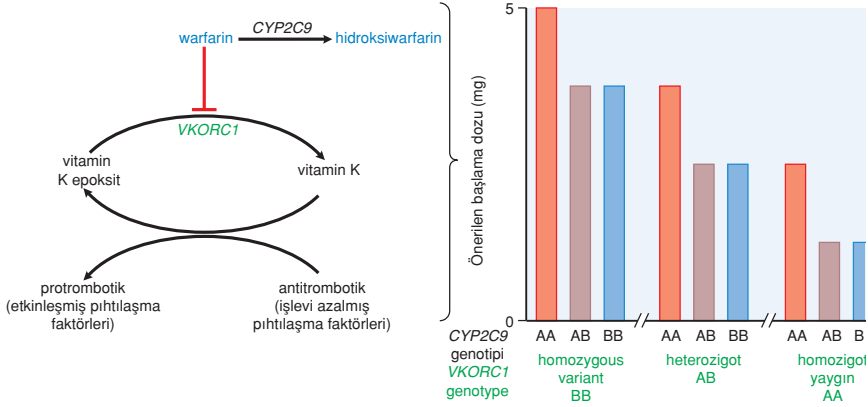


Şekil 6-6 Kan ve bağırsak dokusunda SN-38'in hücresel hedefleri. SN-38'in aşırı birikimi lökopeni ve nötropeni gibi kemik iliği toksisitelerine ve bağırsak epitel hasarına yol açabilir. Bu toksisiteler, Gilbert sendromlu hastalarda olduğu gibi SN-38 glukuronid oluşturma kapasitesi azalmış bireylerde daha belirgindir. Süreçte yer alan değişik vücut bölgelerine ve ilgili hücre tiplerine dikkat ediniz. (Tukey RH et al.- Pharmacogenetics of human UDP-glucuronosyl transferases and irinotecan toxicity. *Mol Pharmacol*, 2002;62:446-450. Yayın hakları ©2002 The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics'-dan izin alınarak değiştirilmiştir.)

glukuronidasyonu arasında yarışma ortaya çıkacak, bu da belirgin hiperbilirubinemi ve metabolize edilen ilacın klerensinde azalma ile sonuçlanacaktır. Gilbert Sendromu, hastaların irinotekan (CPT-11)'a yanıtlarını da değiştirir. İrinotekan, solid tümörlerin kemoterapisinde kullanılan bir ön-ilaştır (Bkz. Konu 61) serum karboksilesterazları tarafından etkin formu olan SN-38'e metabolize olur (Şekil 6-5). Güçlü bir topoizomaz inhibitörü olan SN-38, UGT1A1 tarafından etkisizleştirilir ve safra ile atılır (Şekil 6-6). Bağırsak lümenine ulaşan SN-38 glukuronid, bakteriyel β-glukuronidaz ile parçalanır ve intestinal absorpsiyon ile dolaşıma tekrar girer. Kanda SN-38 düzeyinin artması, lökopeni ve nötropeni ile karakterize kemik iliği toksisitesine neden olurken, aynı zamanda epitel hücrelerine de zarar vererek (Şekil 6-6) akut ve yaşamı tehdit eden diyareye yol açar. İrinotekan tedavisi almakta olan Gilbert sendromlu hastalar serum SN-38 düzeyindeki artıştan kaynaklanan hematolojik ve gastrointestinal toksisitelere yatkındır.

SÜLFASYON. Sülfotransferazlar (SULT) sitozolde lokalizedir ve 3'-fosfoadenozin-5'-fosfosülfat (PAPS) dan kaynaklanan sülfatı, aromatik ve alifatik bileşiklerin hidroksil gruplarına daha az sıklıkla da amin gruplarına konjuge ederler. İnsanlarda, dolaşımdaki katekolaminler, östrojenler, iodo-tironinler ve DHEA önemli oranda sülfatlanmış formdadır. İnsanlarda, onüç SULT izoformu saptanmış ve dört familyaya sınıflandırılmıştır [SULT1 (8 üye), SULT2 (3 üye) ve SULT4 (1 üye) ve SULT6 (1 üye) familyaları]. SULT'lar normal insan homeostazisinde önemli rol oynar. Örneğin, SULT1B1 deride eksprese edilen temel formdur, kolesterol katalizini sağlar. Kolesterol sülfat, keratinosit farklılaşması ve deri gelişimini düzenleyen temel metabolittir. SULT2A1'in önemli bir kısmı fetal adrenal bezde eksprese edilir; burada, gebeliğin ikinci yarısında plasental östrojen biyosentezi için gerekli olan büyük miktarda dehidroepiandrosteron (DHEA) oluşumunda rol oynar. SULT1A3 katekolaminler için oldukça selektiftir. SULT1E1 östrojenleri sülfatlar.

SULT1 familyasının üyeleri, ksenobiyotik metabolizmasında görev alan başlıca formlardır. Bunlar arasında karaciğerde en önemli olanı SULT1A1'dir. Bu enzimin, yapısal heterojeniteye sahip pek çok ksenobiyotiğin sülfasyonunu yüksek afinite ile katalize etme kapasitesi yaygın çeşitlilik göstermektedir. SULT1B1, SULT2A1'e benzer ancak SULT1B1 karaciğerden çok bağırsaklarda bulunur. İnsanda SULT1C'nin üç izoformu bulunmaktadır ancak bunların substrat özgüllükleri hakkında az şey bilinmektedir. SULT1E steroidlerin sülfasyonunu katalize eder; bu enzim karaciğerin yanı sıra testis, meme, adrenal bez ve plasenta gibi hormona duyarlı dokularda da bulunmaktadır. SULT1A3 ve SULT1B1 özellikle üst GI kanalda fazla miktarda bulunur. Sülfasyon ile ilaç metabolizması sıklıkla kimyasal olarak reaktif metabolitlerin ortaya çıkmasına neden olur. Burada, sülfat, elektronu geri alır ve heterolitik olarak bölünebilir; bu da elektrofilik bir katyon oluşumuna yol açar. Sülfasyon yolu ile karsinogenik ya da toksik yanıt oluşmasının örnekleri, mutajenisite testlerinde çevreden ya da iyi pişmiş etten



Şekil 7-5 Warfarin dozlamasının farmakogenetiği. Warfarin CYP2C9 tarafından etkisiz metabolitlerine metabolize edilir ve antikoagülan etkisini kısmen, etkisiz vitamin K'nın etkili biçimine indirgenmesi için gerekli bir enzim olan VKORC1 (vitamin K epoksit hidrolaz) inhibisyonu aracılığıyla gerçekleştirir. Her iki gendeki (CYP2C9 ve VKORC1) yaygın polimorfizmler warfarin'in sırasıyla, farmakokinetiği ve farmakodinamisi üzerinde etkilidir, böylece toplumdaki, istenen antikoagülasyon derecesini sağlamak için gereken ortalama terapötik warfarin dozlarını etkiler (sıklıkla, uluslararası normalleştirilmiş oran [INR] kan testi ile ölçülür) ve yetersiz antikoagülasyon (tromboz) veya aşırı antikoagülasyon (kanama) riskini en aza indirir. Ayrıca Şekil 30-6'ya ve Tablo 30-2'ye bakınız.

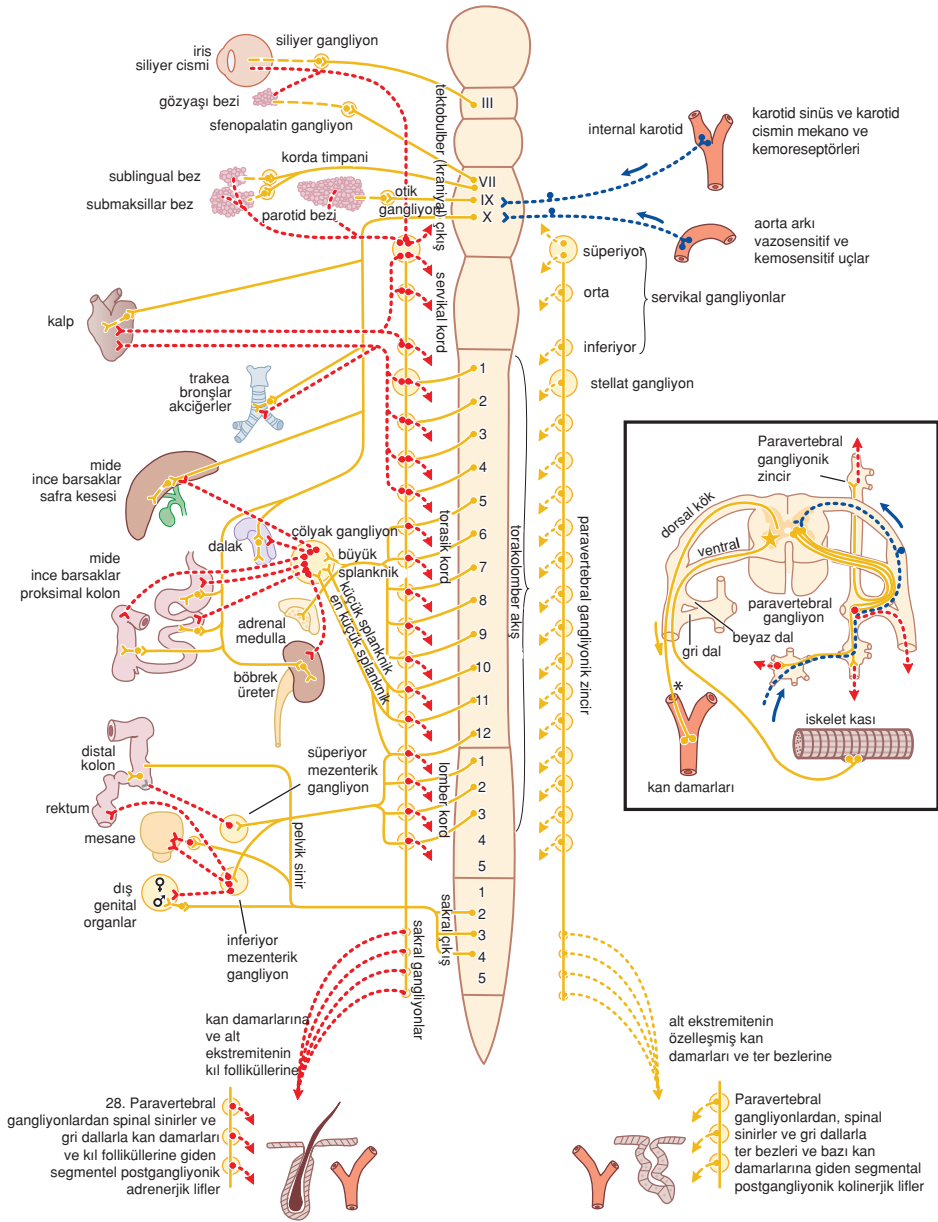
Hem farmakokinetik hem de farmakodinamik polimorfizmler warfarin dozlamasını etkiler. Antikoagülan warfarin CYP2C9 tarafından yıkılır ve etkisi kısmen, indirgenmiş K vitamininin (vitamin K epoksit redüktaz ile yıkılır, Şekil 7-5) bazal düzeyine bağlıdır (Bkz. Şekil 30-6). CYP2C9'daki etkisizleştirici polimorfizmler yaygındır, düşük-etkinlik varyantı için homozigot olan çoğu toplumda %2-10 sıklıktadır ve daha düşük warfarin klerensi, daha yüksek kanama komplikasyonu riski ve daha düşük doz gereksinimleri ile ilişkilidir (Bkz. Tablo 30-2). VKORC1'deki yaygın bir polimorfizm için genotipleme ile birlikte, bu 2 gendeki kalıtılan değişkenlik, istenen pıhtılaşma düzeyin sağlamak için gereken warfarin dozlarındaki değişkenliğin %20-60'ından sorumludur.

İLAÇ RESEPTÖRÜ/HEDEFİNDEKİ DEĞİŞMELER. İlaçlar için doğrudan hedef olan gen ürünleri farmakogenetikte önemli role sahiptir. Bazı genlerde belirgin işlevsel sonuçlar oluşturan yüksek genetik-geçişli (penetran) varyantlar, negatif seçici basıncı sunan hastalık fenotiplerine neden olabilir, aynı genlerdeki daha hafif değişkenlikler toplumda herhangi bir hastalığa neden olmaksızın sürdürülebilir, fakat yine de ilaç yanıtında değişkenliğe neden olurlar.

Örneğin, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)'daki seyrek nokta mutasyonları nedeniyle enzimin tümüyle etkisizleşmesi ciddi mental retardasyona, kardiyovasküler hastalıklara ve yaşam süresinde bir kısalmaya neden olur. Tam tersine, 677C→T SNP'si, toplumda yüksek bir sıklıkta (çoğu beyaz ırk toplumlarındaki sıklık = 0,4) sürdürülen ve orta düzeyde azalmış MTHFR etkinliği (677C alelinden ~%30 daha düşük) ve orta düzeyde fakat önemli derecede artmış plazma homosistein derişimleri (~%25 daha yüksek) ile ilişkili bir amino asit yer-değiştirmesine neden olur. Bu polimorfizm ilaç farmakokinetiğini değiştirmez fakat farmakodinamisi, kök hücre alıcılarında anti-folat ilaç metotreksat'ın Gİ toksisitesine zemin hazırlar biçimde değiştirir gibi gözükmektedir.

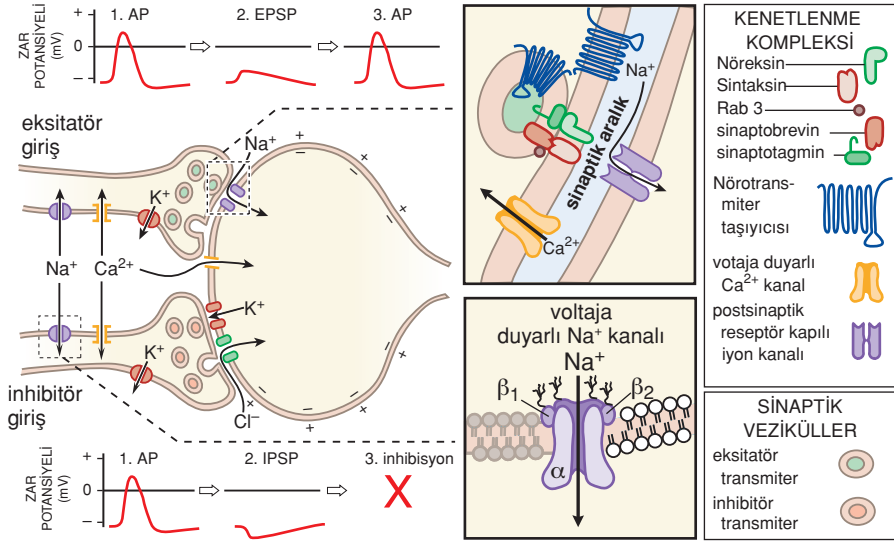
METOTREKSAT ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN ETKENLER. Metotreksat yolağı metabolizma, taşınma, ilaç etkisini değiştirme ve ilaç hedefi polimorfizmlerini içerir. Metotreksat, taşıyıcılar ve anabolik enzimler için bir substrattır, bunlar ilacın hücre-içi farmakokinetiğini etkiler ve yaygın polimorfizmlere maruzdur. Doğrudan hedeflerin bazıları (dihidrofolat redüktaz, pürin transformilazlar ve timidilat sentaz [TYMS]) da yaygın polimorfizmlere maruzdur. TYMS'deki polimorfik bir indel (zenginleştiricidedeki *enhancer*) bir 28-baz çiftinin 2'ye karşı 3 tekrarı hem normal hücrelerdeki hem de tümör hücrelerindeki enzim ekspresyonunun miktarını etkiler. TYMS polimorfizmi, TYMS'yi hedefleyen antikanser ajanların (örn., fluorourasil ve metotreksat) hem toksisitesini hem de etkililiğini etkileyebilir. Dolayısıyla, genetiğin metotreksat'ın farmakokinetiğindeki ve farmakodinamisindeki değişkenliğe katkısı, çeşitli farklı lokuslardaki genotipleri belirlemeden anlaşılamaz.

İLAÇ HEDEFİ POLİMORFİZMLERİNİN DİĞER ÖRNEKLERİ. İlaç hedeflerindeki pek çok polimorfizmin ilaçlara yanıt-verirliği ön-gördürebileceği gösterilmiştir (Tablo 7-3). Serotonin reseptör polimorfizmleri yalnız antidepresanlara yanıt-verirliği değil, depresyon için genel riski de ön-gördürebilir. β Adrenerjik reseptör polimorfizmleri astma



Şekil 8-1 Otonom sinir sistemi. Sarı, kolinerjik; kırmızı, adrenerjik; noktali mavi, viseral aferent; düz çizgiler, pregangliyonik; kesikli çizgiler, postgangliyonik. Sağdaki dikdörtgende spinal kordun herhangi bir segmentindeki adrenerjik liflerin dallanmasının ince ayrıntıları, viseral aferent sinirlerin yolağı, iskelet kasına giden somatik motor sinirlerin kolinerjik yapısı ve spinal sinirlerin dorsal köklerinde vazodilatör liflerin olası kolinerjik yapısı görülmektedir. Asterisk (*) bu vazodilatör liflerin motor veya duyuşal olup olmadığının veya hücre gövdelerinin yerleşiminin bilinmediğini göstermektedir.

nik lifler içerir, bu lifler toraks ve abdomen viserası içinde ya da doğrudan üstünde bulunan çok sayıdaki küçük gangliyona ulaşıncaya kadar sinaps yapmazlar. İnce bağırsak duvarındaki vagal lifler, myenterik veya submukozal pleksuslardaki gangliyon hücreleri civarında sonlanır. Dolayısıyla, *otonom sinir sisteminin parasempatik dalında pregangliyonik lifler çok uzun, postgangliyonik lifler ise çok kısadır*. Vagus siniri ayrıca çok fazla sayıda aferent lifi (fakat görünüşte hiçbir ağrı lifini) viseradan medullaya taşır. Parasempatik sakral çıkış, sakral kordun ikinci, üçün-



Şekil 8-3 Eksitator ve inhibitör nörotransmisyon.

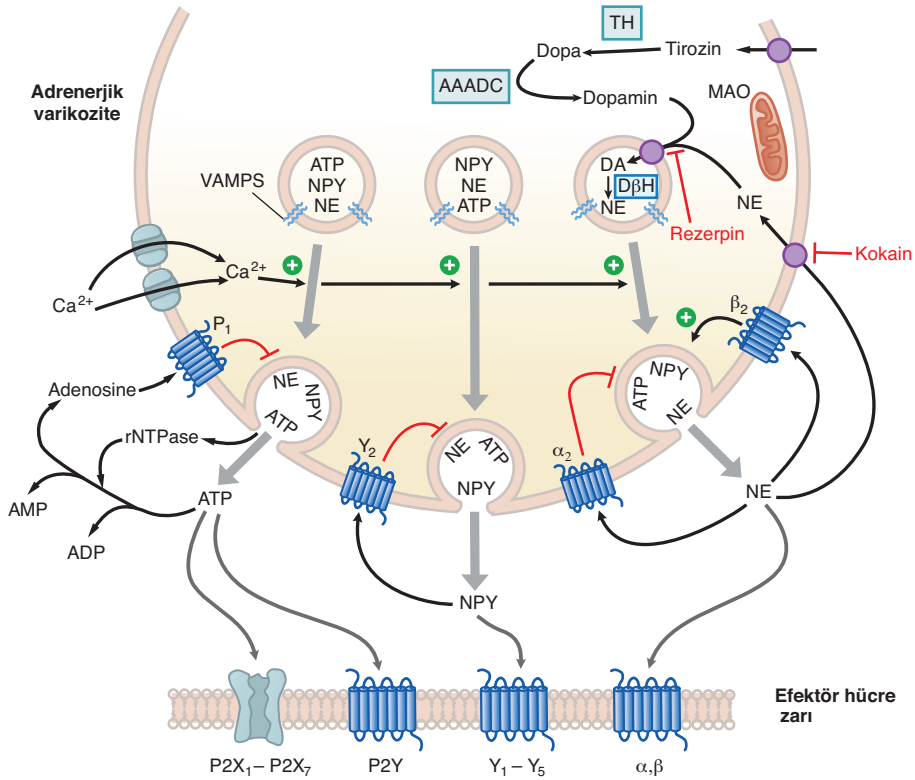
1. Sinir aksiyon potansiyeli (AP), aksonal zardaki şarjın, kendi kendine yayılarak, gecici olarak geriye donmesinden oluşur. İnternal potansiyel E_i , başlıca Na^+ geçirgenliğindeki artışlar aracılığıyla, negatif bir değerden sıfırı da geçerek hafif pozitif bir değere doğru yükselir ve sonra K^+ geçirgenliğinin artmasıyla dinlenim değerine geri döner. AP presinaptik terminale ulaştığında eksitator veya inhibitör transmitterlerin saliverilmesi sürecini başlatır. Sinir ucundaki depolarizasyon ve Ca^{2+} girişi, sinir ucu zarı ile sinaptik vezikülün kenetlenmesini ve sonra da birleşmesi sürecini başlatır.
2. Eksitator transmitterin postsinaptik reseptörlerle birleşmesi, özellikle Na^+ olmak üzere katyonlara geçirgenliği artırarak sınırlı (lokalize) bir depolarizasyon, yani eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) oluşturur. Inhibitör bir nörotransmitter, K^+ ve Cl^- geçirgenliğinde seçici bir artış yaparak sınırlı bir hiperpolarizasyon, yani inhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP) oluşmasına yol açar.
3. EPSP postsinaptik noronda AP'nin iletimini başlatır; ancak bu, eşzamanlı iletilen bir IPSP'nin oluşturduğu hiperpolarizasyon tarafından onlenebilir. Transmitter, enzimatik parçalanma, presinaptik uca veya komşu gliyal hücrelere geri-alım veya difüzyonla ortadan kaldırılır. Eğer voltaj-kapılı Ca^{2+} kanalları varsa, postsinaptik membranın depolarizasyonu, Ca^{2+} girişine izin verebilir.

hücre içine girişi kritik bir basamaktır; Ca^{2+} aksonal sitoplazmaya girer ve aksoplazmik zar ile ona yakın veziküller arasında füzyonu destekler. Veziküllerin içeriği, *ekzositoz* olarak adlandırılan bir süreç ile dışarı boşaltılır.

Sinir hücresinin soması, dendritleri ve aksonlarındaki reseptörler, saliverilen nörotransmitter veya modülatörlere yanıt verir. *Soma-dendritik reseptörler*; aktive edildiğinde, birincil olarak protein sentezi ve aksiyon potansiyellerinin oluşturulması gibi soma-dendritik bölgenin işlevlerini değiştirirler. *Presinaptik reseptörler*; aktive edildiğinde, transmitterlerin sentezi ve saliverilmesi gibi terminal bölgenin işlevlerini değiştirirler. Birçok sinir hücresinde presinaptik reseptörlerin iki ana sınıfı tanımlanmıştır: *Heteroreseptörler*, komşu nöronlardan veya hücrelerden saliverilen, nörotransmitterler, nöromodülatörler veya nöro-hormonlara yanıt veren presinaptik reseptörlerdir. *Otoreseptörler*, bir nöronun kendi nörotransmitterinin, transmitter sentezi ve saliverilmesini değiştirebildiği ve nöronun akson terminallerinde veya yakınında yerleşmiş olan reseptörlerdir (Bkz. Şekil 8-3, 8-4, 8-6).

2. *Transmitterin kavşak sonrası reseptörlerle birleşmesi ve kavşak sonrası potansiyelin oluşması.* Transmitter sinaps veya kavşak aralığına dağılır ve kavşak sonrası zarda bulunan özelleşmiş reseptörlerle birleşir; bu sıklıkla, zarın iyon geçirgenliği veya iletkenliğinde yerel bir artışa yol açar. Belli istisnalarla birlikte, üç tip geçirgenlik değişikliğinden biri oluşabilir:

- Zarın lokal depolarizasyonuna yol açan, katyonlara (özellikle Na^+ , nadiren Ca^{2+}), geçirgenlikte genel bir artış, yani bir eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP)
- Zarın stabilizasyonuna veya aslında hiperpolarizasyonuna yol açan, anyonlara genellikle de Cl^- 'a geçirgenlikte seçici bir artış, yani bir inhibitör postsinaptik potansiyeli (İPSP)
- K^+ 'a geçirgenlik artışı. K^+ gradyanı hücre dışına yöneldiğinden, hiperpolarizasyon ve zar stabilizasyonu oluşur (bir İPSP)



Şekil 8-6 Bir adrenerjik nöroefektör kavşak. Tirozin varikozite içine taşınır ve tirozin hidroksilaz (TH) tarafından dopamina dönüştürülür; aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AAADC) dopamini dopamin (DA) olarak dönüştürür. Dopamin, rezerpinle bloke edilebilen VMAT2 adlı bir taşıyıcı ile varikozitenin vezikülleri içine alınır. Sitos plazmik NA de bu taşıyıcı ile alınabilir. DA, vezikül içinde dopamin-β-hidroksilaz (DβH) tarafından NA'ye dönüştürülür. NA, nöroefektör kavşağın özelliğine bağlı olarak, NPY ve ATP gibi diğer kotransmitterlerle birlikte veziküllerde depolanır. Nörotransmitterlerin saliverilmesi, voltaja bağımlı Ca^{2+} kanalları aracılığıyla Ca^{2+} girişi sağlayan varikozitenin depolarizasyonu üzerine gerçekleşir. Artmış Ca^{2+} düzeyleri varikozite zarı ile vezikül zarının birleşmesini ve ardından Şekil 8-4'de tanımlandığı gibi transmitterlerin ekzositozunu teşvik eder. NA, NPY ve ATP aynı veya farklı veziküllerde birlikte depolanır ve birlikte saliverilir. Sinapsa geçtiğinde, NA efektörün karakteristik yanıtı oluşturmak üzere α ve β adrenerjik reseptörlerle etkileşebilir. Adrenerjik reseptörler GPCR'lerdir. α ve β Reseptörler, NA'nin kendisinin ve kotransmitterlerinin saliverilmesini azaltmak (α_2) veya kolaylaştırmak (β_2) üzere presinaptik yerleşim de gösterebilir. Sinapstan NA'nin temizlenmesinin esas mekanizması kokaine duyarlı nöronal içe-alım taşıyıcısı, NAT'dir. Sitozole taşınan NA, veziküle tekrar depolanır veya monoamin oksidaz (MAO) ile metabolize edilir. NPY, etkilerini en az beş tipi bulunan ve tümü GPCR olan reseptörlerini (Y_1 - Y_5) aktive ederek oluşturur. NPY, kendisinin ve diğer transmitterlerin saliverilmesini presinaptik Y_2 reseptörleri aracılığıyla değiştirebilir ve peptidazlarla metabolik yıkıma uğrayarak sinapstan uzaklaştırılır. ATP, etkilerini P2X veya P2Y reseptörlerini aktive ederek oluşturur (Bkz. Tablo 14-8). ATP, kavşak öncesi ATP reseptörlerini veya metabolik parçalanma ürünü olan adenosinin etkilediği kavşak öncesi P1 (adenozin) reseptörlerini etkileyerek kendi saliverilmesini değiştirebilir. ATP esas olarak, saliverilebilir nükleotidazlar (rNTPaz) ve hücreye yapışık ektonükleotidazlarla sinapstan temizlenir.

tekolaminlerin ~%80 kadarı A, ~%20 kadarı da NA'dır. Adrenal medulladan saliverilebilecek A miktarını ve yapım hızını kontrol eden başlıca etken, adrenal korteksten salgılanan glukokortikoidlerin düzeyidir. Adrenal-içi portal vasküler sistem, kortikosteroidleri doğrudan PNMT sentezini indükleyecekleri adrenomedüller kromafin hücrelerine taşır. Glukokortikoid salgılanması uyarıldığında, adrenal medullada hem TH hem de DβH aktivitesi artar.

De novo senteze ek olarak, saliverilmenin ardından NA'nin geri-alımı ve tekrar depolanmasıyla, adrenerjik liflerin terminal kısımlarındaki NA depoları yeniden doldurulur. En az iki farklı taşıyıcı-aracılı taşıma sistemi görev alır:

1. Biri hücre dışı sıvıdan sitozole akson zarını geçerek taşıma (eskiden *uptake 1* denilen NA taşıyıcısı [NAT]).
2. Diğer sitozolden depo veziküllere taşıma (vezikül monoamin taşıyıcısı [VMAT2])

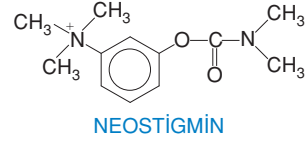
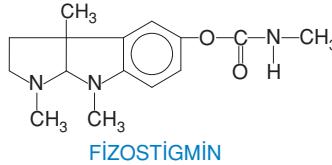
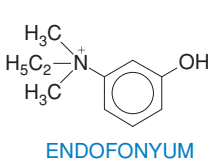
150 EFETÖR ORGANLARDA ETKİ. Anti-ChE ajanların karakteristik farmakolojik etkileri, esas olarak, kolinerjik aşırım yerlerinde ACh'in AChE tarafından hidrolizini önlemeye bağlıdır. Böylece transmitter birikir ve salıverilen ACh'e yanıtı artırır. Organofosfatların orta düzeydeki dozlarının hemen hemen tüm akut tesirleri bu etkilerine dayandırılabilir.

Motor son plaklardaki artmış ACh derişimlerinin sonuçları bu yerler için özgündür ve ileride tartışılmıştır. Ayrıca, tersiyer amin ve özellikle kuvaterner amin anti-ChE bileşiklerinin bazı kolinerjik reseptör noktalarında doğrudan etkileri de olabilir (örn., neostigminin omurilik ve sinir-kas kavşağındaki etkileri, onun anti-ChE etkinliği ve doğrudan kolinerjik uyarımın bileşimine dayanır).

KİMYA VEYAPI-ETKİNLİK İLİŞKİLERİ

NON-KOVALENT İNHİBİTÖRLER. Bu ajanlar, AChE'deki aktif noktayla geri-dönüşlü ve non-kovalent bir ilişkiyle etkileşmekle birlikte, vücuttaki davranışları ve enzime afiniteleri ile fark gösterirler.

Etkinliği periferik sinir sistemi sinapsları ile sınırlı olan bir kuvaterner ilaç olan *edrofonyum*, AChE için orta düzeyde afiniteye sahiptir (Bkz. Şekil 10-1B). Dağılım hacmi sınırlıdır ve böbrek yoluyla eliminasyonu hızlıdır, bu durum etkisinin kısa süreli olmasından sorumludur. Tersine, AChE'ye daha fazla afinite gösteren takrin ve donepezil daha hidrofobiktir ve kan-beyin engelini kolayca geçerek, MSS'de AChE'yi inhibe eder.



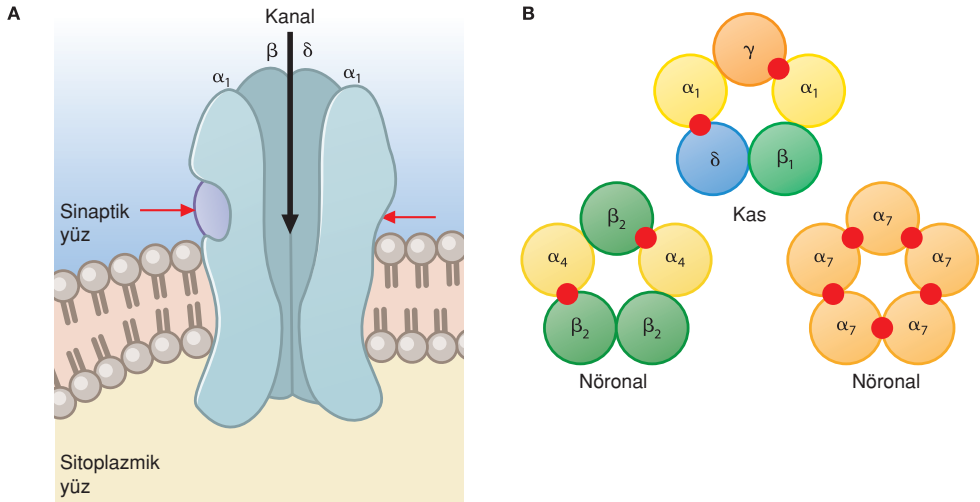
“GERİ-DÖNÜŞLÜ” KARBAMAT İNHİBİTÖRLER. Bu sınıftaki, tedavide önemi olan ilaçlar içinde fizostigmin, neostigmin ve rivastigmin vardır. AChE ile etkileşimleri Şekil 10-1C'de gösterilmiştir.

Fizostigmin molekülünün elzem parçası, yerine amin geçmiş bir fenolün metil karbamatıdır. Anti-ChE etki gücünde ve etki süresindeki bir artış, 2 kuvaterner amonyum parçasının bağlanmasından kaynaklanabilir. Bunun bir örneği, 10 metilen grubundan oluşan bir dizi aracılığıyla birbirine bağlanan 2 neostigmin molekülünden oluşan, miyotik bir ajan demekaryumdur. İkinci kuvaterner grup, etkileşime ilave kararlılık sağlar. Lipitte çözünürlüğü yüksek olan ve bu sayede kan-beyin engelini kolayca geçen ve daha uzun etki süresine sahip olan karbamoilleyci inhibitörler (örn., rivastigmin), Alzheimer hastalığı için ya onay almış veya klinik çalışmaları devam eder durumdadır (Bkz. Bölüm 22).

Bahçe insektisitleri olarak yaygın biçimde kullanılan karbamat insektisitler karbaril (SEVIN), propoksür (BAYGON) ve aldikarb (TEMİK), diğer karbamoilleyci inhibitörlerle aynı şekilde ChE'yi inhibe ederler. Zehirlenme belirtileri, organofosfatlarınkinden oldukça benzerdir.

ORGANOFOSFOR BİLEŞİKLER. Bu sınıftaki ChE inhibitörlerinin genel formülü Tablo 10-1'in üst kısmında gösterilmiştir. Bu grupta DFP, soman, malatyon ve ekotiyofat yer alır.

DFP, diizopropilfosforilasyonu takiben ortaya çıkan “eskime”ye (monoizopropilfosforil AChE'ye dönüşümle) bağlı olarak AChE ve diğer esterazlarda hemen hemen geri-dönüşsüz bir inaktivasyon oluşturur (Bkz. Şekil 10-1D). Bu maddenin yağda yüksek çözünürlüğü, düşük molekül ağırlığı ve uçuculuğu, inhalasyonla ve transdermal yoldan emilimini ve MSS'ne geçişini kolaylaştırır. “Sinir gazları” -*tabun, sarin ve soman*- bilinen en güçlü sentetik toksinler arasındadır; nanogram dozları ile laboratuvar hayvanlarında öldürücü etkiye sahiptir. Bu ajanlar savaş silahı ve teröristik saldırılarda sinsi bir şekilde kullanılmıştır. *Sulu çözeltilerdeki düşük uçuculuk ve kararlılıkları nedeniyle paratyon ve metilparatyon* insektisit olarak yaygın kullanılmıştır; ancak, akut ve kronik toksisiteyi kullanımlarını kısıtlar. Bu bileşikler in vitro AChE inhibisyonu yapmakta etkisizdirler; paraoksan karaciğer CYP enzimleri tarafından sülfür yerine fosforil oksijeninin geçirilmesiyle in vivo oluşan aktif metabolittir. Bu reaksiyon memeliler ve çoğu diğer hayvanlardakinden daha etkili bir biçimde böceklerde de olur. *Diazinon* (SPECTRACIDE ve diğerleri) ve klorprifos (DURBAN, LORSBAN) gibi, fosforotiyofat yapısına sahip diğer insektisitler yaygın olarak kullanılmaktadır. Her iki ilacın kullanımı da yenidoğan hayvanlardaki kronik toksisiteye dair kanıtlar nedeniyle sınırlandırılmıştır. 2005 yılından itibaren yasaklanmıştır.



Şekil 11-2 Nikotinik asetilkolin reseptörünün alt-birim düzenlenmesi ve moleküler yapısı. **A.** Reseptörün γ alt-birimi çıkarılmış dikey şeması. Geri kalan 2 α , 1 β ve 1 δ alt-biriminin, ağız hücre dışına açılan ve daralmış kısmı çift katmanlı zarın derininde bulunan bir iç kanalı çevreledikleri gösterilmektedir. Doğrusal dizilimdeki TM2 bölgesinden (Şekil 11-1) kaynaklanan α -sarmalların hafif eğik yapıdaki uzanımları kanalın çevresini oluşturur. Kırmızı oklar ile gösterilen ACh-bağlama noktaları $\alpha\gamma$ ve $\alpha\delta$ (gösterilmiyor) arayüzlerinde bulunur. **B.** Alt-birim birleşimine örneklerle, nikotinik reseptör alt-birim düzenlenmesi. Agonist bağlama noktaları (kırmızı yuvarlaklar) α alt-birimini içeren arayüzlerde bulunur. Ligand özgüllükleri, göreceli $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ geçirgenlikleri ve alt-birim düzenlenmesi ile belirlenen fizyolojik işlevleri farklı olan toplam 17 işlevsel reseptör izoformu in vivo olarak gözlemlenmiştir. Burada, sinir-kas kavşağında bulunan tek izoform gösterilmiştir. Otonomik gangliyonlarda ve MSS'de, α ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) ve β ($\beta 2$ - $\beta 4$) alt-birimlerinin homo- ve hetero-pentamerlerinden oluşan 16 adet nöronal reseptör izoformu bulunur.

NÖROMÜSKÜLER BLOKE EDİCİ AJANLAR

Güncel nöromüsküler bloke edici ajanlar genellikle *depolarizan* ve *yarışmalı (kompetitif)/non-depolarizan* olmak üzere 2 sınıfa ayrılırlar. Halen, depolarizan ajanlardan yalnızca süksinilkolin (ANEKTINE, QUELICIN) genel klinik kullanımdayken; çok sayıda non-depolarizan veya yarışmalı ajan mevcuttur (Bkz. Tablo 11- 2).

Etkisi, 1850'lerde Claude Bernard tarafından tanımlanan prototipik Güney Amerika ok zehiri ve nöromüsküler bloke edici ajan olan kürarın kimyası, kaynakları, tarihçesi için ana kitabın 12. baskısına bakınız. Bu baskı, Şekil 11-3'teki depolarizan ve yarışmalı nöromüsküler blokörlerin farklı sınıflarının kimyasal yapılarını da göstermektedir.

Farmakolojik Etkileri

İSKELET KASI. *Yarışmalı antagonistler* motor son-plaktaki nikotinik ACh reseptörüne bağlanırlar ve bu yüzden ACh'nin bağlanmasını yarışmalı olarak önlerler. Süksinilkolin gibi *depolarizan ajanlar* ACh ile benzer şekilde kanalları açarak membranı depolarize ederler. Fakat, esasen AChE'ye olan dayanıklılıkları sayesinde, sinir-kas kavşağında daha uzun süre kalırlar. Bu yüzden, depolarizasyon daha uzun sürelidir ve kısa bir yineleyici eksitasyonlar dönemine yol açarak, geçici ve tekrarlayıcı kas uyarılmaları (fasikülasyonlar) oluşturulabilir. Bunu nöromüsküler aşırının bloklanması ve flask (gevşek) felç (*faz I blok* olarak adlandırılır) izler.

Blok, kavşak çevresindeki Na^{+} kanallarının, başlangıçtaki açılmadan sonra kapanması ve son-plak repolarize olana kadar tekrar açılmaması nedeniyle oluşur. Bu noktada, sinir hücresinden salıverilen ACh, zaten depolarize durumda bulunan son-plaktaki ACh reseptörlerine bağlanır.

Kavşak çevresindeki bu kapalı kanallar, depolarizasyon sinyalinin ilerideki kanalları etkilemesini önleyerek, kasın geri kalan kısmını motor son-plaktaki aktiviteden etkili biçimde korur. Tablo 11-4'te depolarizasyonun ve yarışmalı blokajın özellikleri karşılaştırılmıştır.

Klinik koşullarda, süksinilkolinin artan derişimleriyle ve zamanla, blok yavaşça depolarizan faz I bloktan, non-depolarizan *faz II bloğa dönüşebilir*. Faz II blok sırasında periferik uyarıya verilen yanıt, yarışmalı ajanlarınkine benzerken, antikolinesteraz (anti-ChE) ajanların (örn., neostigmin) uygulanması ile faz II bloğun geri dönüşünü

sıdır. Transmitter tükenmesinden sonra, nörotransmitter kaybının yol açtığı, reseptörlerin sayıca artırılması (*up-regülasyon*) veya sinyalleme yolağının güçlendirilmesi gibi telafi edici değişiklikler nedeniyle doğrudan-etkili sempatomimetik ilaçların etkisi aslında artabilir. Buna karşın, eğer önceden rezepin ya da guanetidin uygulanmışsa, dolaylı-etkili sempatomimetiklerin (örn., amfetamin, tiramin) etkisi kaybolur. Karma-etkili sempatomimetiklerin başlıca özelliği ise rezepin ya da guanetidin tedavisinin ardından etkilerinin azalması ancak tamamen ortadan kalkmamasıdır.

NA'nın α ve β_1 reseptörler üzerindeki etkisi β_2 reseptörler üzerine olandan daha belirgin olduğu için, NA salıverdiren katekolamin-olmayan pek çok madde α reseptör-aracılı ve kardiyak etkiler gösterir. Ancak, adrenerek reseptörler üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etki gösteren, katekolamin-olmayan belirli maddeler önemli β_2 aktivitesi sergiler ve klinikte de bu nedenle kullanılırlar. Dolayısıyla, bazı etkileri NA salıverilmesine bağlı olsa da, efedrin bronşiyal düz kaslarda bulunan β_2 reseptörler üzerindeki etkisi nedeniyle bronkospazmı düzeltirken, NA ile böyle bir etki görülmez. Ayrıca, katekolamin-olmayan bazı maddeler (örn., fenilefrin) asıl olarak ve doğrudan hedef hücreler üzerinde etki gösterir. Bu nedenle, katekolamin-olmayan maddelerin etkilerini, yalnız NA salıverilmesini tetikleme yetenekleri üzerinden tam olarak öngörmek olanaksızdır.

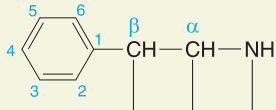
SEMPATOMİMETİK AMİNLERİN KİMYASI VE YAPI-ETKİNLİK İLİŞKİSİ. Bir benzen halkası ve bir etilamin yan zinciri taşıyan β -feniletilamin (Tablo 10-1), sempatomimetik aminler için bir ana bileşik olarak değerlendirilebilir. Bu yapı, aromatik halka, α - ve β -karbon atomları ve terminal amino grubu üzerinde değişik grupların eklenmesine (yerine geçmesine) izin vererek sempatomimetik etkinliğe sahip çeşitli bileşiklerin oluşmasına olanak sağlar. NA, A, DA, *isoproterenol* ve diğer birkaç bileşik, benzen halkasının 3 ve 4 pozisyonlarında, yerine geçen hidroksil gruplarına sahiptir. O-dihidroksibenzen'in *katekol* olarak da bilindiğinden, aromatik halkasında bu hidroksil grubunu bulunan sempatomimetik aminler, *katekolaminler* olarak adlandırılırlar.

Doğrudan-etkili birçok sempatomimetik ilaç hem α hem de β reseptörler üzerinde etkilidir. Fakat etkinlik oranları bakımından ilaçlar, baskın olarak α aktivitesi (fenilefrin) gösterenlerden baskın olarak β aktivitesi (*isoproterenol*) gösterenlere kadar süreklilik arz eden bir dağılım yelpazesinde yer alırlar (Bkz. Tablo 12-1).

Katekolaminlerin etki süreleri oldukça kısadır ve ağız yolundan uygulandıklarında etkisizdirler çünkü daha sistemik dolaşıma ulaşmadan, karaciğerde ve barsak mukozasında hızla inaktive edilirler (Bkz. Bölüm 8). Hidroksil gruplarından birinin ya da her ikisinin de olmadığı bileşikler COMT enziminden etkilenmez ve böylece oral etkinlikleri ve etki süreleri artar.

Tablo 12-1

Bazı Sempatomimetik İlaçların Kimyasal Yapıları ve Başlıca Etkileri

					TEMEL KLİNİK KULLANIMLARI								
					α RESEPTÖR				β RESEPTÖR			MSS	
					A	N	P	V	B	C	U		
Feniletilamin		H	H	H									
Adrenalin	3-OH, 4-OH	OH	H	CH ₃	A		P	V	B	C			
Noradrenalin	3-OH, 4-OH	OH	H	H			P						
Dopamin	3-OH, 4-OH	H	H	H			P						
Dobutamin	3-OH, 4-OH	H	H	I						C			
İsoproterenol	3-OH, 4-OH	OH	H	CH(CH ₃) ₂					B	C			
Terbutalin	3-OH, 5-OH	OH	H	C(CH ₃) ₃					B		U		
Fenilefrin	3-OH	OH	H	CH ₃		N	P						
Metoksamin	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃	OH	CH ₃	H			P						
Albuterol	3-CH ₂ OH, 4-OH	OH	H	C(CH ₃) ₃					B		U		
Amfetamin		H	CH ₃	H								+	
Metamfetamin		H	CH ₃	CH ₃								+	
Efedrin		OH	CH ₃	CH ₃		N	P		B	C			
		α Etkinlik A = Alerjik reaksiyonlar (etki içerir) N = Nazal dekonjesyon P = Presör (β etki içerebilir) V = Diğer lokal vazokonstriksiyon							β Etkinlik B = Bronkodilatör C = Kardiyak U = Uterus				
MSS = Merkezi sinir sistemi etkinliği													

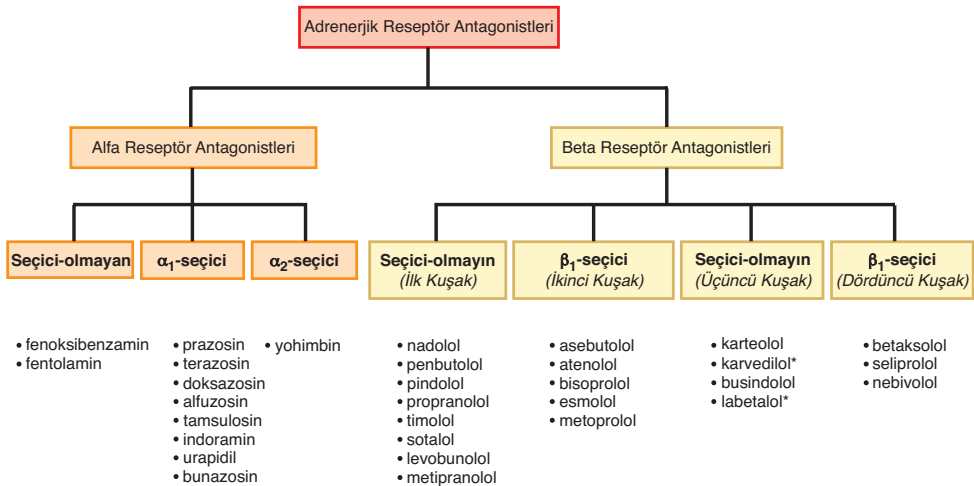
NARKOLEPSİ VE İLGİLİ SENDROMLAR. Narkolepsi aşırı uyuma ile karakterizedir. Bazı hastalar trisiklik antidepresanlar ya da MAO inhibitörleri ile tedaviye yanıt verir. Buna alternatif olarak amfetamin, deksroamfetamin ya da metamfetamin gibi MSS uyarıcıları da yararlı olabilir. Amfetaminlerle tedavinin tolerans ve davranış değişiklikleri gelişme olasılığı, kötüye kullanılma riski gibi sakıncaları vardır. Bir MSS uyarıcısı olan modafinil (PROVIGIL) narkolepsi tedavisinde yararlı olabilir. ABD'de kontrole tabii liste IV ilaçlarındandır. Narkolepsi tedavisindeki etki mekanizması açık değildir. Modafinilin (R- ve S-enantiyomerlerinin bir karışımıdır) R-enantiyomeri olan armodafinil (NUVIGIL) de narkolepside endikedir.

ZAYIFLAMA. Amfetamin kilo kaybını, enerji harcanmasını artırmaktan çok, iştahı baskılamak suretiyle artırır. İştah kesici diğer ilaçlar arasında; metamfetamin, deksroamfetamin, fentermin, benzfetamin, fendimetrazin, fenmetrazin, dietilpropion, mazindol, fenilpropanolamin ve sibutramin (karma etkili bir adrenerjik/serotonerjik ilaç) sayılabilir. ABD'de fenmetrazin, mazindol ve fenilpropanolaminin kullanımı sonlandırılmıştır. Mevcut kanıtlar, egzersiz ve beslenme değişikliklerine zorlayan daha kapsamlı bir program olmaksızın, bu ilaçların tek başına kullanılmasını desteklemez.

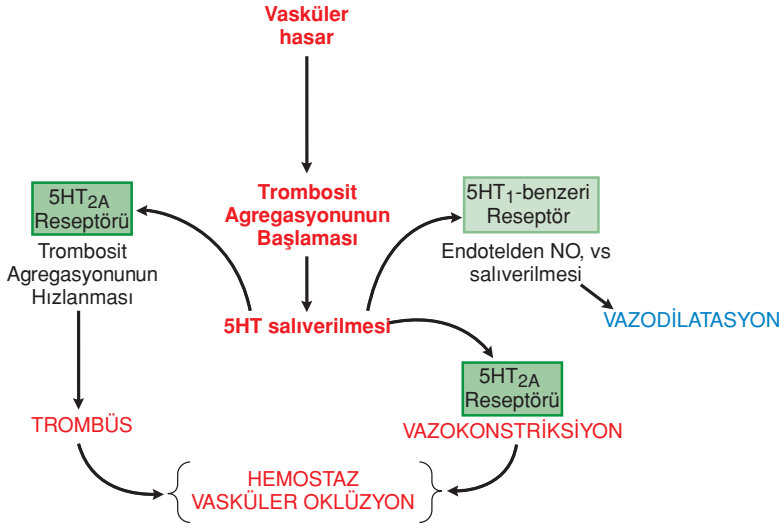
DİKKAT EKSİKLİĞİ/HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU. Kendini genellikle çocuklukta belli eden bu bozukluk, aşırı motor aktivite, dikkatini sürdürmede güçlük ve düşüncesiz ani tepkiler ile karakterizedir. DE/HB tedavisinde çeşitli uyarıcı ilaçlar kullanılmıştır, bunlar özellikle orta-ağır düzeyli bozukluklarda endikedir. *Metilfenidat* ise DE/HB görülen çocuklarda etkilidir ve en yaygın kullanılan ilaçtır. Tedaviye sabah ve öğle 5 mg metilfenidat dozuyla başlanabilir, çocuğun verdiği yanıt ebeveynler, öğretmenler ve klinisyen tarafından değerlendirilerek, doz haftalar içinde giderek artırılabilir. Günlük toplam doz genelde 60 mg'ı aşmamalıdır; etki süresinin kısa olmasından dolayı, çocukların çoğu günde 2-3 doz metilfenidat gereksinim gösterir. *Dekstroamfetamin* ve *metilfenidat* (RITALIN SR, CONCERTA, METADATE), *metilfenidat hidroklorür* (QUILLIVANT XR), *deksetilfenidat* (FOCALIN XR) ve amfetamin (ADDERAL XR) gibi uzamış-salveren müstahzarlar çocuklarda ve yetişkinlerde günde bir kez kullanılabilir. *Lis-deksamfetamin* (VYVANSE) günde bir kez uygulanabilir ve metilfenidatın transdermal bir müstahzarı (DAYTRANA) gün-ici kullanım için piyasaya sürülmüştür. Bu ilaçların olası yan etkileri arasında uykusuzluk, karın ağrısı, iştahsızlık ve çocuklarda büyümenin baskılanmasının eşlik edebileceği zayıflama bulunur. Bir α_{2A} reseptör agonisti olan *guanfasin*'in (INTUNIV) uzamış-salveren bir müstahzarı 6-17 yaş arasındaki çocuklarda DE/HB tedavisinde kullanım için onaylanmıştır.

Adrenerjik Reseptör Antagonisteleri

Adrenerjik reseptör *antagonistleri*, NA, A ve diğer sempatomimetik ilaçların α ve β reseptörleri ile etkileşimlerini inhibe eder (Şekil 12-3). Daha fazla bilgi Bölüm 8'de sunulmuştur. DA reseptörlerini bloke eden ajanlar Bölüm 13'te vurgulanmıştır.



Şekil 12-3 Adrenerjik reseptör antagonistlerinin sınıflandırılması. Bir asterisk (*) ile işaretlenmiş ilaçlar α_1 reseptörlerini de bloke eder. Bir asterisk (**) ile işaretlenmiş ilaçlar α_1 reseptörlerini de bloke eder.



Şekil 13-3 Trombositteki 5-HT'nin lokal etkileri. Agregasyon sonucu trombositlerdeki depolanmış 5-HT saliverilir. Saliverilen 5-HT'nin lokal etkileri; trombositler üzerindeki 5-HT_{2A} reseptörleri ile etkileşmek suretiyle feedback olarak trombositlerde şekil değişikliği ve agregasyonun hızlanması, vasküler endotel üzerindeki 5-HT₁ benzeri reseptörler aracılığıyla NO oluşumunun stimülasyonu ve 5-HT_{2A} reseptörleri aracılığıyla vasküler düz kasın kontraksiyonudur. Bu etkiler, trombüs oluşmasını ve hemostazı geliştirmek üzere burada gösterilmeyen birçok diğer mediyatörler ile birlikte oluşturulur. Trombüs oluşumuna ve kanın pıhtılaşmasına katkıda bulunan faktörleri ve trombosit adezyonu ve agregasyonu ile ayrıntılar için Bölüm 30'a bakınız.

lirgin biçimde artar. Eğer hasar gören kan damarında zedelenme damar düz kasına kadar ulaşmışsa, o takdirde 5-HT doğrudan vazokonstriktör bir etki gösterir, böylece hemostaza katkıda bulunur, bu da lokal olarak saliverilen otakoidler (tromboksan A₂, kininler ve vazoaftif peptidler) tarafından artırılır. Karşıt olarak, 5-HT NO üretimini uyarmak üzere endotel hücreleri ile etkileşebilir ve kendi vazokonstriktör etkisinin yanında, lokal olarak saliverilen diğer maddelerin neden olduğu vazokonstriksiyonu da antagonize eder.

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM. Kan damarlarının 5-HT'ye klasik yanıtı, özellikle splanknik, renal, pulmoner ve serebral damarlarda kasılmadır. 5-HT ayrıca, çeşitli 5-HT reseptör alt-tiplerinin aktivasyonu, otonomik sinir aktivitesinin uyarılması veya inhibisyonu veya 5-HT'ye refleks yanıtların baskınlığı sonucunda kalpte de çeşitli yanıtlar oluşturur.

5-HT kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkiler gösterir, bu etkiler baroreseptörlerden ve kemoreseptörlerden gelen aferent sinirlerin eş-zamanlı uyarılması ile hafifletilebilir. Vagus sinir uçlarındaki 5-HT₃ reseptörlerinin aktivasyonu Bezold-Jarisch refleksine neden olarak belirgin bradikardi ve hipotansiyon oluşturur. Serotonin endotelde NO ve prostaglandin sentezini artırması ve sempatik sinirlerden NA saliverilmesini bloke etmesi sonucunda arterlerin 5-HT'ye lokal yanıtı inhibisyon olabilir. Tersine, 5-HT'nin NA, ANG II ve histamin'in lokal konstriktör etkilerini artırması 5-HT'ye verilen hemostatik yanıtı güçlendirir.

Gİ KANAL. Gastrik mukozadaki enterokromafin hücreler vücuttaki 5-HT'nin sentezlendiği ve en çok depolandığı yerdir ve dolaşımdaki 5-HT'nin kaynağıdır. Mide ve bağırsak düz kasının motilitesi 5-HT reseptörlerinin en az 6 alt-tipi tarafından ya artırılabilir veya inhibe edilebilir (Tablo 13-2).

Enterik 5-HT'nin bazal olarak saliverilmesi, gıda alımı ve eferent vagal uyarım gibi etkenlerin neden olduğu mekanik gerilme tarafından artırılır. Saliverilen 5-HT portal vene girer ve sonra karaciğerde MAO-A tarafından metabolize edilir. Hepatik oksidasyondan kurtulan 5-HT trombositler tarafından alınabilir veya akciğer kapillerlerinin endoteli tarafından hızlı bir şekilde uzaklaştırılır ve inaktive edilir. Enterokromafin hücrelerden saliverilen 5-HT aynı zamanda lokal etki ile Gİ işlevini düzenler. Vagal ve diğer aferent sinirler üzerinde ve enterokromafin hücreler üzerinde yoğun olarak bulunan 5-HT₃ reseptörleri kusmada temel bir rol oynarlar (Bkz. Bölüm 46). Enterik 5-HT, asetilkoline, sempatik sinir uyarımına, lümen içi basınç artışına ve pH düşmesine yanıt olarak saliverildiğinde peristaltik kasılmayı başlatır.

MSS. Klonlanan 5-HT reseptörlerinin tümü beyinde eksprese edilir; 5-HT, uyku, farkındalık, biliş, motor aktivite, sıcaklık düzenlenmesi, nosisepsiyon, mizaç, iştah, cinsel davranış ve hormon salgı-

Tablo 13-2

Gastrointestinal Sistemde 5-HT'nin Bazı Etkileri

BÖLGE	YANIT	RESEPTÖR
Enterokromafin hücreler	5-HT saliverilmesi	5-HT ₃
	5-HT saliverilmesinin inhibisyonu	5-HT ₄
Enterik gangliyon hücreleri (presinaptik)	ACh saliverilmesi	5-HT ₄
	ACh saliverilmesinin inhibisyonu	5-HT _{1P} , 5-HT _{1A}
Enterik gangliyon hücreleri (postsinaptik)	Hızlı depolarizasyon	5-HT ₃
	Yavaş depolarizasyon	5-HT _{1P}
Barsak düz kası	Kontraksiyon	5-HT _{2A}
Mide fundusu düz kası	Kontraksiyon	5-HT _{2B}
Ösofagus düz kası	Kontraksiyon	5-HT ₄
ACh, asetilkolin.		

lanması gibi birçok beyin işlevini etkiler. Özgül 5-HT reseptörlerinin bu işlevlerdeki rolleri reseptörü silinmiş (*knockout*) farelerde tanımlanmıştır (Tablo 13-3).

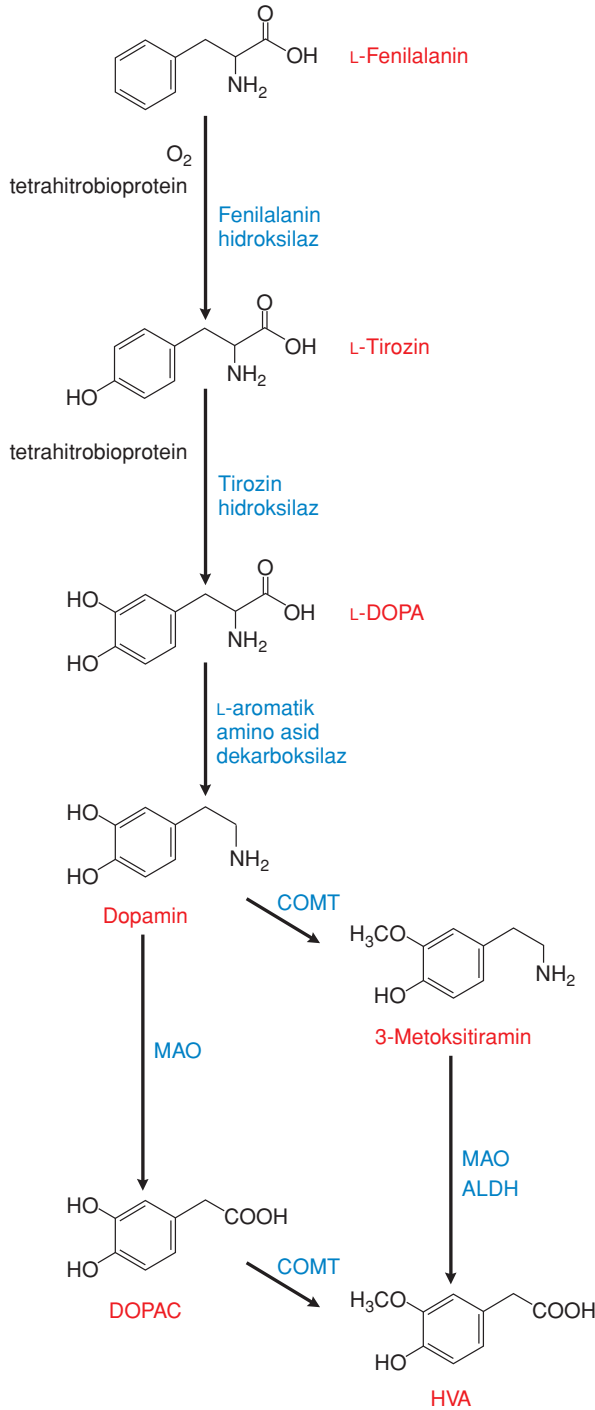
5-HT nöronlarının asıl hücre gövdeleri beyin sapının raphe çekirdeklerinde yerleşiktir ve bütün beynine ve omuriliğe uzantılar verir (Bkz. Bölüm 14). Farklı sinapslarda saliverilmesine ilaveten, farklı sinaptik kontaklar oluşturmaya aksonal varikozite yerlerinde de 5-HT saliverilmesi oluyor gibi görünmektedir. Sinaps dışı varikozitelerden saliverilen 5-HT'nin uzaktaki hedeflere difüze olduğu düşünülür, farklı sinaptik hedefler üzerine etki etmekten ziyade, bir nörotransmitter olduğu kadar nöromodülatör olarak etkisi olduğu görüşü vardır (Bkz. Bölüm 14). Serotonerjik sinir uçları L-triptofandan 5-HT sentezi için gerekli olan proteinleri içerir. Yeni sentezlenen 5-HT, MAO'nun etkisinden korunduğu sinaptik veziküller içinde hızlı bir şekilde biriktirilir (VMAT2 aracılığıyla). Sinir-uyarı akışı ile saliverilen 5-HT, 5-HT taşıyıcısı SERT (SLC6A4; Bkz. Bölüm 5) aracılığı ile presinaptik uç içinde tekrar biriktirilir. Presinaptik geri-alım, sinir-uyarı akışı ile saliverilen 5-HT'in etkisini sonlandıran çok etkili bir mekanizmadır. Postsinaptik öğelerde ve civardaki hücrelerde yerleşik olan MAO, nöronal içe-alımdan ve depolanmadan kurtulan 5-HT'yi hızla etkisizleştirir.

ELEKTROFİZYOLOJİ. 5-HT saliverilmesinin fizyolojik sonuçları beyin bölgesine ve ilgili nöronal bileşene olduğu kadar, eksprese edilen 5-HT reseptör alt-tip(ler)ine bağlı olarak da değişkenlik gösterir (Tablo 13-4).

Tablo 13-3

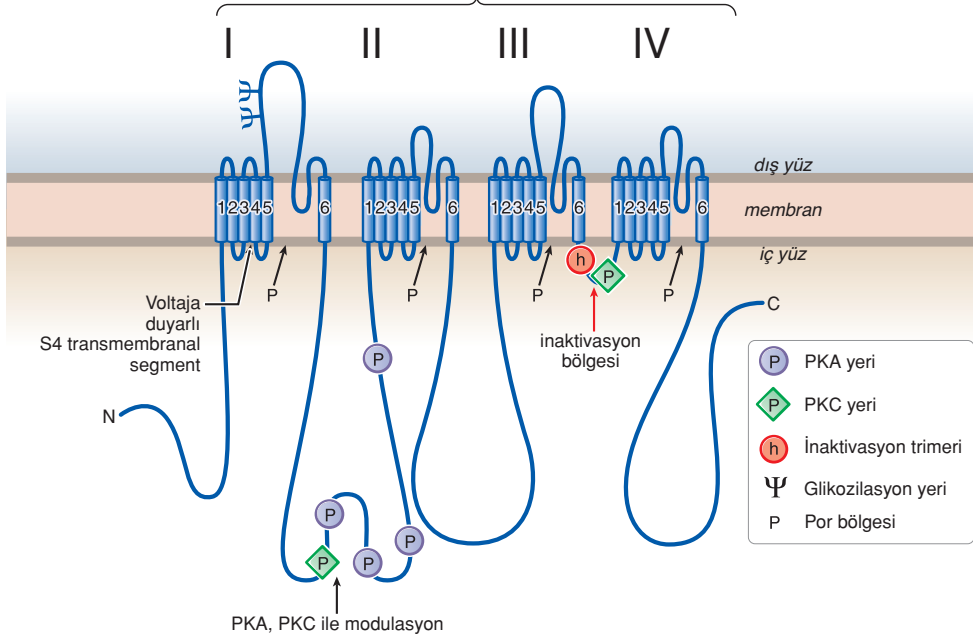
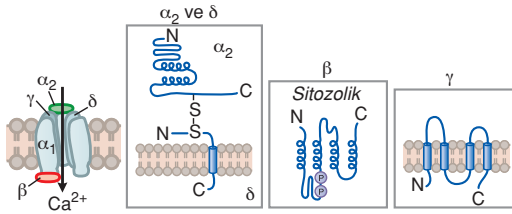
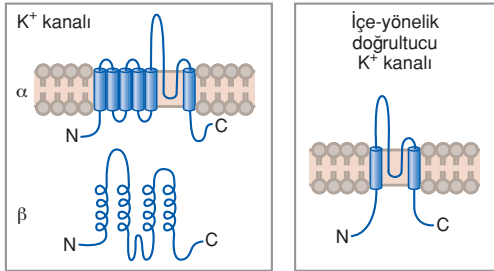
Knockout Fare Fenotipleri ile Tanımlanan 5-HT Reseptörlerinin Fizyolojik Roller

	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT _{5A}	5-HT ₆	5-HT ₇
Anksiyete	↑		↓							
Agresyon		↑								
Kalp defektleri				Ölümcül						
Gıda alımı					↑					
Nöbete duyarlılık					↑		↑			
Nosisepsiyon						↓				
Araştırmacı aktivite								↑		
Etanol duyarlılığı									↓	
Termo-regülasyon										↓
Oklar etkilerdeki değişme yönünü gösterir.										
Referanslar için, ana metindeki Tablo 13-2'ye bakınız.										

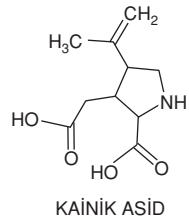
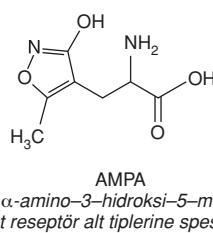
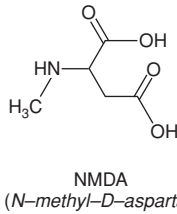
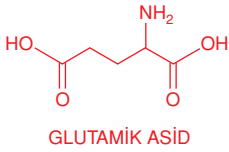
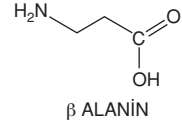
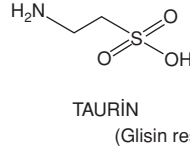
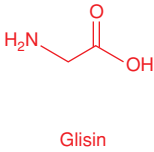
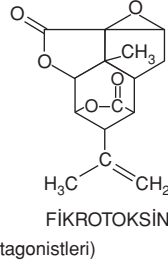
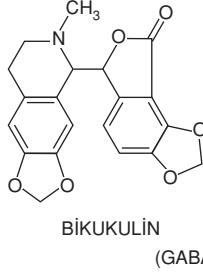
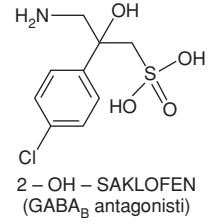
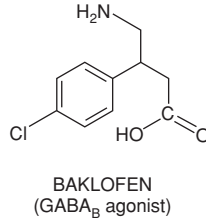
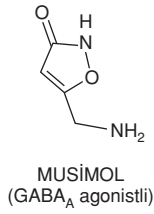
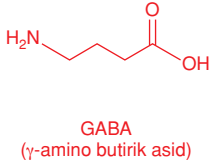


Şekil 13-4 Dopamin'in sentezi ve inaktivasyonu. Enzimler mavi, kofaktörler siyah renk harflerle gösterilmiştir. Kısaltmalar için Şekil 13-5'deki alt yazıya bakınız.

A iyon kanalları

Kalsiyum ve Na⁺ kanallarının α₁ alt birimiB Ca²⁺ kanallarının çoklu alt birim yapısıK⁺ kanallarının yapısal farklılıkları

Şekil 14-1 Voltaj-bağımlı Na⁺, Ca²⁺ ve K⁺ kanallarının yapısal benzerlikleri. **A.** Hem Ca²⁺ hem de Na⁺ kanallarındaki α₁ alt-birimi, her birinin 6 transmembranal hidrofobik alanı olan 4 alt-birim içerir. Her alandaki 5. ile 6. segmentleri bağlayan hidrofobik bölgeler kanalın por kısmını oluşturur. Her alandaki 4. segment voltaj sensörünü içerir. (Catterall W. Neuron, 2000;26:13–25. © Elsevier'den izin alınarak uyarlanmıştır.) **B.** Ca²⁺ kanalı çeşitli küçük destek proteinleri (α₂, β, γ, and δ)'ne de gereksinim duyar; α₂ ve δ alt-birimleri bir disülfür bağıyla birbirine bağlıdır. Düzenleyici alt-birimler Na⁺ kanalları için de söz konusudur. **C.** Voltaja duyarlı K⁺ kanalları (KV) ve hızlı aktivasyon gösteren K⁺ kanalları (KA), Na⁺ ve Ca²⁺ kanallarının yapısındaki 1 tekrar biriminde tüm yapıda benzerlik gösteren, benzer bir varsayımsal altı-köprü (hexaspanning) yapı içerir; içe yönelik doğrultucu K⁺ kanal proteini (K_{ir}) ise yalnızca 5. ve 6. ilmler (loop) genel konfigürasyonunu korur. Düzenleyici β alt-birimleri (sitozolik), K_{ir} kanal işlevlerini değiştirebilir. Voltaj-bağımlı kanallar akson boyunca ve dendritler içinde iyon geçirgenliğindeki hızlı değişikliklerin ve uyanılma-salgılama kenetinde presinaptik bölgeden nörotransmitter salıverilmesinin gereksinimlerini sağlar. Transmembranal Na⁺ gradyanı (hücre dışında ~140 mM iken, hücre içinde ~14 mM) Na⁺'a geçirgenlik artışlarının depolarizasyona neden olması anlamına gelir. Bunun tersine, K⁺ gradyanı (hücre dışında ~4 mM iken, hücre içinde ~120 mM), K⁺'a geçirgenlik artışının hiperpolarizasyona yol açacağı şekilde düzenlenmiştir. Hücre içi Ca²⁺ derişimindeki değişiklikler (hücre dışı serbest Ca²⁺: 1.25 mM; hücre içi Ca²⁺: dinlenimde ~100 nM, Ca²⁺ girişi uyarıldığında ~1 μM düzeylere yükselir) hücrede bir çok süreci etkiler ve nörotransmitter salıverilmesinde kritik önem taşır.



(Glutamat reseptör alt tiplerine spesifik agonistler)

Şekil 14-4 Amino asit transmitterler ve benzerleri.

GABA_A reseptörü yaygın bir biçimde, özellikle benzodiazepinler, barbituratlar, etanol, anestezik steroidler ve uçucu anestetikler gibi birçok nöroaktif maddenin etki yeri olarak karakterize edilmiştir (Şekil 14-5). GABA_A reseptörü olasılıkla pentamerik veya tetramerik yapıdadır, ortada merkezi bir por etrafında kümelenen alt-birimler bulunur. GABA_A reseptörünün başlıca biçimi, olasılıkla 2 α , 2 β , 1 γ sitokiyometrisi gösteren α , β ve γ olmak üzere en az 3 alt-birim içerir. Doğal bir GABA_A reseptöründen beklenen profile, benzodiazepinlerle etkileşmek için bu 3 alt-birim de gerekir.

Tablo 14-3

SSS'de Muskoarınik Reseptörlerin Alt Tipleri

RESEPTÖR	AGONİSTLER	ANTAGONİSTLER	G-PROTEİN AİLESİ	BULUNDUĞU ALANLAR
D ₁	SKF82958 SKF81297	SCH23390 SKF83566; haloperidol	G _s	neostriatum; serebral korteks; olfaktor tuberkül; nukleus accumbens
D ₂	Bromokriptin apomorfin	Rakloprid, sulpirid, haloperidol	G _i	neostriatum; olfaktor tuberkül; nucleus accumbens
D ₃	Kuinpirol 7-OH-DPAT	Rakloprid	G _i	nucleus accumbens; Calleja adacıkları
D ₄		Clozapine, L-745,870, sonepiprazole	G _i	ortabeyin; amigdala; hipokampus; hipotalamus
D ₅	SKF38393	SCH23390	G _s	

7-OH-DPAT, 7-hidroksi-N,N-di-n-propil-2-aminotetralin

bulunur. Haritalama çalışmaları *locus ceruleus*teki noradrenerjik nöronların kortikal, subkortikal ve spinomedüller alanlarda çok sayıda özgül hedef hücreyi inerve ettiğini göstermektedir.

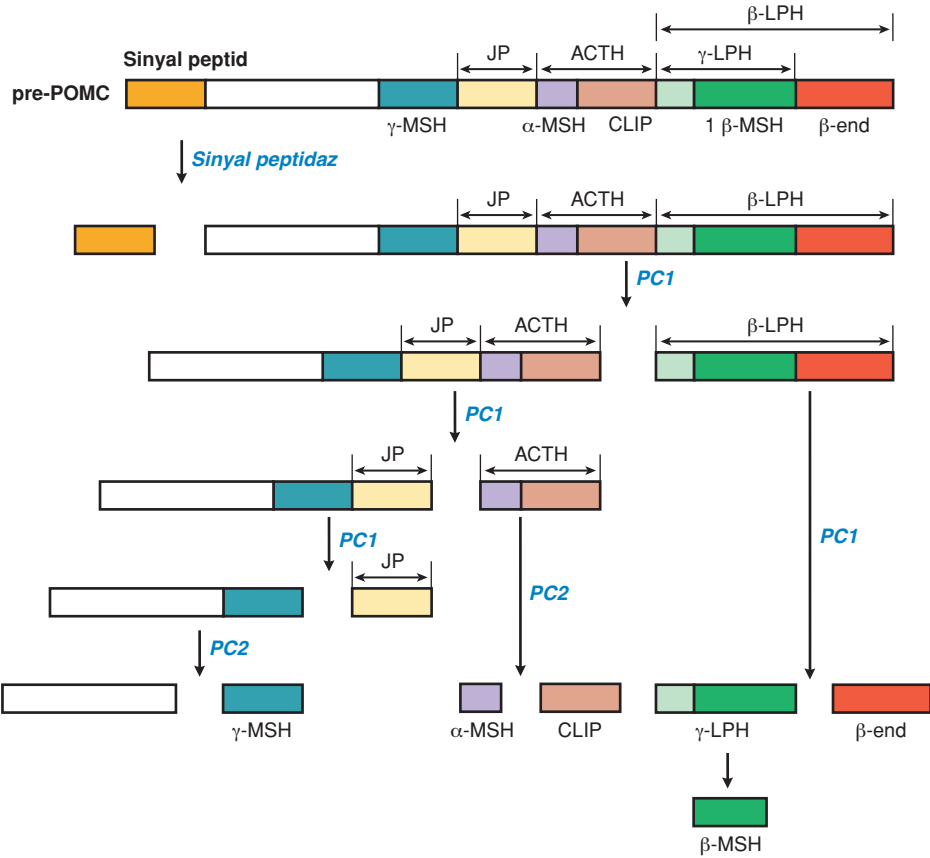
ADRENALİN. Adrenalin-içeren nöronlar medüller retiküler formasyonda bulunur. Fizyolojik özellikleri henüz tanımlanmamıştır.

5-HİDROKSİTRİPTAMİN (SEROTONİN; 5HT). 5 tür 5HT reseptörü bulunur, bunların 14 farklı alt-tipi vardır (Tablo 14-5). Bu alt-tipler karakteristik ligand bağlama profili gösterir, farklı hücre içi sinyalleme sistemlerine

Tablo 14-4

SSS'de Adrenerjik Reseptörler

RESEPTÖR	AGONİST	ANTAGONİST	G-PROTEİN AİLESİ	BEYİNDE BULUNDUĞU ALANLAR
α_{1A}	A61603 fenilefrin oksimetazolin	nigulpidin parazosin 5-metilurapidil	G _q	korteks, hipokampus
α_{1B}	fenilefrin oksimetazolin	spiperon prazosin, (+)-siklozosin	G _q	korteks beyin sapı
α_{1D}	fenilefrin oksimetazolin	A-119637 tamsulosin	G _q	korteks
α_{2A}	oksimetazolin klonidin	yohimbin, rauvolsin, bromokriptin	G _i	locus ceruleus ve hipokampus
α_{2B}	klonidin deksmedetomidin	yohimbin, rauvolsin, lisurid	G _i	diensefalon
α_{2C}	klonidin	alprenolol betaksolol, metoprolol	G _i	yaygın dağılım
β_1	CGP 12177 prenalterol	alprenolol betaksolol, metoprolol	G _s	korteks ve hipokampus
β_2	fenoterol salmeterol	propranolol ICI118551	G _s	serebellum hipokampus, korteks
β_3	karazolol	karvedilol, tertalolol	? G _s	bilinmiyor



Şekil 14-9 Proopiomelanokortinin (POMC) proteolitik işlenmesi. Sinyal peptidin prePOMC'den ayrılmasından sonra kalan propeptid, prohormon konvertaz 1 ve 2 (PC₁ ve PC₂) enzimleriyle endoproteolize uğrayarak dıbazık kalıntılara dönüşür. PC₁, biyoaktif peptidler olan adrenokortikotropik hormon (ACTH), β-endorfin (β-end) ve γ-lipotrofik hormon (γ-LPH)'u serbestleştirir. PC₂, ACTH'yı kortikotropin-benzeri ara lob peptidi (CLIP) ve α-melanosit uyarıcı hormon (α-MSH) oluşacak biçimde ayırır ve propeptidin N-ucu bölümünden γ-MSH salıverilmesini sağlar. Birleştirici peptid (JP) ACTH ve γ-MSH arasında kalan bölgedir. β-MSH, γ-LPH'in ayrılmasıyla oluşur. Sonuçta ortaya çıkan peptidlerin bazıları tümüyle etkinleşmeden önce amidlenir veya asetillenir.

MSS'DE İLAÇ ETKİLERİ

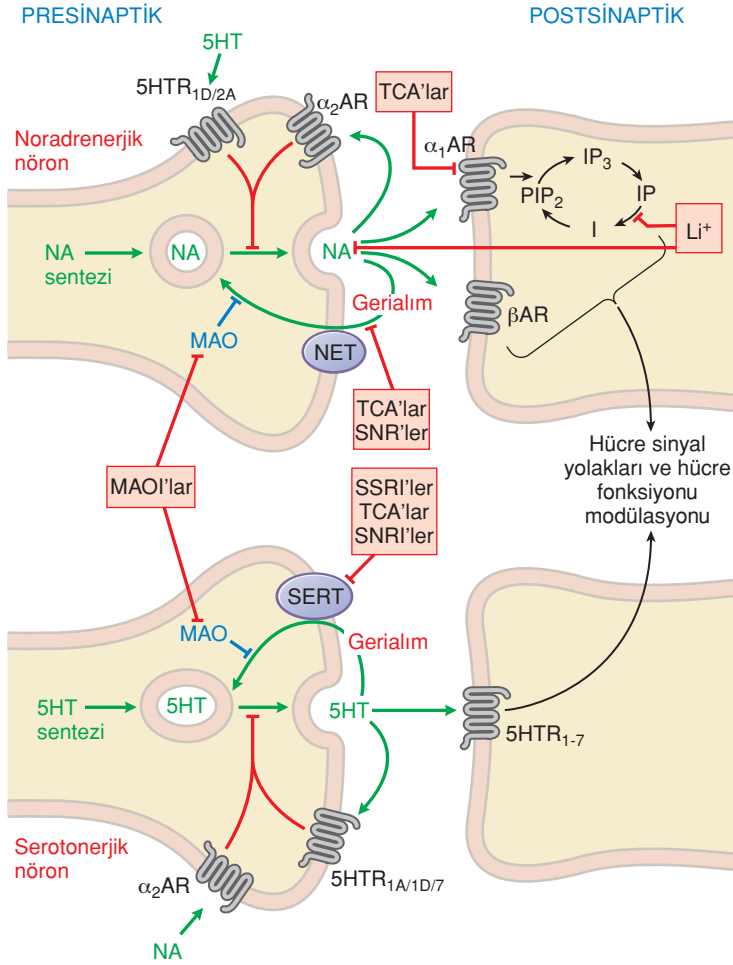
MSS'DE İLAÇ ETKİLERİNİN ÖZGÜLLÜĞÜ VE NONSPESİFİTESİ. MSS'de bir ilacın etkisi, o ilaç için reseptörler içeren hedef hücrelere özgü tanımlanabilir bir moleküler mekanizmayı etkilemesi durumunda özgül olarak nitelenir. Düşük derişimlerde denendiğinde oldukça özgül olan bir ilaç bile daha yüksek dozlarda özgül-olmayan etkiler gösterebilir. Genelde, bir ilacın hedef dokusundaki gücü ne kadar fazla ise hedef doku-dışı etkiler gösterme olasılığı o kadar azdır. Bunun tersine, etki spektrumu geniş olan ilaçlar bile MSS'nin tüm düzeylerinde aynı etkiyi yapmayabilir. Örneğin, solunum ve kalp-damar sistemlerini kontrol eden santral nöronlar özellikle sedatif, hipnotik ve genel anestezi ilaçlarının etkisine duyarlı olsaydı, bu ilaçların kullanım alanı çok sınırlı olurdu. Bir ilacın etkisinin özgüllüğü sıklıkla gereğinden fazla büyütülür. Bu durum kısmen ilaçların sınıf etkileriyle tanımlanmasından kaynaklanmaktadır.

MSS'NİN GENEL (ÖZGÜL-OLMAYAN) BASKILAYICILARI. Bu sınıfta anestezi gazları ve buharları, alifatik alkol ve bazı hipnotik-sedatif ilaçlar bulunur. Bu ajanlar MSS'nin tüm düzeylerinde, uyarılabilir dokuları baskılamaya kapasitesine sahiptir, sinir uyarısıyla salıverilen transmitter miktarında azalmaya ve aynı zamanda postsinaptik yanıt-verirlikte ve iyon akımında genel baskılanmaya neden olurlar. Bu ajanlar (örn., etanol) sub-anestezi derişimlerde belli nöron gruplarında göreceli olarak özgül etkiler oluşturabilirler, bu durum davranışsal etkilerindeki farklardan ve özellikle de bağımlılık oluşmasından sorumlu olabilir.

algılanan tehditle orantısız (örn., özgül fobiler) korku ya da dehşet hisleri sıklıkla tedaviyi gerektirir. İlaç tedavisi, anksiyete ataklarına yönelik akut ilaç uygulaması ile iyileştirilememiş ve devam etmekte olan anksiyete bozukluklarına yönelik kronik veya tekrarlı tedavileri kapsar.

ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Genel olarak antidepresanlar serotonerjik veya noradrenerjik aşırımı artırır. Antidepresan ilaçların etkileştikleri yerler ile noradrenerjik ve serotonerjik nöronlar Şekil 15-1'de gösterilmiştir. Tablo 15-1, en yaygın kullanılan antidepresanların etkilerini özetlemektedir. En yaygın kullanılan ilaçlar, sıklıkla ikinci kuşak antidepresanlar olarak da adlandırılan, seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI'ler) ve serotonin-noradrenalin geri-alım inhibitörleri (SNRI'ler)'dir. Bu ilaçların etkililik ve güvenlilikleri, monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) ve trisiklik antidepresanları (TCA'lar) içeren birinci kuşak ilaçlara göre daha yüksektir.



Şekil 15-1 Noradrenerjik (üstte) ve serotonerjik (altta) sinir terminallerinde antidepresanların etki yerleri. SSRI'lar, SNRI'lar ve TCA'lar noradrenerjik veya serotonerjik nörotransmisyonu presinaptik terminallerde (NET, SERT) NA veya 5HT taşıyıcılarını bloke ederek artırır. MAOI'ler NE ve 5HT'nin katabolizmasını inhibe ederler. Trazodon ve ilişkili ilaçların, klinik etkilerine katkıda bulunan 5HT reseptörleri üzerine direkt etkileri vardır. Bir dizi antidepresan ile kronik tedavi monoaminerjik nörotransmisyonunda uzun süren değişiklikler yaparak presinaptik otoresptör ve heteroresptörleri desensitize eder. GPCR sinyalin modülasyonu, protein kinaz ve iyon kanallarının aktivasyonunu içeren antidepresan tedavisinin postreseptör etkileri, antidepresan ilaçların uzun dönem etkilerinin aracılığında yer alır. NA ve 5HT'nin birbirlerinin nöronlarını da etkilediğine dikkat edin.

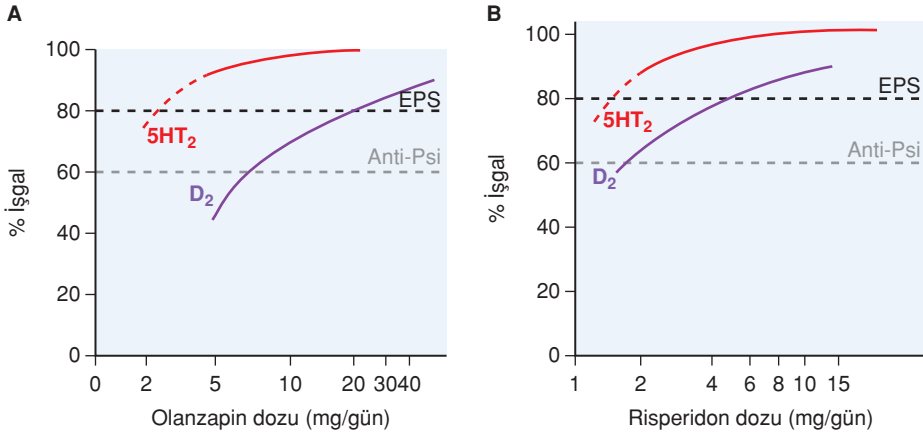
Tablo 15-3

Antidepresanların Dispozisyonları

İLAÇ	ANA İLAÇ (aktif metabolitlerinin) ELİMİNASYON $t_{1/2}$	TİPİK C_p (ng/mL)	METABOLİZMADA YER ALAN PREDOMİNANT CYP
Trisiklik Antidepresanlar			
Amitriptilin	16 (30)	100-250	2D6, 2C19, 3A3/4 1A2
Amoksapin	8 (30)	200-500	
Klomipramin	32 (70)	150-500	
Desipramin	30	125-300	
Doksepin	18 (30)	150-250	
İmipramin	12 (30)	175-300	
Maprotilin	48	200-400	
Notriptilin	31	60-150	
Protriptilin	80	100-250	
Trimipramin	16 (30)	100-300	
Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri			
R,S-Sitalopkam	36	75-150	3A4, 2C19
S-Sitalopram	30	40-80	3A4, 2C19
Fluoksetin	53 (240)	100-500	2D6, 2C9
Fluvoksamin	18	100-200	2D6, 1A2, 3A4, 2C9
Proksetin	17	30-100	2D6
Sertalin	23 (66)	25-50	2D6
Serotonin-Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri			
Duloksetin	11	—	2D6
Venlafaksön	5 (11)	—	2D6, 3A4
Diğer Antidepresanlar			
Atomoksetin	5-20; çocuk, 3	—	2D6, 3A3/4
Bupropion	11	75-100	2B6
Mirtazapin	16	—	2D6
Nefazodon	2-4	—	3A3/4
Reboksetin	12	—	—
Trazodon	6	800-1600	2D6

Klinikte kullanılan birkaç antidepresan ilaç için eliminasyon $t_{1/2}$ değerleri gösterilmiştir; parantez içindeki sayılar aktif metabolitlerin $t_{1/2}$ değerleridir. Fluoksetin (2D6), fluvoksamin (1A2, 2C8, 3A3/4) paroksetin (2D6) ve efazodon (3A3/4). CYP'lerin potent inhibitörleridir; sertalin (2D6), stalopram (2C19) ve venlafaksin daha az potent inhibitörlerdir. Plazma konsantrasyonları, tipik klinik dozlarda gözlenmiş olanlardır. Bilgi, önemli detaylar için okuyucunun başvurması gereken ana metnin Ek II. bölümü ve üretici özetlerinden elde edilmiştir.

SSRİ'lerin, beyin 5HT₂ reseptörlerinin aşırı uyarılmasından kaynaklanan olumsuz yan tesirleri uykusuzluğa, anksiyete artışına, iritabiliteye ve libido azalmasına yol açabilir ve bu durum da öne çıkan depresif belirtileri etkili biçimde kötüleştirebilir. Spinal 5HT₂ reseptörlerindeki aşırı aktivite, erektil işlev bozukluğu, orgazm olamama ve ejakülasyonda gecikme gibi cinsel yan tesirlere neden olur; bu tesirler paroksetinle daha belirgin olabilir. MSS'deki ve periferdeki 5HT₃ reseptörlerinin uyarılması, genellikle bulantıyla sınırlı kalan, fakat ishal ve kusmayı da içerebilen Gİ tesirlere katkıda bulunur. Bazı hastalar, özellikle SSRİ'lerin başlangıç dozlarıyla anksiyetede bir artış yaşarlar. Tedavinin devamıyla birlikte, bazı hastalar da entelektüel yeteneklerde ve dikkati yoğunlaştırmada bir donukluk



Şekil 16-2 Antipsikotik ajanlar için reseptör işgali ve klinik yanıt. Tipik olarak, D₂ reseptör işgali >%60 ise antipsikotik etki oluşur; reseptör işgali >%80 ise ekstrapiramidal semptomlar (EPS) görülür. Atipik ajanlar, zayıf D₂ reseptör blokajını, daha güçlü 5HT_{2A} antagonizması/ters-agonizması ile birlikte sergilerler. 5HT₂ reseptör alt-tiplerindeki ters agonistik etki, olanzapin'in (Panel A) ve risperidon'un (Panel B) düşük EPS riskine ve daha az D₂ reseptör işgali durumundaki etkililiğe (olanzapin, Panel A) katkıda bulunuyor olabilir. Aripiprazol, yalnızca %75 işlevsel blokaj yapabilen bir D₂ parsiyel agonistidir.

ve iritabilitede azalma, uykuda artış, delüzyonlarda ve halüsinasyonlarda azalma veya kaybolma) genellikle 7 gün içinde meydana gelir. Mani hastalarında antipsikotik ilaç tedavisine, psikotik ve manik belirtilerin düzelmesinden sonra, genellikle lityum veya valproik asit preparatları gibi duygudurum dengeleyici bir ilaç ile kombine ederek, aylarca devam etmek gerekebilir. Antipsikotik bir ilacın duygudurum dengeleyici bir ilaç ile kombinasyonu sıklıkla manik belirtileri kontrol altına alır, dahası hastalığın nüks etme riskini de azaltır. Antipsikotik ajanların ve duygudurum dengeleyici ilaçların (lityum, valproik asit) aditif etkilerinden kaynaklanan kilo artışı önemli bir klinik sorun oluşturmaktadır.

MAJÖR DEPRESYON. Psikotik özellikler sergileyen majör depresyonu bulunan hastalar bir antidepresan ilaç ile kombinasyon halinde, ortalama dozlardan daha düşük verilen antipsikotik ilaçlara ihtiyaç duyarlar. Antipsikotiklerin çoğu tekli tedavi ajanları olarak çok sınırlı antidepresan yarar gösterir. Ancak, atipik antipsikotik ajanlar tedaviye dirençli depresyonda ek (adjuvan) tedavi olarak etkilidirler. Bunların klinik etkililiği atipik antipsikotik ilaçların tümünün güçlü 5HT_{2A} antagonistleri olmasıyla ilgili olabilir (Şekil 16-2).

5HT_{2A} ve 5HT_{2C} reseptörlerinin antagonizması DA salıverilmesini kolaylaştırır ve *locus coeruleus*'tan noradrenerjik çıkışı artırır. 5HT_{2A} ve 5HT_{2C} antagonistlerinin antipsikotik ajanların düşük dozları biçiminde seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI'ler) ile birlikte uygulanması SSRI'lere yanıt vermeyen hastalarda yanıt oranlarını artırır. Düşük-doz olanzapin ile fluoksetin'in bir kombinasyon müstahzarı bipolar depresyon tedavisi için onaylanmıştır. Düşük-doz risperidon (örn., 1 mg), SSRI'lere yanıt vermeyen hastalarda, mevcut SSRI tedavisine eklendiğinde klinik yanıt oranını artırmaktadır. Düşük dozda aripiprazolün (2-15 mg) antidepresanlara yanıt vermeyen hastaların tedavisinde bu ilaçlara ek (adjuvan) olarak kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır. Aripiprazol ve tek istisna ketiapin olmak üzere diğer antipsikotiklerin çoğu bipolar depresyon tedavisinde tek başlarına etkisizdir.

ŞİZOFRENİ. Yeni atipik antipsikotik ajanlar, tipik antipsikotik ilaçlara göre daha az nörolojik yan tesir profili gösterir. Atipik ajanlar, tipik antipsikotik ajanlara göre belirgin olarak daha azalmış EPS riski oluştururlar. Aşırı derecedeki D₂ reseptör blokajı motor nörolojik etkilerin ortaya çıkma riskini artırır (örn., müsküler rijidite, bradikinezi, tremor ve akatizi gibi), düşünme hızını yavaşlatır (bradifreni) ve santral ödül (*reward*) yolları ile etkileşerek hastada anhedoni yakınmalarına yol açar. Akut psikozda tedavinin sedasyon da oluşturması istenebilir. Ancak sedasyon oluşturmaya bir antipsikotik ilaç hastanın bilişsel işlevini ve sosyal bütünleşmesini bozabilir.

Şizofreni hastalarında metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığı ile kardiyovasküler sistem (KVS)'le ilgili ölüm hızı genel popülasyona göre iki kat fazladır. Uzun süreli tedavileri hastalarda

Tablo 17-1
Benzodiazepinlerin Tedavide Kullanımları

BİLEŞİK	UYGULAMA YOLLARI	TEDAVİDE KULLANIMLARINA ÖRNEKLER ^a	YORUMLAR	$t_{1/2}$ (saat) ^c	OLAĞAN SEDATİF-HİPNOTİK DOZU, mg ^d
Alprazolam	Oral	Anksiyete bozuklukları, agorafobi	Yoksunluk sendromu belirtileri çok şiddetli olabilir	12±2	—
Klordiazepoksit	Oral, IM, IV	Anksiyete bozuklukları, alkol yoksunluk sendromunun yönetimi, preanestezik medikasyon	Etkin metabolitleri nedeniyle uzun etkilidir ve etkisi yavaş yavaş azalır	10±3,4	50-100, günde 1-4 ^e
Klonazepam	Oral	Nöbet bozuklukları, akut mani ve belli hareket bozukluklarında yardımcı (adjuvan) tedavi	Antikonvülzan etkilerine tolerans gelişir	23±5	—
Klorazepat	Oral	Anksiyete bozuklukları ve nöbet bozuklukları	Ön ilaçtır; etkinliği emilim sırasında oluşan nordazepamı sağlar	2.0±0,9	3,75-20, günde 2-4
Diazepam	Oral, IM, IV, rektal	Anksiyete bozuklukları, status epileptikus, iskelet kaslarının gevşemesi, preanestezik medikasyon	Prototipik benzodiazepindir	43±13	5-10, günde 3-4
Estazolam	Oral	Uykusuzluk	Triazolam halkası içerir. İstenmeyen tesirleri triazolamunkilere benzer olabilir	10-24	1-2
Flurazepam	Oral	Uykusuzluk	Kronik kullanımda etkin metabolitleri birikir	74±24	15-30
Lorazepam	Oral, IM, IV	Anksiyete bozuklukları, preanestezik medikasyon	Yalnızca konjugasyonla metabolize olur	14±5	2-4
Midazolam	Oral, IM	Preanestezik ve intraoperatif medikasyon	Hızla inaktive edilir	1.9±0,6	— ^f
Oksazepam	Oral	Anksiyete bozuklukları	Yalnızca konjugasyonla metabolize olur.	8.0±2,4	15-30, günde 3-4 ^e
Kuazepam	Oral	Uykusuzluk	Kronik kullanımda aktif metabolitleri birikir.	39	7,5-15
Temazepam	Oral	Uykusuzluk	Başlıca konjugasyonla metabolize olur.	11±6	7,5-30
Triazolam	Oral	Uykusuzluk	Hızla inaktive edilir fakat rahatsız edici gündüz yan tesirleri oluşturabilir	2.9±1	0,125-0,25

^aIM, intramusküler enjeksiyon; IV, intravenöz uygulama; qd, günde 1 kez; bid, günde 2 kez; tid, günde 3 kez; qid, günde 4 kez.

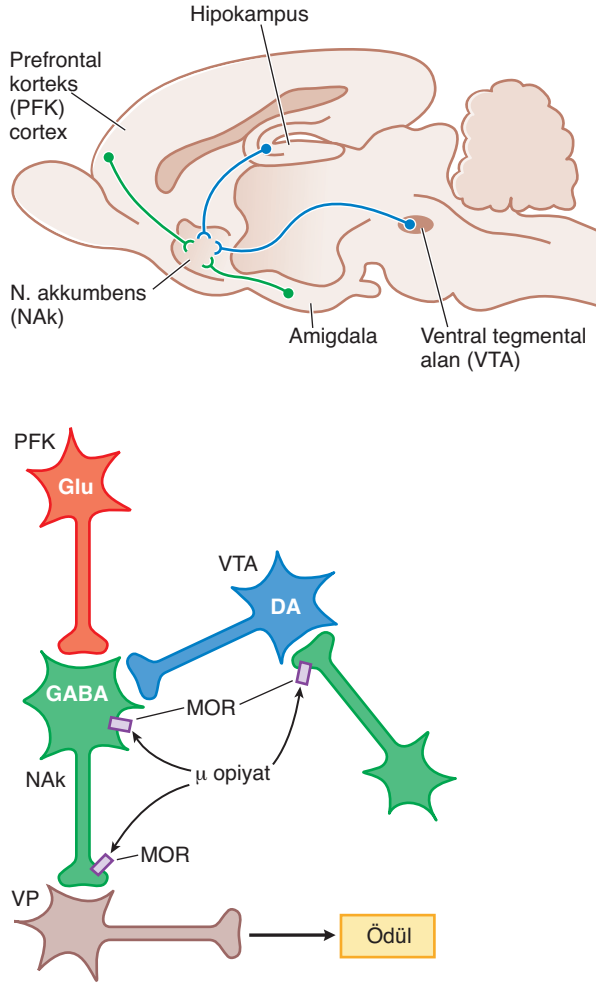
^bTedavide kullanılan, çoğu benzodiazepinin birbirinin yerine kullanılabilirliği vurgulamak için sıklıkla kullanımlardan durumlara örnekler olarak tanımlanmıştır. Genelde, bir benzodiazepinin tedavide kullanımı 1/2 ile ilişkilidir ve pazarlama endikasyonu ile uyusmayabilir. Konu metin içinde çok daha ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

^cEtkin metabolitin yarılama ömrü ana bileşikten farklı olabilir. Daha ayrıntılı bilgi için Etkin bölümleri 2'ye bakınız.

^dDozajla ilgili ek bilgi için, Bkz. Bölüm 13 (anestezik), Bölüm 17 (anksiyete) ve Bölüm 19 (nöbet bozuklukları).

^eYalnızca alkol yoksunluğunun yönetimi için onay olan bir sedatif-hipnotiktir; tolere edemeyen bireylerde dozları daha düşük olmalıdır.

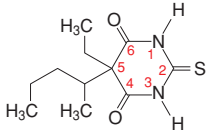
^fÖzgürlük kullanıma, hastanın durumuna ve birlikte uygulanan diğer ilaçlara bağlı olarak, önerilen dozlarda büyük değişiklik olabilir.



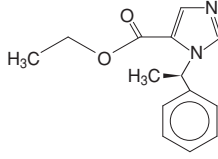
Şekil 18-5 Opiyatların ödüllendirici özelliklerinin altında yatan yolların şeması. Yukarıdaki panel: Sıçan beyninin bu sagittal kesiti ventral tegmental alan (VTA) ve prefrontal korteks (PFK)'ten nükleus akkumbens (NAK)'e, sırasıyla DA ve GABA girdi'lerini göstermektedir. Aşağıdaki panel: Sinir hücreleri üzerinde temel nörotransmitterleri gösterilmiştir. Hücre düzeyinde, MOR agonistleri Ca^{2+} içe-akışını inhibe ederek ve K^{+} akımını artırarak, belirtilen yerlerdeki uyarılabilirliği ve transmitter salıverilmesini azaltırlar (Bkz. Şekil 18-4). Dolayısıyla, VTA'nın GABA-erjik aranonörönlar üzerindeki veya NAK'deki opioidlerle oluşturulan inhibisyon, GABA-aracılı inhibisyonu azaltır ve ventral pallidum (VP)'dan dışa-akışı artırır; bu da bir pozitif pekiştirme durumu (artmış ödüllendirme) ile bağlantılı gibi gözükmektedir.

rol oynayanlarla örtüşür. Davranışsal ve farmakolojik veriler, *nucleus accumbens* (NAc)'e uzanan mezokortikolimbik dopaminerjik sistemin ilaç ile oluşturulan ödüllendirme ve motivasyonda kilit rol oynadığını göstermektedir (Şekil 18-5).

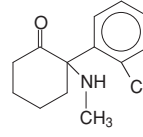
SOLUNUM. Solunum üzerine olan etkileri kolayca gösterilmişse de, katkıda bulunan diğer değişkenlerin (ilerideki bölümlerde tartışılan) yokluğunda, klinik olarak önemli bir solunum baskılanması, standart analjezik dozlarla nadiren oluşur. Bununla birlikte, *solunum depresyonunun opiyat tedavisine ikincil başlıca morbidite nedeni olduğu*, özellikle vurgulanmalıdır. İnsanlarda, opiyat zehirlenmesinden ölüm, neredeyse her zaman solunum durmasına veya obstrüksiyona bağlıdır. Opiyatlar solunum aktivitesinin (hız, dakika hacmi ve tidal değiş-tokuş) tüm evrelerini baskılar ve düzensiz ve periyodik olmayan solunuma neden olurlar. Azalmış solunum hacmi, esasen solunum hızındaki yavaşlamaya bağlıdır; opioidlerin toksik miktarlarıyla solunum sayısı 3-4 soluk/dakika'ya düşebilir. Bu nedenle, opioidler, artmış havayolu direnci ile birlikte seyreden solunumsal güdüdeki azalmaya bağlı apneyi önlemek için astma, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kor pulmonale, azalmış solunum rezervi, mevcut



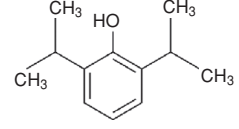
TİYOPENTAL



ETOMİDAT



KETAMİN

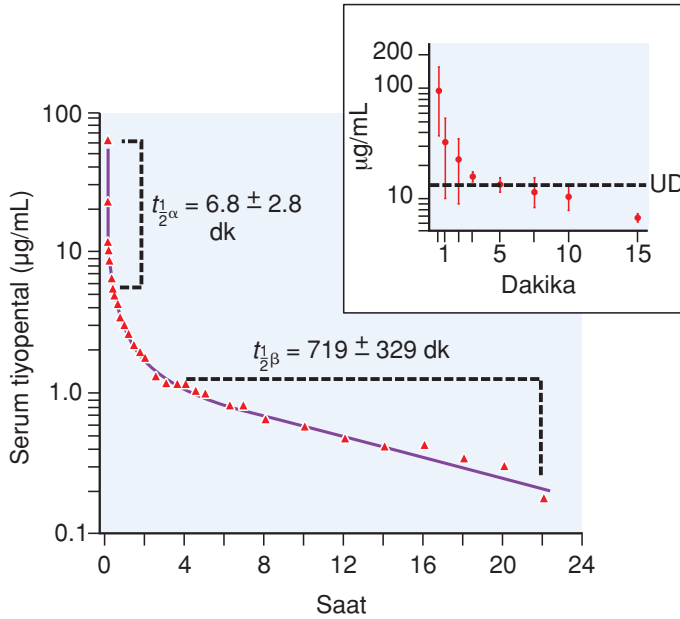


PROPOFOL

Şekil 19-1 Bazı parenteral anesteziklerin yapıları.

KİMYASAL YAPI VE FORMÜLASYONLARI. Propofol içerisindeki etkin madde 2,6-diizopropilfenol oda sıcaklığında bir yağdır ve sulu çözeltilerde çözünmez. Propofol IV uygulama için %10'luk soya fasulyesi yağı, %2,25 gliserol ve %1,2 saflaştırılmış yumurta fosfatidi içerisinde %1'lik emülsiyon (10 mg/ml) şeklinde formüle edilmiştir. ABD'de bakteri üremesini engellemek için disodyum EDTA (0,05 mg/ml) veya sodyum metasülfid (0,25 mg/ml) ilave edilmektedir. Propofol steril ambalajından çıkarıldıktan sonra 4 saat içinde uygulanmalıdır ve kullanılmayan ilaç atılmalıdır. Propofol'un lipit emülsiyon formülasyonu ciddi enjeksiyon ağrısı ve hiperlipidemi ile ilişkilidir. Propofol'un, bu olumsuz tesirlere neden olmayan yeni bir sulu formülasyonu olan fospropofol tanısal girişimlerde hastayı sakinleştirmede kullanılmak üzere yakın zaman önce onaylanmıştır. Kendisi etkin olmayan fospropofol, propofol'un bir fosfat ester ön-ilacıdır ve endotelyal alkalin fosfataz ile hidrolize olarak propofol, fosfat ve formaldehit açığa çıkarır. Formaldehit hızla formik asit'e dönüşür, bu da daha sonra tetrahidrofolat dehidrogenaz tarafından CO₂ ve suya metabolize edilir.

DOZAJ VE KLİNİK KULLANIM. Propofol (DIPRIVAN ve diğerleri)'ün sağlıklı bir erişkindeki indüksiyon dozu 2-2,5 mg/kg'dır. Yaşlılarda ve başka sedatiflerin varlığında doz azaltılmalı, küçük çocuklarda ise artırılmalıdır. Propofol, oldukça kısa eliminasyon $t_{1/2}$ 'si nedeniyle indüksiyon için olduğu kadar anestezinin sürdürülmesi için de sıklıkla kullanılır. Kısa girişimlerde, her 5 dakikada ya da gerektiğinde küçük boluslar (indüksiyon dozunun %10-50'si) etkilidir. Propofol infüzyonu daha kararlı bir ilaç düzeyi (100-300 µg/kg/dk) oluşturur ve anestezinin daha uzun-erimli



Şekil 19-2 Tek bir intravenöz indüksiyon dozundan sonra serum tiyopental düzeyleri. Bir bolus sonrası serum tiyopental düzeyleri iki farklı zaman sabiti ile tanımlanabilir, $t_{1/2\alpha}$ ve $t_{1/2\beta}$. Başlangıçtaki düşüş hızlıdır ($t_{1/2\alpha} < 10$ dk) ve ilacın plazmadan ve yüksek oranda kanlanan beyin ve beyin sapından, kas ve yağ gibi daha az kanlanan dokulara yeniden dağılımına bağlıdır. Bu yeniden dağılım evresi boyunca, serum tiyopental derişimi hastanın uyardığı düzeylere düşer (UD, uyanma düzeyi; bkz. ek grafik-6 mg/kg intravenöz tiyopental bolusundan sonra 12 hastadaki ortalama serum tiyopental derişimleri). Bunu izleyen metabolizma ve eliminasyon çok daha yavaş olur ve 10 saatten uzun bir yarılanma ömrü ($t_{1/2\beta}$) ile karakterizedir. (Burch PG, Stanski DR, The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. *Anesthesiology*, 1983, 58:146-152'den izin alınarak uyarlanmıştır. Telif hakkı Lipincott Williams & Wilkins. <http://www.com>.)

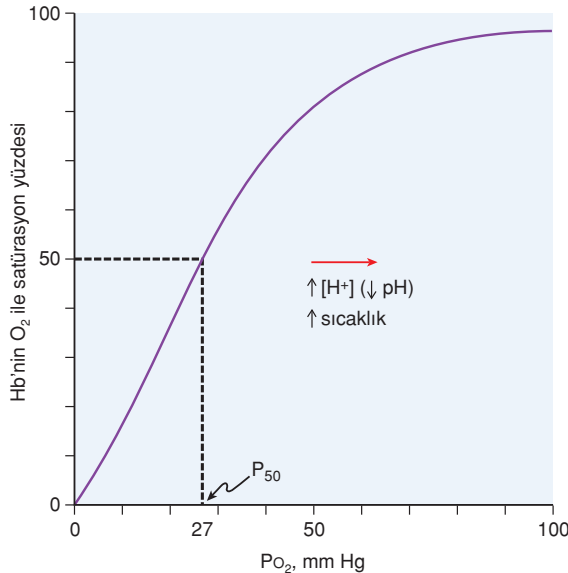
kullanımının bozulmasından kaynaklanabilir. Yetersiz O_2 ikmali en sonunda, aerobik metabolizma ve oksidatif fosforilasyonun durmasına, yüksek-enerjili bileşiklerin tükenmesine, hücrel disfonksiyona ve ölüme neden olur.

NORMAL OKSİJENLENME

Havanın %21'ini O_2 oluşturur. Deniz seviyesinde kısmi basınç 21 kPa (158 mm Hg)'dır. Havadaki O_2 'nin oranı (yüzdesi) atmosferik basınçtan bağımsız olarak sabit kalırken, O_2 'nin kısmi basıncı (PO_2) atmosferik basıncın düşmesiyle birlikte azalır. Yüksek irtifalara çıkıldıkça O_2 'nin dokulara alınması ve iletilmesi azalır oysa atmosferik basınçtaki artışlar (örn., hiperbarik tedavi veya derindeki solunum) inspiyum havasındaki PO_2 'yi ve gaz içe-alımını artırır. Hava, distal hava yolları ve alveollere iletilirken CO_2 ve su buharı ile seyrelmeye ve kana geçişe bağlı olarak PO_2 azalır.

İdeal koşullar altında, ventilasyon ve perfüzyon iyi eşleştiğinde alveolar PO_2 ~14.6 kPa (110 mm Hg) olacaktır. Buna karşılık gelen suyun ve CO_2 'nin alveolar parsiyel basınçları, sırasıyla 6.2 kPa (47 mm Hg) ve 5.3 kPa (40 mm Hg)'dir. Normal koşullar altında alveoler gaz ve kapillerdeki kan tam bir denge içindedir ve kapiller-sonu kandaki PO_2 genellikle alveollerdeki kPa'nın belirli bir fraksiyonu içindedir. Ancak, arteriyel kandaki PO_2 , pulmoner arterden gelen ve PO_2 'si ~5.3 kPa (40 mm Hg) olan, venöz kan karışımının (şant) dolaşıma katılmasıyla daha da azalır. Difüzyon bariyeri, ventilasyon-perfüzyonun uyumsuzluğu ve şant fraksiyonu alveoler-arteriyel O_2 gradyanını belirleyen temel etkenlerdir ve bu oran normalde hava solunduğunda 1.3-1.6 kPa (10-12 mm Hg), %100 O_2 solunduğunda ise 4.0-6.6 kPa (30-50 mm Hg)'dir. O_2 dokudaki kapiller yataklara kan dolaşımı aracılığıyla iletilir ve kandan dışarı ve hücrelerden içeri yine bir gradyana göre geçer. O_2 'in dokulardan ekstraksiyonu venöz kandaki PO_2 'yi tipik olarak 7.3 kPa (55 mm Hg) kadar daha azaltır. Hücrel O_2 kullanım yerindeki, yani mitokondrilerdeki, PO_2 bilinmemekle birlikte, oksidatif fosforilasyon yalnızca bir kaç mm Hg 'lık bir PO_2 'de devam edebilir.

Kanda, O_2 temel olarak hemoglobinle kimyasal bileşik halinde taşınır ve çok az oranda çözünür. Hemoglobinle birleşmiş O_2 miktarı PO_2 'ye bağlıdır. Bu durum oksihemoglobinin sigmoidal ayrışma (dissosiyasyon) eğrisi ile gösterilmiştir (Şekil 19-6). Hava normal koşullar altında solunduğunda hemoglobin, ~%98 O_2 ile doymulmuştur, tümüyle doyurulduğunda ise gram başına 1,3 mL O_2 bağlar. Azalan PO_2 değerleri ile birlikte bu eğrinin eğiminin dik olması O_2 'nin doku düzeyinde hemoglobinden ayrılmasını ve doymamış, karışık venöz kanın akciğerlere ulaşmasıyla yeniden bağlanmasını kolaylaştırır. Metabolik olarak etkin dokularda olduğu gibi sıcaklık artışı, PCO_2 artışı ve pH azalışı ile eğrinin sağa kayması, aynı PO_2 için O_2 doymunluğunu azaltır ve böylece en çok gereksinim duyulan durumlarda ek O_2 iletilmesini sağlar. Oysa yüksek PO_2 değerlerinde eğrinin düzleşmesi, O_2 'den zengin karışımların solunmasıyla gerçekleşen kan PO_2 artışının hemoglobinle taşınan O_2 miktarını ancak minimum düzeyde artırabileceğini gösterir. O_2 'nin çözünürlüğünün düşük olması (37°C'de 0,226 mL/L/kPa ya da 0,03 mL/L/



Şekil 19-6 Oksihemoglobinin tüm kan için disosiyasyon eğrisi. PO_2 ve hemoglobin (Hb) satürasyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. P_{50} veya %50 satürasyon oluşturan PO_2 değerleri belirtilmiştir. Sıcaklıktaki bir artış veya pH'daki bir düşme (çalışan bir kasda olduğu gibi) bu ilişkiyi sağa kaydırır, aynı PO_2 düzeyinde hemoglobin satürasyonunu azaltır ve böylece O_2 'nin dokulara dağılımına yardımcı olur.

Sinir Liflerinin Lokal Anesteziklere Duyarlılığı

TİP	ANATOMİK YERLEŞİM	ÇAP (µm)	İLETİM HIZI (m/sn)	İŞLEV	BLOĞA KLİNİK DUYARLILIK
<i>Myelinli</i>					
A lifleri	Kasların ve eklemlerin aferent ve eferentleri	6-22	10-85	Motor ve derin duyu	+
A α					++
A β					
A γ	Kas içciklerinin eferentleri	3-6	15-35	Kas tonusu	++
A δ	Duyusal kökler ve aferent periferik sinirler	1-4	5-25	Ağrı, sıcaklık, dokunma	+++
B lifleri	Pregangliyonik sempatik	<3	3-15	Vazo-, visero-, sudo-, pilo-motor	++++
<i>Myelinsiz</i>					
C lifleri	Postgangliyonik sempatik	0.3-1.3	0.7-1.3	Vazo-, visero-, sudo-, pilo-motor	++++
Sempatik					
Arka kök	Duyusal kökler ve aferent periferik sinirler	0.4-1.2	0.1-2	Ağrı, sıcaklık, dokunma	++++
Kaynak: Barash PG et al, ed.ler Clinical Anesthesia, 6. baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, p. 533'den izin alınarak uyarlanmıştır					

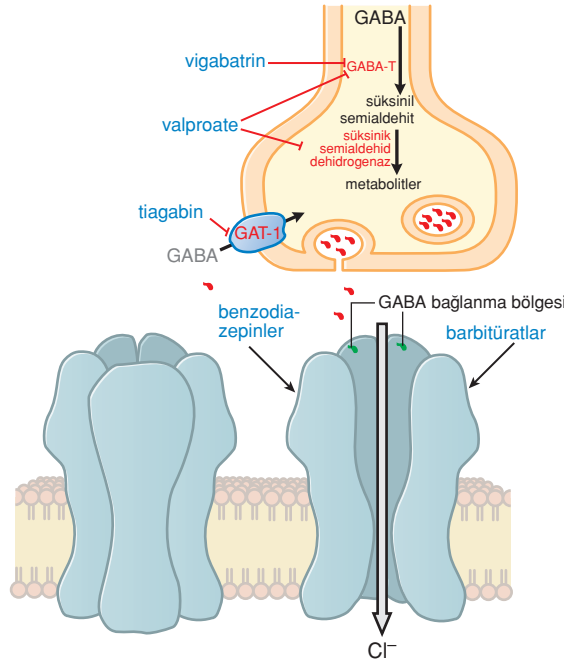
yetmezliği neden olur. Konvülsiyonların önlenmesi ya da durdurulması için tercih edilen ilaçlar intravenöz yoldan uygulanan benzodiazepinler veya hızlı etkili barbitüratlardır (Bkz. Bölüm 17). Lidokain disfori veya öfori ve kas seğirmeleri oluşturabilir. Ayrıca, hem lidokain hem de prokain, yalnızca sedasyon belirtilerini izleyen bir bilinç yitimi oluşturabilir.

Kalp-Damar Sistemi. Sistemik emilimin ardından lokal anestezikler başta miyokart olmak üzere kalp-damar sistemine etki eder, burada elektriksel uyarılabilirlikte, iletim hızında ve kasılma gücünde azalmalar olur. Ayrıca, çoğu lokal anestezik arteriyolar genişlemeye neden olur. Bu istenmeyen kardiyovasküler tesirler çoğunlukla ancak yüksek sistemik derişimlere ulaşıldığında ve MSS üzerindeki tesirler oluştuğunda görülür. Çok seyrek durumlarda, bazı lokal anesteziklerin daha düşük dozları kardiyovasküler kolaps ve ölüme neden olabilir. Ventriküler taşikardi ve fibrilasyon, bupivakain dışındaki lokal anesteziklerin görece yaygın-olmayan sonuçlarıdır. Lokal anesteziklerin istenmeyen kardiyovasküler tesirleri, lokal anestezinin -özellikle, adrenalin de içeriyorsa- yanlışlıkla damar içine uygulanmasından kaynaklanabilir.

Düz Kas. Lokal anestezikler bağırsaktaki kasılmaları baskılar. Ayrıca düşük derişimleri başlangıçta bir kasılmaya neden olsa bile, vasküler ve bronşiyal düz kasları gevşetirler. Spinal ve epidural anestezi ve lokal anesteziklerin periton boşluğuna damlatılması Gİ sistem kaslarında tonus artışına yol açabilecek sempatik sinir sistemi felcine neden olur. İntrapartum bölgesel anestezi sırasında lokal anestezikler nadiren uterus kasılmalarını baskılar.

Sinir-Kas Kavşağı ve Gangliyonik Sinaps. Lokal anestezikler sinir-kas kavşağındaki aşırımı da etkiler. Örneğin prokain, iskelet kasının doğrudan elektriksel uyarıya normal yanıt verdiği ACh derişimlerinde kasın ACh'e yanıtını bloke eder. Benzer etkiler otonomik gangliyonlarda da görülür. Bu etkiler nikotinik ACh reseptörlerinin lokal anestezinin yüksek derişimleri tarafından bloke edilmesine bağlıdır.

LOKAL ANESTEZİKLERE KARŞI AŞIRI-DUYARLILIK. Nadiren bazı bireyler lokal anesteziklere karşı aşırı-duyarlıdır. Bu reaksiyon genellikle kendini bir alerjik dermatit ya da tipik bir astmatik atak olarak gösterebilir. Hipersensitivite ester tipi lokal anestezikler ile daha sık oluşur gibi görünmektedir, kimyasal olarak ilişkili bileşiklerle de sıkça



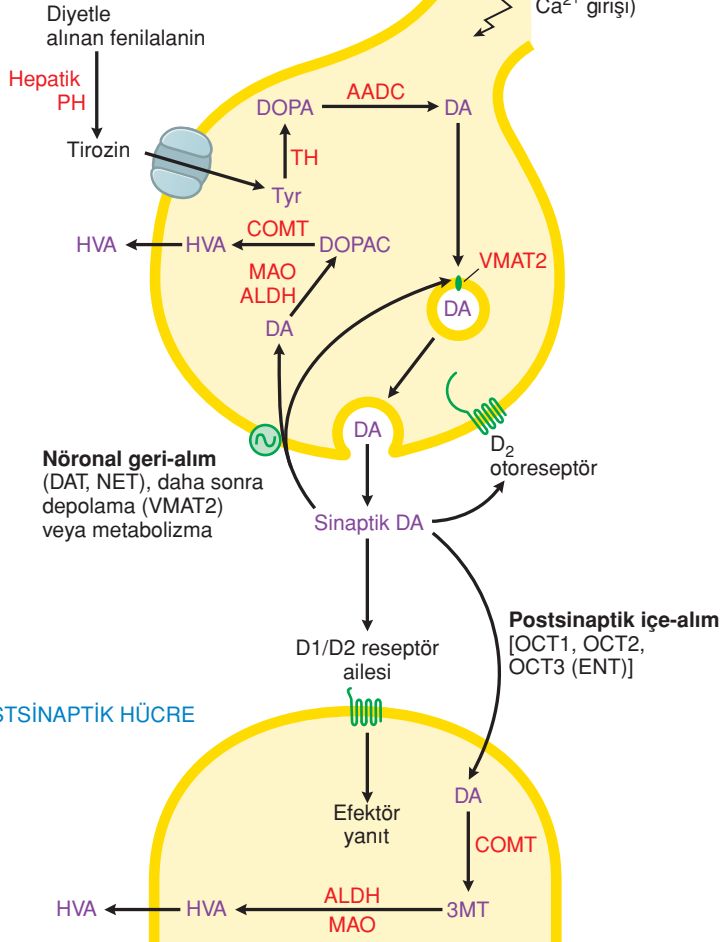
Şekil 21-3 Artmış GABA sinaptik aşırımı. GABA varlığında, GABA_A reseptörü (soldaki yapı) açılarak Cl⁻, geçişine izin verir ve sonuçta zar polarizasyonunu artırır. Nöbeti engelleyen bazı ilaçlar (daha büyük mavi yazıyla gösterilen) GABA metabolizmasını azaltarak etki gösterir. Diğerleri GABA_A reseptöründe etki gösterir ve GABA'ya yanıt olarak Cl⁻ içe-girişini artırır. Metinde özetlendiği gibi, gabapentin GABA salıverilmesini desteklemek üzere presinaptik olarak etki gösterir; moleküler hedefi halen araştırılmaktadır. GABA molekülleri; GABA-T, GABA transaminaz; GAT-1, GABA taşıyıcısı.

yeniden derlenmek için yeterli zaman sağladığından, düşük-frekanslı ateşleme üzerine inaktivasyonun etkisi çok azdır ya da hiç yoktur. Ancak, Na⁺ kanallarının inaktivasyonundan sonra yeniden derlenme hızını azaltmak nöronun yüksek frekansta ateşleme yeteneğini kısıtlar, bu etki parsiyel nöbetlere karşı kullanılan karbamazepin, lamotrijin, fenitoin, topiramet, valproik asit ve zonisamid'in etkilerinin altında yatan olası mekanizmadır.

GABA-aracılı sinaptik inhibisyonu artırmak nöronal uyarılabilirliği azaltabilir ve nöbet eşiğini yükseltebilir. Bazı ilaçların nöbetleri, sinapsın farklı yerlerindeki bir etkiyle GABA-aracılı sinaptik inhibisyonu düzenleyerek baskıladığı düşünülür. Sinaptik olarak salıverilen GABA'nın başlıca postsinaptik reseptörü GABA_A reseptörüdür (Bkz. Bölümler 14 ve 17). GABA_A reseptörünün aktivasyonu hücreye Cl⁻ iyonlarının girişini artırarak postsinaptik hücreyi inhibe eder, bu durum nöronu hiperpolarize olmaya meylettirir. Hem benzodiazepinlerin hem de barbitüratların klinik olarak uygun derişimlerinin GABA_A reseptörü üzerindeki farklı etkileri GABA_A reseptörü-aracılı inhibisyonu artırır (Şekil 21-3) ve bu artmış inhibisyon bu ilaçların insandaki parsiyel ve tonik-klonik nöbetlere karşı etkili olmalarının altındaki olası gerekçedir. Bu ilaçlar, *status epileptikus* tedavisinde olabildiği gibi, daha yüksek derişimlerde kullanıldıklarında aksiyon potansiyelinin yüksek-frekanslı ateşlemelerini de inhibe edebilirler. GABA-aracılı sinaptik inhibisyonu artıran ikinci bir mekanizmanın, tiagabinin nöbeti engelleme mekanizmasının altında yattığı düşünülmektedir. Tiagabin GABA taşıyıcısı olan GAT-1'i inhibe eder ve GABA'nın nöronal ve gliyal içe-alımını azaltır.

JENERALİZE-BAŞLANGIÇLI EPİLEPSİLER: ABSANS NÖBETLER

Serebral korteksin lokalize bölgelerinden kaynaklanan parsiyel nöbetlerin aksine, jeneralize-başlangıçlı nöbetler talamus ve serebral korteksin karşılıklı ateşlemelerinden kaynaklanır. Jeneralize nöbetlerin farklı biçimleri içinde en çok çalışılmış olanı absans nöbetlerdir. Absans nöbetin EEG karakteristiği saniyede 3 kez görülme sıklığındaki yaygın diken-ve-yavaş dalga deşarjlarıdır. EEG'de görülen dikenler aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesi ve ardından gelen, inhibisyonun uzadığı yavaş dalga ile ilişkilidir. Bu düşük-frekanslı, yansımali ritimler, neokorteks ve talamus arasındaki karşılıklı eksitator

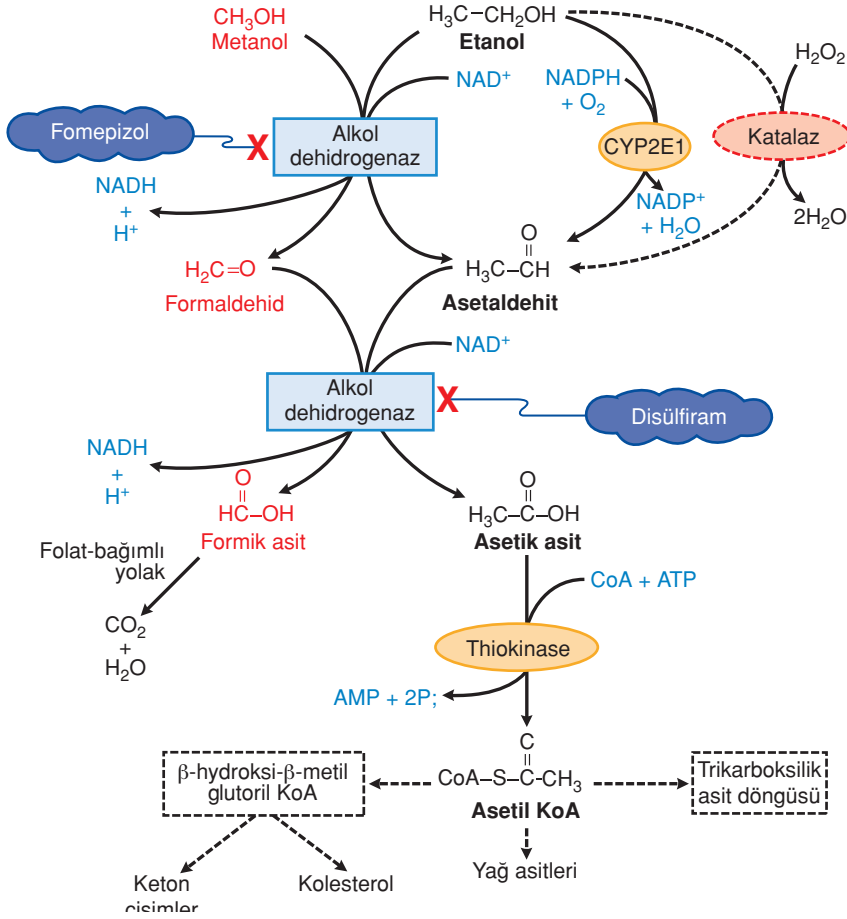


Şekil 22-1 Dopaminerjik sinir ucu. Dopamin (DA) sinir ucunda tirozin hidroksilaz (TH) ve aromatik asit dekarboksilaz (AADC) enzimlerinin ardışık etkileri sonucunda tirozin'den sentez edilir. DA, VMAT2 tarafından depolama granülleri içine toplanır ve ekzositoz ile salıverilir. Sinaptik DA, presinaptik otoreseptörleri ve postsinaptik D₁ ve D₂ reseptörleri aktive eder. Sinaptik DA, DA ve NA taşıyıcıları (DAT, NAT) aracılığıyla nöron içine alınabilirler veya OCT3 taşıyıcıları tarafından postsinaptik içe-alım ile uzaklaştırılabilirler. Sitosolik DA, nöron içinde monoamin oksidaz (MAO) ve aldehid dehidrojenaz (ALDH) tarafından, nöronal-olmayan hücrelerde ise katekol-O-metil transferaz (COMT) ve MAO/ALDH tarafından parçalanır; metabolik son ürün homovanilik asit (HVA)'tir. Şekil 22-4'teki yapılara bakınız. PH, fenilalanin hidroksilaz.

ölçüde ekstrasriatal yerleşimlidir, buna karşılık, D₃ ekspresyonu kaudatus ve putamende düşük, ancak nükleus akkübens ve olfaktor tüberkülden daha boldur.

PARKİNSONİZMİN NÖRAL MEKANİZMASI: BAZAL GANGLİYON İŞLEVİNE DAİR BİR MODEL. Neostriatum nöronlarına dopaminerjik *girdi* (input) kaybının PH'nin klinik özelliklerine nasıl yol açtığını anlamak için kayda değer çaba harcanmaktadır. Bazal gangliyonlar serebral korteksten omuriliğin motor nöronlarına bilgi akışını düzenleyen düzenleyici bir yan döngü olarak görülebilir (Şekil 22-2).

Neostriatum bazal gangliyonların temel *girdi* yapısıdır ve korteksin birçok bölgesinden uyarıcı glutamaterjik *girdi* alır. Striatumdaki birçok nöron diğer bazal gangliyon yapılarını inerve eden ileti (projeksiyon) nöronlarıdır. Striatal nöronların küçük, ancak önemli bir alt-grubu striatum içindeki nöronları birleştiren, ancak sınırlarının ötesine



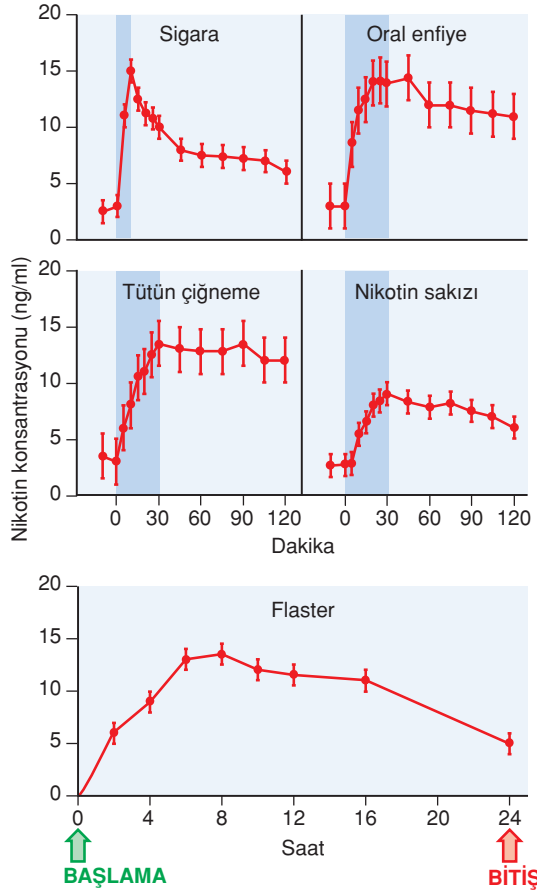
Şekil 23-1 Etanol ve metanolün metabolizması.

Özellikle yüksek alkol derişimlerinde CYP2E1 enzimi de metabolizmaya katkıda bulunur. CYP2E1 kronik etanol tüketimi tarafından indüklenir ve substratları olan diğer ilaçların^(CN) da klerensi hızlanır ve CCl₄ gibi belirli toksinlerin aktivasyonu da artar. Bununla birlikte, eğer etanol alımı akut biçimde gerçekleştiyse, aynı ilaçların klerensleri azalabilir. Çünkü etanol aynı enzim sistemiyle gerçekleşecek oksidasyon için bu ilaçlarla (örn., fenitoin ve warfarin) yarışır.

Etanol oksidasyonu sırasında karaciğerdeki NADH:NAD⁺ oranında oluşan büyük yükselme, etanol metabolizma hızı kısıtlamak dışında, başka büyük sorunlara da yol açar. NAD⁺e gereksinim duyan tüm enzimler inhibe olurlar ve bu yüzden laktat birikir, trikarboksilik asit döngüsünün etkinliği azalır, asetil koenzim A (asetil KoA) birikir (asetil KoA'nın bir kısmı da metabolize olan etanol-kaynaklı asetik asitten üretilir; Bkz. Şekil 23-1). Artan NADH ve yükselen asetil KoA kombinasyonu, yağ asidi sentezini ve triasilgliseridlerin birikmesini ve depolanmasını destekler; keton cisimlerin artmasıyla laktik asidoz şiddetlenir. Bu enzimlerin çoğunun genetik varyantlarının olması alkol metabolizmasının NADP⁺ düzeylerini yükseltirerek indirgenmiş glutatyon (GSH)'un yeniden oluşması için gereken NADPH yararlanımını kısıtlar ve böylece oksidatif stresi artırır.

Etanol Metabolizmasında Genetik Değişkenlik. Etanol metabolizmasında rol alan ana enzimler ADH ve ALDH'dir. İkinci dereceden sorumlu enzimler ise katalaz ve CYP2E1'dir. 1A2 ve 3A4 gibi CYP enzimleri de etanol metabolizmasına katkıda bulunabilirler. Bu enzimlerin çoğunun genetik varyantlarının olması alkol metabolizmasının kişiden kişiye değişmesine yol açar ve dolayısıyla alkolün tesirlerine duyarlılığı etkileyebilir.

Şiddetli yineleyici alkol bağımlılığı sorunlarının temelinde yatan risk faktörlerinin anlaşılabilmesi için ADH enzimi izoformlarının genetiği önemlidir. ADH'nin ilişkili 3 izoformu ADH1A, 1B ve 1C'dir. Sınıf I denilen bu ADH enzimlerinin K_m değerleri <34 mmol (0,15g/dL)'dür. Kandaki etanol derişimi 22 mM (yani ~0.10 g/dL) iken etanolü metabolize etme kapasitesinin %70'inden bu sınıf I ADH enzimleri sorumludur. Bu ADH formları etanol metabolizmasındaki hız-kısıtlayıcı basamaktırlar, kandaki etanol derişimini saatte ~4-5 mM (0,015-0,020 g/dL) azaltırlar ki bu miktar bir standart içki içildiğinde kanda oluşan alkol düzeylerine yaklaşık olarak eşittir.

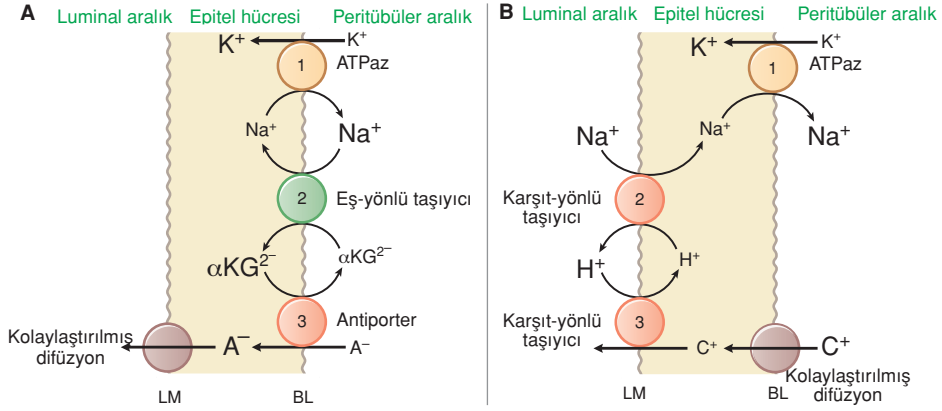


Şekil 24-2 Beş farklı nikotin uygulama yöntemiyle edilecek kan nikotin düzeyleri. Karalı bölgeler (üst taraf) nikotin uygulamasını gösteriyor. Alt taraftaki oklar nikotin flasterinin yapıştırılma ve çıkarıldığı zamanı göstermektedir. (Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P III. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: Comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther*, 1988, 44:23-28 © Macmillan Publishers Ltd. and Srivastava ED, Russell MA, Feyerabend C, et al. Sensitivity and tolerance to nicotine in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology*, 1991, 105:63-68 © Springer Science and Business Media. izni ile)

engelini hızlıca geçer ve etkin metabolitleri olan 6-monoasetil morfin ve morfin oluşturacak şekilde deasetile olur. Kırkbeş saniyeden birkaç dakikaya varan yoğun öforinin ardından, bir saate varan bir sedasyon ve dinginlik (veresiye) dönemi görülür. Eroin'in tesirleri doza bağımlı olarak 3-5 saat içinde azalır. Deneyimli kullanıcılar günde 2-4 enjeksiyon yapabilirler. Dolayısıyla, eroin tutkunu "yüksek hissetme" ile erken yoksunluktan kaynaklanan hastalık hissi arasında tutarlı biçimde gelgit yaşar (Şekil 24-3). Bu durum en azından kısmen endojen opioidlerle düzenlenen homeostatik sistemlerde pek çok sorun oluşturur.

Olgu raporları, opioidlerin öfori-oluşturucu tesirlerine karşı erken tolerans geliştiğini gösterir. Solunumu baskılayıcı, analjezik, sedatif ve emetik özelliklerine karşı da tolerans gelişir. Eroin kullanıcıları, maddi kaynaklarına ve eroin bulabilme durumuna bağlı olarak, günlük dozlarını artırma eğilimi gösterirler. Doz aşımı olasılıkla, Sokaktan elde edilen örneğin gücünün beklenenden yüksek olması veya eroin'in fentanil (SUBLIMAZE ve diğerleri) gibi çok daha güçlü bir opioid ile karıştırılmış olması dozaşımı olasılığı artırır.

Eroine veya diğer kısa-etkili opioidlere tutkunluk, davranışsal bozukluklar oluşturur ve üretken bir yaşamla bağdaşmaz. Davranışsal değişikliklerin ve dozaşımı riskinin dışında, opioidlerin tek başına kronik kullanımı göreceli



Şekil 25-3 Proksimal tübülde organik asit (A) ve organik baz (B) salgılanmasının mekanizmaları. 1, 2 ve 3 rakamları birincil, ikincil ve üçüncül aktif taşınmayı kast etmektedir. A⁻, organik asit [anyon]; C⁺, organik baz [katyon]; αKG²⁻, α-ketoglutarat ve diğer dikarboksilatlar. BL ve LM, sırasıyla bazolateral ve lümenal zarları belirtmektedir.

(DKT) ve HCO₃⁻ ile de karşıt-yönlü taşınma aracılığıyla geçer. Cl⁻ bazolateral zardan, K⁺ ile eş-yönlü taşınma (proksimal tübül ve KÇK), Na⁺/HCO₃⁻ ile karşıt-yönlü taşınma (proksimal tübül) ve Cl⁻ kanalları aracılığıyla geçer (KÇK, DKT, toplayıcı-kanal sistemi).

Süzülen K⁺ un %80-90'ı proksimal tübülde (difüzyon ve çözücü sürüklemesi) ve KÇK'da (difüzyon), çoğunlukla paraselüler yolak aracılığıyla geri-emilir. Distal kıvrıntılı tübül ve toplayıcı-kanal sistemi, kanal-aracılı bir yolakla değişken miktarlarda K⁺ salgılar. Toplayıcı-kanal sisteminde K⁺ salgılanmasının hızının özellikle aldosteron tarafından modülasyonu, üriner K⁺ atılmasının besinle alım tarafından karşılanmasına izin verir. Kalın çıkan kolda lümen-pozitif ve toplayıcı-kanal sisteminde lümen-negatif olan transepitelial potansiyel farkı (V_T), K⁺ un sırasıyla geri-emilimini ve salgılanmasını sağlar.

Süzülen Ca²⁺ un çoğu (~%70) proksimal tübül tarafından paraselüler bir yol aracılığıyla pasif difüzyon ile geri-emilir. Süzülen Ca²⁺ un diğer bir %25'i KÇK tarafından kısmen lümen-pozitif V_T ile sağlanan paraselüler bir yol aracılığıyla, kısmen de paratiroid hormon (PTH; Bkz. Bölüm 44) tarafından modüle edilen aktif transselüler Ca²⁺ geri-emilimi ile geri-emilir. Kalan Ca²⁺ un çoğu transselüler bir yolak aracılığıyla DKT'de geri-emilir. Çıkan kalın koldaki ve DKT'deki transselüler yolak, lümenal zardan Ca²⁺ kanalları (TRPV5) aracılığıyla Ca²⁺ içe-akışını ve ardından bazolateral zardan bir Ca²⁺-ATPaz tarafından Ca²⁺ çıkışını kapsar. Ayrıca, DKT'de ve bağlayıcı tübül (CNT)'de Ca²⁺ bazolateral zarı Na⁺-Ca²⁺ değiş-tokuşucu (karşıt-yönlü) ile geçer. İnorganik fosfat (P_i) büyük oranda (süzülen yükün %80'i) proksimal tübülde geri-emilir. Na⁺-P_i eş-yönlü taşıyıcısı, P_i hücre içine taşımak için Na⁺ elektrokimyasal gradyanının serbest enerjisini kullanır. Na⁺-P_i eş-yönlü taşıyıcısı PTH tarafından inhibe edilir.

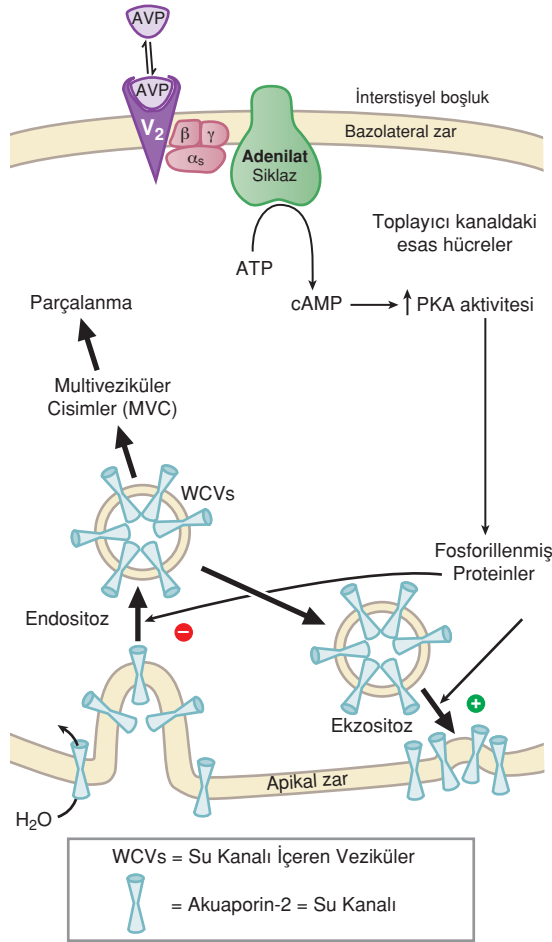
Renal tübüller HCO₃⁻ 'ı geri-emer ve protonları salgılar (tübüler asitleştirme), böylece asit-baz dengesinde görev alır. Bu süreçler karbonik anhidraz inhibitörleri hakkındaki kısımda tanımlanmıştır.

DIÜRETİK ETKİSİNİN İLKELERİ

Diüretikler idrar çıkışının hızını artıran ilaçlardır, klinik olarak yararlı olan diüretikler Na⁺ atılmasının (natriürez) ve buna eşlik eden bir anyonun, genellikle Cl⁻ un atılma hızını da artırır. Diüretiklerin klinik uygulamalarının çoğu, toplam-vücut NaCl içeriğini azaltarak hücre-dışı sıvı hacmini azaltmaya yöneliktir.

Devam eden diüretik uygulaması toplam-vücut Na⁺ unda uzatmalı (*sustained*) bir net eksikliğe neden olsa da natriürezin zaman seyri sınırlıdır, çünkü telafi edici (kompensatuvar) renal mekanizmalar Na⁺ atılmasını Na⁺ alımı ile dengeler, bu durum *diüretik frenlemesi* olarak bilinir. Bu telafi edici mekanizmalar sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu, renin-anjiyotensin-aldosteron ekseninin aktivasyonunu, azalmış kan basıncını (basınc natriürezini azaltır), renal epitelyal hücre hipertrofisini, artmış renal epitelyal taşıyıcı ekspresyonunu ve belki de atriyal natriüretik peptid gibi natriüretik hormonlardaki değişmeyi içerir. Hücre-dışı sıvı hacmi ve vücut ağırlığı üzerine net tesirleri Şekil 25-4'te gösterilmektedir.

Diüretikler diğer katyonların (örn., K⁺, H⁺, Ca²⁺ ve Mg²⁺), anyonların (örn., Cl⁻, HCO₃⁻ ve H₂PO₄⁻) ve ürik asitin renal düzenlenmesini değiştirebilir. Ayrıca, diüretikler renal hemodinamiyi dolaylı olarak değiştirebilir. Tablo 25-1 başlıca diüretik sınıflarının genel tesirlerinin bir karşılaştırmasını vermektedir.

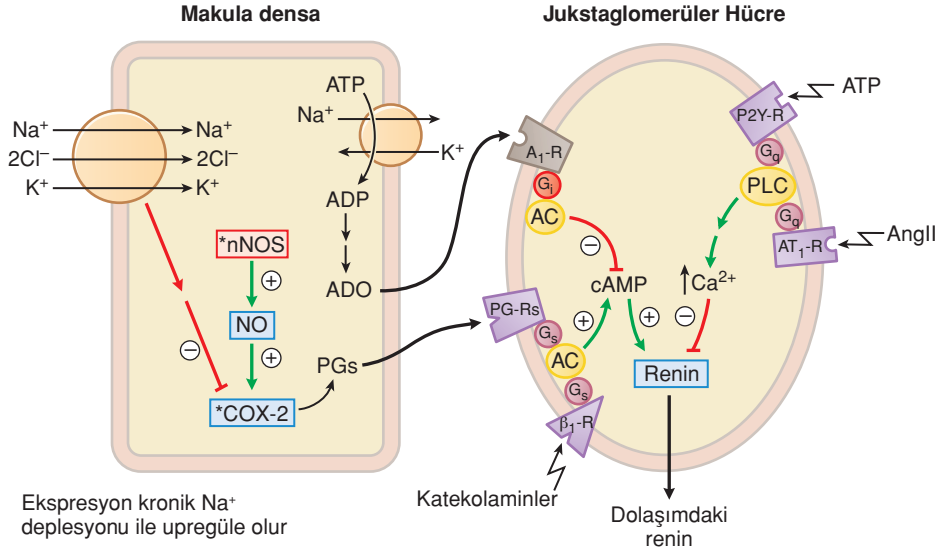


Şekil 25-13 V₂ reseptör-efektör kenetlenmesinin mekanizması. Vazopressin (AVP)'in V₂ reseptörlerine bağlanması G_s-adenilat siklaz-cAMP-PKA yolunu aktive ederek toplayıcı kanalı esas hücrelerindeki akuaporin-2 trafiğini apikal zara doğru kaydırır, böylece su geçirgenliği artar. Her ne kadar V₂ reseptör sinyallemede akuaporin 2 yapısındaki Ser256'nın fosforilasyonu görev alsın da su kanalı içeren veziküllerdeki ve sitoplazma apikal zarındaki diğer proteinler de katkıda bulunuyor olabilir.

eş-yönlü taşıyıcının hızlı fosforilasyonu, lümenal zara yer-değiştirmesi ve eş-yönlü taşıyıcı proteininin ekspresyonunun artmasıdır. Toplayıcı kanaldaki artmış Na⁺ taşınmasına ise epitelyal Na⁺ kanalının alt-birimlerinin ekspresyonlarının artması aracılık eder. Vazopressin'in su geri-emilimini artırmasına aracılık eden çeşitli mekanizmalar Şekil 25-15'de özetlenmiştir.

VAZOPRESSİN'İN RENAL ETKİLERİ. Vazopressin'in böbrekteki çeşitli etkilerine hem V₁ hem de V₂ reseptörleri aracılık eder (Bkz. Şekil 25-15).

V₁ reseptörler, glomerüldeki mesangial hücrelerin ve vasa recta'daki ve eferent arteriyoldeki düz kas hücrelerinin kontraksiyonuna aracılık eder. İç medulla kan akımındaki V₁-reseptör-aracılı azalma, böbreklerin maksimum yoğunlaştırma kapasitesine katkıda bulunur. V₁ reseptörler, medullar interstisyel hücrelerdeki prostaglandin sentezini de uyarır. Prostaglandin E₂ toplayıcı kanaldaki adenilat siklazı inhibe ettiği için, V₁ reseptörler tarafından prostaglandin sentezinin artırılması, V₂-reseptör-aracılı antidiüzeze karşı dengeleyici bir mekanizma gibi düşünülebilir. Kortikal toplayıcı kanaldaki esas hücrelerde bulunan V₁ reseptörleri PKC'yi aktive ederek V₂-reseptör-aracılı su akışını da inhibe edebilirler. V₂ reseptörler vazopressin'e verilen en belirgin yanıtı, yani 50 fM gibi çok düşük derişimlerde bile toplayıcı kanaldaki artmış su geçirgenliğine aracılık eder. Dolayısıyla, vazopressin'in V₂-reseptör-aracılı etkileri, V₁-reseptör-aracılı etkilerin oluşması için gerekenden çok daha düşük derişimlerde ortaya çıkar.



Şekil 26-3 Makula densadan J-G hücre renin salımının düzenlenmesi. Makula densanın renin salımını düzenleme mekanizmaları. NaCl'in makula densaya tübüler aktarımındaki değişiklikler uygun sinyallerin jukstaglomerüler hücrelere geçişini sağlar. Sodyum depleasyonu prostaglandinlerin (PG) üretimini artırmak üzere makula densada nNOS ve COX-2'nin upregülasyonunu sağlar. PG ve katekolaminler sıklık AMP üretimini stimüle ederler ve böylece renin jukstaglomerüler hücrelerden salınır. Artan NaCl transportu ATP'yi boşaltır ve adenosin (ADO) seviyelerini yükseltir. Adenosin jukstaglomerüler hücrelere girer ve sıklık AMP üretimi ile renin salımını G_i ile kenetli A₁ reseptörleri ile inhibe eder. Makula densaya artan NaCl transportu, jukstaglomerüler hücrelerde renin salımını doğrudan P₂Y reseptörlerine bağlanarak ve G_q-PLC-IP₃-Ca²⁺ yolaklarını aktive ederek inhibe eden ATP'nin akışını artırır. Dolaşımdaki AngII aynı zamanda jukstaglomerüler hücrelerdeki renin salımını G_q ile kenetli AT₁ reseptörleri ile inhibe eder.

inhibe ederler, böylece renin salıverilmesini azaltırlar. ADE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri (ARB'ler) ve renin inhibitörleri hem kısa- hem de uzun-döngü negatif geri-besleme mekanizmalarını kesintiye uğratırlar ve böylelikle renin salıverilmesini artırır. Santral olarak etki eden sempatolitik ilaçlar ve b adrenerjik reseptör antagonistleri jukstaglomerüler hücrelerdeki β₁ adrenerjik reseptörlerin aktivasyonunu azaltarak renin salgılanmasını azaltırlar.

ANJİOTENSİNOJEN. AngI, başlıca karaciğer tarafından sentezlenen, bol bulunan küresel bir protein olan anjiotensinojen'in amino ucundan renin tarafından ayrılır. Anjiotensinojen kopyaları aynı zamanda yağ dokusunda, bazı MSS bölgelerinde ve böbreklerde de boldur bulunur. Anjiotensinojen sentezi enflamasyon, insülin, estrogenler, glikokortikoidler, tiroid hormonu ve AngII tarafından uyarılır. Gebelik sırasında, anjiotensinojen'in plazma düzeyleri artmış estrojenle bağlı olarak birkaç kat yükselir. Anjiotensinojen'in dolaşımdaki düzeyleri, renin'in substratı için olan K_m değerine yaklaşık olarak eşittir (~1 mM). Sonuçta, AngII sentez hızı, dolayısıyla da kan basıncı, anjiotensinojen düzeylerindeki değişikliklerden etkilenebilir. Estrojen içeren oral kontraseptifler anjiotensinojen'in dolaşımdaki düzeylerini artırır ve hipertansiyon oluşturabilirler.

ANJİOTENSİN-DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE, KİNİNAZ II, DİPEPTİDİL KARBOKSİPEPTİDAZ). ADE, her birinde bir katalitik nokta ve bir Zn²⁺- bağlama bölgesi bulunan iki homolog alan içeren bir glikoprotein ve bir ektoenzimdir. ADE pek özgül değildir ve dipeptid birimlerini, farklı aminoasit dizileri bulunan substratlardan ayırır. Tercih edilen substratların karboksil-ucu amino asitinde yalnızca 1 serbest karboksil grubu vardır ve sondan bir önceki aminoasit prolin olmamalıdır; bu nedenle bu enzim AngII'yi yıkmaz. ADE, bradikinin'i ve diğer güçlü damar-genişletici peptidleri inaktive eden enzim olan kininaz II ile aynıdır. AngI'in AngII'ye dönüşümü plazmada yavaş olsa da, in vivo oluşan çok hızlı metabolizma büyük oranda damar sistemi boyunca endotel hücrelerinin luminal yüzeyinde bulunan zara-bağlı ADE etkinliğine bağlıdır.

ADE geni intron 16'da, serum ADE düzeylerindeki fenotipik değişkenliğin %47'sini açıklayan bir ekleme/çıkarma (insertion/deletion) polimorfizmi içerir. Daha yüksek serum ADE düzeyleri ve artmış bradikinin metabolizması ile ilişkili olan delesyon alleli hipertansiyon, kardiyak hipertrofi, ateroskleroz ve diyabetik nefropati için artmış bir risk oluşturabilir.

ANJİOTENSİN-DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM 2 (ADE2). İnsan ADE2'si, ADE'nin 2 katalitik alanıyla %42 oranında aynı olan tek bir katalitik alan içerir. ADE2 karboksil ucundan 1 aminoasit ayırarak AngI'i Ang(1-9)'a ve AngII'yi Ang(1-7)'ye dönüştürür. AngII, ADE2'nin afinitesinin AngI'e göre 400-kat daha fazla olduğu bir substrattır. ADE2,

Tablo 27-4

Erişkinlerde Hipertansiyon Kriterleri

SINIFLAMA	KAN BASINCI (mm Hg)	
	SİSTOLİK	DİYASTOLİK
Normal	<120	ve <80
Hipertansiyon öncesi	120-139	veya 80-89
Hipertansiyon, evre 1	140-159	veya 90-99
Hipertansiyon, evre 2	≥160	veya ≥100

Antihipertansif ilaçlar etki yerlerine veya mekanizmalarına göre sınıflandırılabilirler (Tablo 27-5). İlaçlar kan basıncını periferik direnç, kardiyak output veya her ikisi üzerindeki etkilerle düşürürler (arteriyel basıncın kardiyak output ve periferik vasküler direncin ürünü olduğu hatırlatmasıyla). İlaçlar miyokardiyal kasılmanın inhibisyonu veya ventriküler dolum basıncının azaltılmasıyla kardiyak outputu azaltabilirler. Ventriküler dolum basıncının azaltılması, renal etkiler üzerinden kan hacminde veya venöz tonus üzerindeki etkilerle sağlanabilir. İlaçlar, rezistans damarlarında kasılma oluşturan sistemlerin aktivitesini engelleyerek veya rezistans damarların gevşemesini sağlamak için düz kas üzerine etki ederek periferik direnci düşürebilirler. İzole sistolik hipertansiyonlu hastalarda, sert arteriyel sistemdeki kompleks hemodinamikler artan kan basıncına katkıda bulunur; ilaçların etkileri periferik dirençteki değişimler ve aynı zamanda büyük arter sertliği üzerindeki etkiler aracılığıyla olabilir.

Farklı sınıflardaki ilaçları birlikte kullanmak, dozla ilişkili olumsuz tesirleri en aza indirirken kan basıncında etkili kontrol sağlamak için bir stratejidir. Uzun süreli antihipertansif tedavinin hemodinamik sonuçları çoklu ilaç tedavisi için bir gerekçe oluşturur (Tablo 27-6).

Tablo 27-5

Antihipertansif İlaçların Primer Etki Yeri veya Mekanizması Yönünden Sınıflandırılması

Diüretikler (Bölüm 25)

1. Tiazidler ve ilişkili ajanlar (hidroklorotiazid, klortalidon, klorotiazid, indapamid, metilklotiazid, metolazon)
2. Kıvrım diüretikleri (furosemid, bumetanid, torsemid, etakrinik asit)
3. K⁺ tutucu diüretikler (amilorid, triamteren, spironolakton)

Sempatolitik ilaçlar (Bölüm 12)

1. β reseptör antagonistleri (metoprolol, atenolol, betaksolol, bisoprolol, karteolol, esmolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol)
2. α reseptör antagonistleri (prazosin, terazosin, doksazosin, fenoksibenzamin, fentolamin)
3. Karışık α - β reseptör antagonistleri (labetolol, karvedilol)
4. Santral etkili adrenerjik ajanlar (metildopa, klonidin, guanabenz, guanfasin)
5. Adrenerjik nöron bloke edici ajanlar (guanadrel, rezepin)

Ca²⁺ kanal blokörleri (verapamil, diltiazem, nisoldipin, felodipin, nikardipin, isradipin, amlodipin, klevidipin, nifedipin^a)

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (Bölüm 26; kaptopril, enalapril, lisinopril, kvinapril, ramipril, benazepril, fosinopril, moeksipril, perindopril, trandolapril)

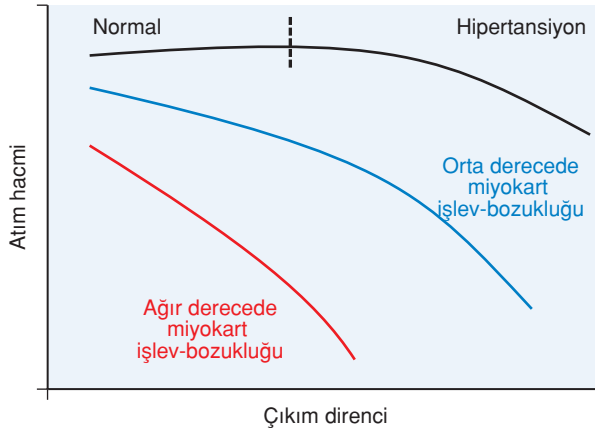
Anjiotensin II reseptör antagonistleri (Bölüm 26; losartan, kandesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan)

Direkt renin inhibitörü (Bölüm 26; aliskiren)

Vazodilatörler

1. Arteriyel (hidralazin, minoksidil, diazoksit, fenoldopam)
2. Arteriyel ve venöz (nitroprussit)

^aUzatılmış-salımlı nifedipin hipertansiyon için onaylanmıştır.



Şekil 28-3 Sistolik ventrikül işlev-bozukluğu olan hastalarda ventrikül çıkım direnci ile atım hacmi arasındaki ilişki. Görece düz olan eğri ile gösterildiği gibi; art-yükün esas belirleyicisi olan ventriküler çıkım direncindeki bir artış, normal kalplerde atım hacmi üzerine çok az etki eder. Tersine, sistolik ventrikül işlev-bozukluğu olan hastalarda çıkım direncindeki bir artışa, atım hacmindeki keskin bir iniş eşlik eder. Daha ciddi ventrikül işlev-bozukluğunda, bu eğri daha dik bir hale gelir. Bu ilişkiden dolayı, bir arteriyal vazodilatatöre yanıt olarak, sistemik damar direncindeki bir azalma (çıkım direncinin 1 bileşeni) ciddi miyokart işlev-bozukluğu olan hastalarda atım hacmini belirgin şekilde artırabilir. Atım hacmindeki nihai artış, sistemik damar direncindeki azalmayı dengelemeye yeterli olabilir, böylelikle sistemik arter basıncındaki bir düşüşü önler (Cohn ve Franciosa'dan uyarlanmıştır, 1977).

Hidralazin. Hidralazin, etki mekanizması tam anlaşılamamış olan bir doğrudan vazodilatördür. Hidralazin, özellikle sempatik tonustaki ve su ve tuz tutulumundaki kompanzatuvar artışları küntleştiren ajanlarla birlikte uygulandığında, etkili bir antihipertansif ilaçtır (Bkz. Bölüm 27). Hidralazin KKY'de pulmoner ve sistemik damar direncini azaltarak sağ ve sol ventrikül art-yükünü azaltır. Bu da atım hacminde ve sistol sırasındaki ventrikül duvar geriliminde bir artışa sonuçlanır. Hidralazin, art-yükü azaltıcı etkisinden bağımsız olarak, kalp kası hücrelerinde orta derecede "doğrudan" pozitif inotrop etkinlik oluşturur gibi gözükmemektedir. Hidralazin böbrek damar direncini azaltmada ve böbrek kan akımını artırmada da etkilidir. Hidralazin sıklıkla, ADE-inhibitörü tedavisini tolere edemeyen, böbrek işlev bozukluğu olan KKY hastalarında kullanılır. Sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, izosorbit dinitrat ve hidralazin'in birlikte kullanılması KKY mortalitesini azaltır. Hidralazin, ileri KKY olan (nitrat alınsın veya almasın) ve olağan ADE inhibitörü, digoksin ve diüretik dozları ile tedavi edilmiş olan hastalarda ek hemodinamik iyileşme sağlar.

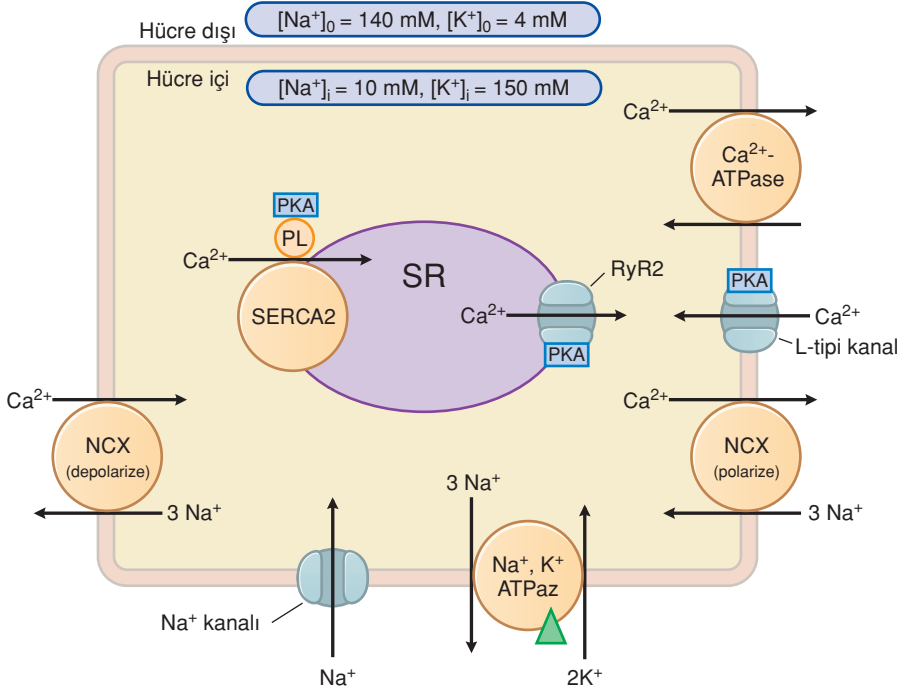
Ciddi karaciğer konjesyonu ya da kanlanma azlığı olmadıkça, hidralazin'in oral biyoyararlanımı ve farmakokinetiği KKY'de önemli değişiklik göstermez. Hidralazin tipik olarak günde 3-4 kez 10-25 mg dozunda başlanır ve tolere edildikçe, en yüksek günde 3 veya 4 kez 100 mg olacak şekilde ayarlanarak doz artırılır. Hidralazin, >200 mg günlük toplam dozlarda lupus-benzeri tesirlerin oluşma riskindeki bir artışla ilişkilidir.

Hidralazin kullanımı ile ilgili birçok önemli husus vardır. İlk olarak, ciddi KKY'de mortaliteyi azaltma yönünden ADE inhibitörleri hidralazin'den üstündür. İkinci olarak, doz ayarlamasını ya da ilacın bırakılmasını gerektiren yan tesirler sıktır. Hidralazin'le ilişkili lupus-benzeri yan tesirler görece nadirdir ve daha olasılıkla "yavaş-asetilleyici" fenotipe sahip hastalarda oluşur (Bkz. Bölüm 27). Son olarak, hidralazin günde 3 veya 4 kez alınan bir ilaçtır ve çok sayıda ilacın reçete edildiği KKY hastaları için tedaviye uyum zor olabilir.

NÖROHORMONAL DÜZENLEMENİN HEDEFLENMESİ: RENİN-ANJİOTENSİN-ALDOSTERON EKSENİ VE VAZOPRESSİN ANTAGONİSTLERİ

RENİN-ANJİOTENSİN-ALDOSTERON EKSENİ ANTAGONİSTLERİ. Renin-anjiotensin-aldosteron eksenini KKY patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar (Şekil 28-4).

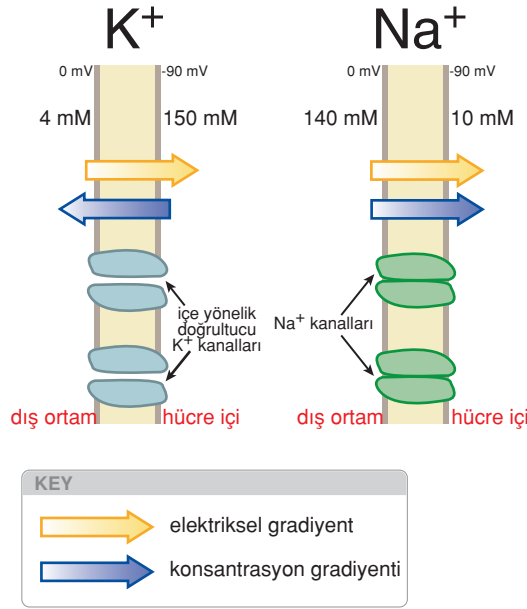
Ang-II güçlü bir arteriyal vazokonstriktördür ve glomerüler süzme basıncı ve aldosteron salgılanması üzerine olan etkileriyle, Na^+ ve su tutulumunun önemli bir aracıdır. Ang-II ayrıca, nöral ve adrenal medulladan katekolamin



Şekil 28-5 Hücre depolarizasyonu ve repolarizasyonu sırasında sarkolemma düzeyinde Na^+ ve Ca^{2+} değiş-tokuşu. Na^+ ve Ca^{2+} her zar depolarizasyon döngüsü sırasında, Na^+ kanalı ve L-tipi Ca^{2+} kanalı aracılığıyla kalp miyositine girer, ryanodin reseptörü (RyR) aracılığıyla sarkoplazmik retikulum (SR)'daki iç depolardan büyük miktarlarda Ca^{2+} salıverilmesini tetikler. Bunun sonucundaki hücre içi Ca^{2+} artışı troponin C ile etkileşir ve aktin ile miyozin arasındaki etkileşimi aktive ederek sarkomer kısalmasına yol açar. Sarkolemma'nın iki yüzü arasındaki elektrokimyasal Na^+ gradyanı, sarkolemmadaki Na^+, K^+ -ATPaz ile Na^+ 'un hücre dışından aktif taşınması ile sürdürülür. Hücre içi Ca^{2+} 'un çoğu, bir Ca^{2+} -ATPaz olan SERCA2 tarafından SR'a geri pompalanır. Kalan kısmı ise ya sarkolemmal bir Ca^{2+} -ATPaz aracılığıyla veya yüksek-kapasiteli bir Na^+ - Ca^{2+} pompası (NCX) tarafından hücreden uzaklaştırılır. NCX, Na^+ 'un elektrokimyasal potansiyelini kullanarak, 3 Na^+ 'u bir Ca^{2+} ile değiştirir. Depolarizasyonu sırasında sarkolemmadaki elektriksel gradyan geçici olarak tersine döndüğünde, Na^+ - Ca^{2+} değiş-tokuşunun yönü de kısa süreyle tersine dönebilir. β adrenerejik agonistler ve PDE inhibitörleri hücre-içi sıklık AMP düzeylerini artırarak L-tipi Ca^{2+} kanallarının α alt-birimi olan fosfolambanı (PL), RyR'nin düzenleyici bileşenlerini, ve troponin'in inhibitör alt-birimi olan TnI'yi fosforilleyen PKA'yı aktive eder (şekilde gösterilmemiştir). Sonuç olarak, L-tipi Ca^{2+} kanalı ve RyR2 Ca^{2+} kanallarının açılma olasılığı ikiye katlanır; SERCA2 inhibisyonuzusuz kalarak, Ca^{2+} 'u SR içine daha hızlı, daha güçlü ve daha yüksek bir derişime kadar biriktirir; troponin kompleksinin Ca^{2+} 'a olan duyarlılığının hafifçe azalmasına bağlı olarak, hafifçe yüksek $[\text{Ca}^{2+}]_i$ düzeylerinde gevşeme ortaya çıkar. Bu fosforilasyonların net etkisi pozitif inotrop bir etkidir: daha yüksek bir gerilim düzeyine doğru, daha fazla bir gerilim gelişme hızı ve bunu izleyen daha hızlı bir gevşeme. ▲ kalp glikozidi bağlanma yerini belirtmektedir. Kalp glikozidlerinin pozitif inotropik etki mekanizması için metne bakınız.

tedaviye veya semptomimetik ajanlara bağlı olarak kalp debisindeki ya da böbrek kan akımındaki artışlar digoksin klerensini artırarak, günlük idame dozlarının ayarlanmasını gerekli kılabılır. Yaşlı hastalarda hem dağılım hacmi hem de ilaç klerens hızı azalmıştır. Digoksin, ilacın geniş dağılım hacminden ötürü (4-7 L/kg), hemodiyaliz ile etkili biçimde uzaklaştırılmaz. Başlıca doku rezervuarı iskelet kasıdır ve dozlam, tahmini yağsız vücut kitlesine dayanmalıdır. Digoksin'in sıvı-dolgu kapsülleri (LANOXICAPS), tabletlerinden (LANOXIN) daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Digoksin intravenöz uygulama için mevcuttur.

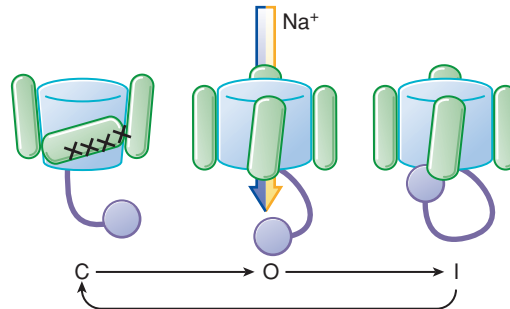
Kronik böbrek yetmezliği digoksin'in dağılım hacmini azaltır ve bu nedenle ilacın idame dozajının azaltılmasını gerekli kılar. Dolaşımdaki digoksin düzeylerini etkileyebilen ilaç etkileşimleri arasında verapamil, amiodaron, propafenon ve spironolakton gibi, yaygın olarak kullanılan, kalp-damar sistemine etkili çeşitli ilaçlar bulunmaktadır. Digoksin ile tedavi edilen hastalarda, hızlı Ca^{2+} uygulaması malign aritmilerin gelişme riskini artırır. Elektrolit bozuklukları, özellikle de hipokalemi, asit-baz dengesizliği ve altta yatan kalp hastalığının tipi hastaların digoksin



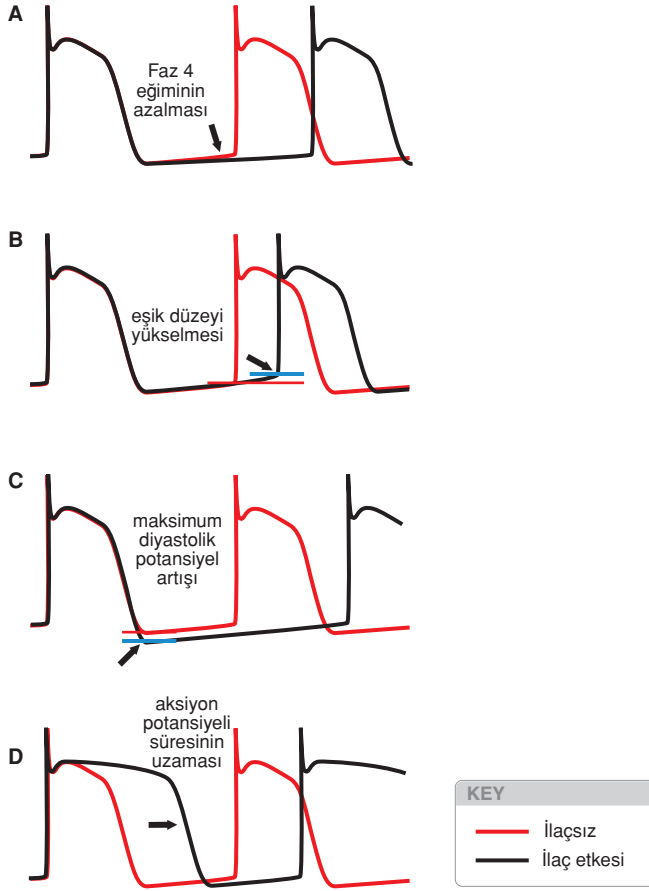
Şekil 29-1 K^+ ve Na^+ için dinlenim halindeki kardiyak hücrede elektriksel ve kimyasal gradientler. İçe yönelik K^+ kanalları K^+ iyonlarının zar boyunca hareket etmesine izin verecek şekilde açık (sol) ve transmembranal potansiyel E_K 'ya yakın. Tam tersi şekilde Na^+ kanal proteinleri dinlenim halindeki hücrelerde kapalı konformasyonda (sağ) oldukları için büyük bir net sürme kuvveti olmasına rağmen Na^+ hücreye girmez.

transmembran potansiyelinin E_{Na} (+65 mV)'ya doğru artmasına izin verecek şekilde Na^+ kanal proteinleri kapalı (dinlenim) durumdan açık (iletim) duruma geçer. Bu anı Na^+ iyonu hareketi sadece bir milisaniye kadar sürer, daha sonra Na^+ kanal proteini hızla "inaktif", iletimin olmadığı duruma geçer. Aksiyon potansiyelinin Faz 0'ının (dV/dt_{maks} veya V_{maks}) maksimum fırlama eğimi (Şekil 29-3) büyük oranda Na^+ akımı ile sağlanır ve yayılan aksiyon potansiyelinin iletim hızında rol oynar. Normal koşullar altında, Na^+ kanalları bir kez inaktif olduklarında kapalı konformasyona dönmeden tekrar açılmazlar.

Bazı hücrelerin aksiyon potansiyellerinin plato fazı sırasında da bir grup Na^+ kanalı açılmaya devam edebilir ve daha fazla içe akım sağlar. Na^+ kanalının kardiyak izoformundaki bazı mutasyonlar; ileriki dönemde düzgün olarak inaktive olmayan kanal sayısını artırabilir dolayısıyla aksiyon potansiyelini uzatır ve bir tür konjenital uzun QT sendromuna neden olabilir. Bununla birlikte genelde, hücre zarı repolarize olduğunda, negatif zar potansiyeli Na^+ kanal proteininin "inaktif" formdan "kapalı" konformasyona dönmesine neden olur. Na^+ kanalının durumu ile transmembran potansiyeli arasındaki ilişki birçok hücrede iletim ve yanıtızlığın önemli bir göstergesidir.



Şekil 29-2 Voltaja duyarlı kanalların yaşam döngüsü. Voltaj-bağımlı konformasyon değişiklikleri kanaldan Na^+ geçişini belirler. Hiperpolarize potansiyellerde, kanal kapalı bir konformasyondadır (K) ve hiç akım yoktur. Depolarizasyon başladığında, kanal açılır (A) ve iletime izin verir. Depolarizasyon devam ettikçe kanal altbiriminde bir bölge mevcut akımı bloke etmek için hareket eder ve kanalı inaktif, iletimin olmadığı (I) bir duruma getirir. Normal dinlenme Em potansiyelinin düzelmesi konformasyonu kapalı duruma getirir. Yapısal detaylar için Şekil 20-2'ye bakınız.



Şekil 29-9 Spontan deşarj hızının azaltılmanın dört yolu. Mavi yatay çizgi eşik potansiyelini gösterir.

aralıklarını ancak çok yüksek kalp hızlarında artırır. τ_{recovery} değerleri 10 saniyenin üzerindeki ilaçlar (flekainid gibi) da PR aralığını uzatmaya eğilim gösterirler; bunun ek olarak Ca^{2+} kanal bloke edici etkisinin (aşağı bakınız) olup olmadığı veya AV düğüm bölgesindeki hızlı-yanıt veren dokularda da bloğa neden olup olmadığı bilinmemektedir. PR aralığı üzerindeki ilaç etkileri ayrıca otonomik etkililerle yüksek oranda modifiye edilirler. Örneğin, kinidin genelde büyük ölçüde vagolitik özelliğinin sonucu olarak PR aralığını kısaltmaya eğilimlidir. Aksiyon potansiyelin süresi Na^+ kanal bloğu ile ya hiç etkilenmemiştir ya da kısalmıştır; bazı Na^+ kanal-bloke edici ilaçlar kardiyak aksiyon potansiyelini genellikle K^+ kanal bloğu gibi diğer mekanizmalarla uzatırlar (Bkz. Tablo 29-3).

Na^+ kanal bloğu otomatiseyi azaltır (Şekil 29-9B) ve GAD ve EAD'den kaynaklanan tetiklenmiş etkinliği inhibe edebilir. Çoğu Na^+ kanal blokörü Faz 4'ün eğimini de azaltır (Şekil 29-9A). Anatomi olarak belirlenmiş bir *re-entry* durumunda, Na^+ kanal blokörleri *re-entrant* dalganın yayılımını söndürmek için başarıyla iletimi azaltabilirler. Ancak Na^+ kanal bloğuna bağlı iletimin yavaşlaması *re-entry*'yi artırabilir. Bu nedenle, alınan bir ilacın *re-entrant* aritmileri artırması veya baskılması, ilacın yanıtsızlık üzerine etkisi ile kısmi bir *re-entrant* devredeki iletim üzerine olan etkisi arasındaki dengeye bağlıdır. *Lidokain* ve *meksiletin* kısa τ_{recovery} değerlerine sahiptirler ve atriyal fibrilasyon veya flaterde yararlı olmazlarken, *kinidin*, *flekainid*, *propafenon* ve benzeri ajanlar bazı hastalarda etkilidirler. Bu ajanların büyük çoğunluğunun antiaritmik etkinliklerinde K^+ kanal blokajının rolü vardır.

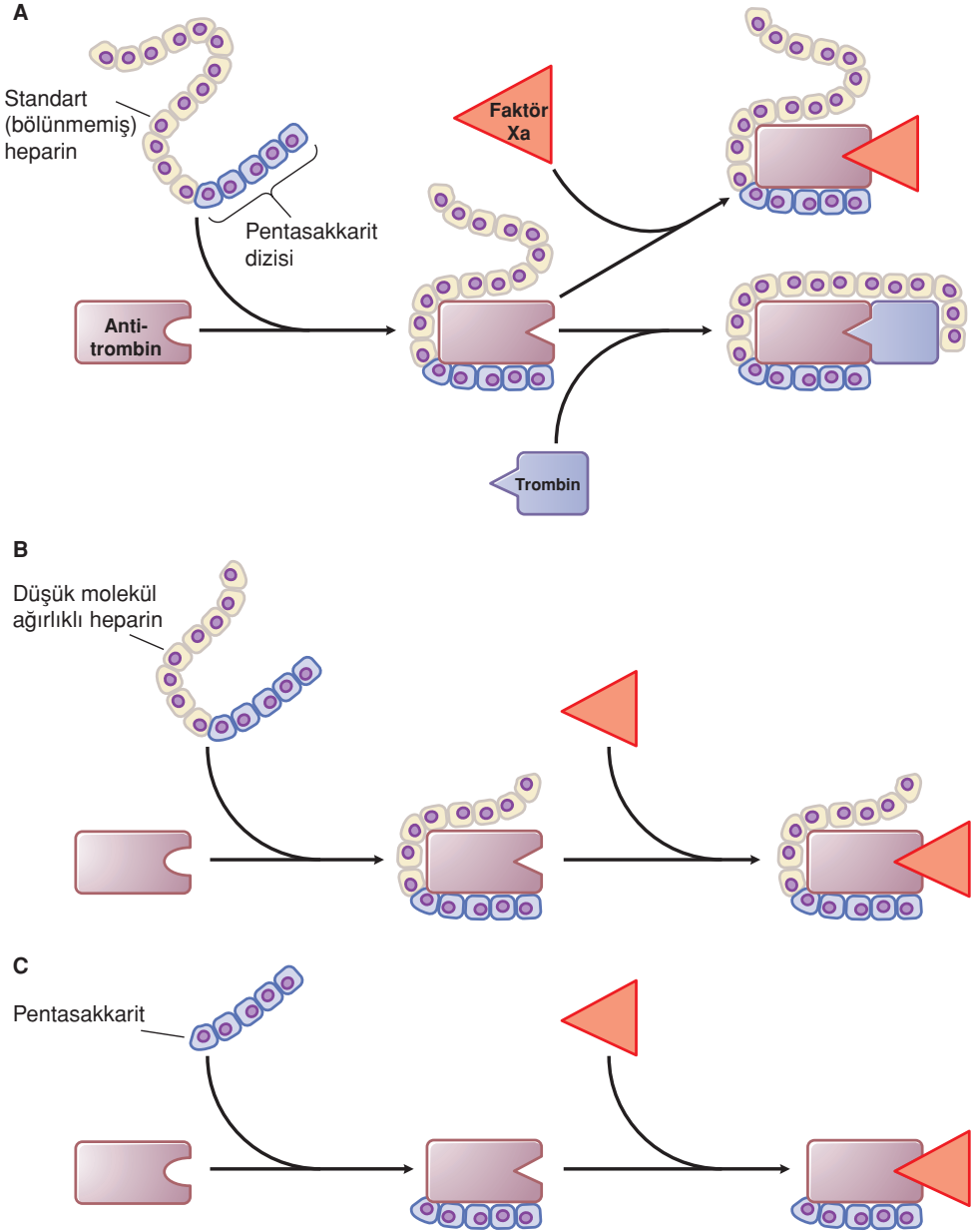
Geç Na^+ Kanal Akımı Bloğu. Uzun QT sendromunun tip 3 (LQT3)'ü Na^+ kanalının kardiyak izoformundaki inaktivasyon defekti ile oluşan geç içe yönelik Na^+ akımı ile karakterizedir. Bu geç akım, aksiyon potansiyeli süresini uzatır ve aritmie yatkınlık sağlar. *Meksiletin* gibi lokal anesteziye sahip birçok ilaç bu geç akımı bloke eder ve LQT3 hastalarını başarıyla tedavi etmekte kullanılabilir.

Tablo 29-5

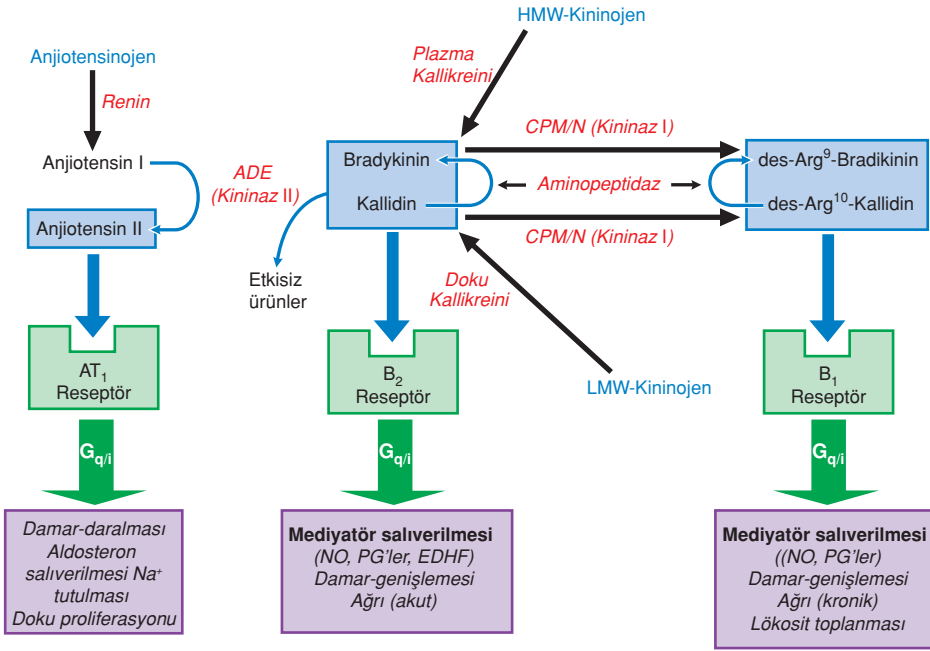
Antiaritmik ilaçların Farmakokinetik Özellikleri ve Dozları

İLAÇ	BİYİYARLANIM		ELİMİNASYON			ELİMİNASYON YARILANMA ÖMRÜ $t_{1/2}$ *	AKTİF METABOLİT(LER)	ETKİLİ C_p	MUTAD DOZLAR ^c	
	İLK-GEÇİŞ METABOLİZMASI İLE AZALTILMIŞ	İLK-GEÇİŞ METABOLİZMASI İLE AZALTILMIŞ	BÖBREK	KARACİĞER	DİĞER				YÜKLEME DOZLARI	İDAME DOZLARI
Adenozin ^d Amiodaron		✓		✓	✓	<10 sn haftalar	✓ ✓	0.5-2 µg/ mL	6-12 mg (sadece iv) 800-1600 mg/gün X 1-3 hafta (iv; 24 saatte 1000 mg)	400 mg/gün (iv; 0.5 mg/ dak)
Digoksin	~%80		✓			36 s		0.5-2.0 ng/mL	12-24 saatın üstünde sürede 0,6-1 mg	0,0625-0,5 mg/24 saat
Diltiazem	✓			✓		4 s	(x)		10 dk'nın üstünde sürede 0,25 mg/ kg (iv)	5-15 mg/s (iv); 180-360 mg/ gün 3-4 doza bölünmüş şekilde (hızlı salınım), 120-180 mg 24 saatte bir (uzatılmış salınım) 150 mg/ 6 saat (hızlı salınım), 300 mg (kontrollü salınım)f 0,5 mg/ 12 saat 400 mg/ 12 saat 0,05-0,3 mg/kg/dk 4 dakika boyunca (iv)
Dizopiramid	>%80		✓	✓		4-10 s	(x)	2-5 µg/ mL		
Dofetilid	>%80		✓	(x)		7-10 s				
Dronedaron	✓	>%98	✓			13-19 s	✓			
Esmolol			✓		✓	5-10 dk				

(devam ediyor)



Şekil 30-5 Heparin, düşük-molekül-ağırlıklı heparin (DMAH) ve sentetik bir pentasakkarit olan fondaparinux'un etki mekanizması. **A.** Heparin antitrombin'e, içerdiği pentasakkarit dizisi ile bağlanır. Bu, antitrombin'in reaktif merkez kıvrımında yapısal bir değişiklik oluşturarak onun faktör Xa ile etkileşmesini hızlandırır. Trombin inhibisyonunu güçlendirmek için, heparin antitrombin'e ve trombin'e aynı anda bağlanmalıdır. Yalnızca en az 18 sakkarit biriminden oluşan (molekül ağırlığı ~5.400 Da) heparin zincirleri bu köprü kurma işlevini gerçekleştirmeye yetecek uzunluktadır. Ortalama ~15.000 Da'luk bir molekül ağırlığı ile, neredeyse tüm heparin zincirleri bunu yapmaya yetecek uzunluktadır. **B.** DMAH, faktör Xa'nın antitrombin tarafından inhibisyonunu trombin'den daha fazla güçlendirme (potansiyalize etme) kapasitesine sahiptir çünkü DMAH zincirlerinin (ortalama molekül ağırlığı ~4.500-5.00 Da) yansı antitrombin ile trombin arasında köprüleme yapmak için çok kısadır. **C.** Pentasakkarit, yalnızca faktör Xa'nın antitrombin tarafından inhibisyonunu hızlandırır; pentasakkarit antitrombin ile trombin arasında köprüleme yapmaya yetmeyecek kadar kısadır.



Şekil 32-2 Kallikrein-kinin ve renin-angiotensin sistemlerinde sentez ve sinyalleme. Bradikinin, plazma kallikreini'nin yüksek-moleküler-ağırlıklı (HMW) kininojen üzerine etkisiyle oluşur, kallidin ise düşük-moleküler-ağırlıklı (LMW) kininojen'in doku kallikreini tarafından hidrolizi ile saliverilir. Kallidin ve bradikinin, B_2 reseptörünün doğal ligandlarıdır fakat plazma zarına-bağlı karboksipeptidaz M (CPM) veya çözünebilir plazma karboksipeptidaz N (CPN) gibi kininaz tip I enzimleri tarafından C-terminal Arg'in uzaklaştırılmasıyla B_1 reseptörünün eşlenik agonistlerine dönüşebilirler. Kallidin veya [des-Arg10]-kallidin, N-terminal Lys kalıntısının aminopeptidaz tarafından ayrılmasıyla, etkin peptitler olan bradikinin veya [des-Arg9] bradikinin'e dö-nüşebilir. Benzer şekilde, anjiyotensin I, reninin anjiyotensinojen üzerine etkisi ile oluşur. Anjiyotensin I anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) tarafından etkin peptit anjiyotensin II (Ang II)'ye dönüştürülür. Bu 2 sistemin ters-yönlü etkileri vardır. Bradikinin B_2 reseptörleri aktive ederek Na^+ itirahını uyaran bir damar-genişleticidir. Ang II, AT_1 reseptör aktivasyonu yoluyla aldosteron saliverilmesine ve Na^+ tutulmasına yol açan güçlü bir damar-daraltıcıdır. ADE, eş-zamanlı olarak etkin Ang II'yi oluşturur ve bradikinin ve kallidin'i inhibe eder; dolayısıyla, etkileri prohipertansifler ve ADE inhibitörleri ise etkili antihipertansif ajanlardır.

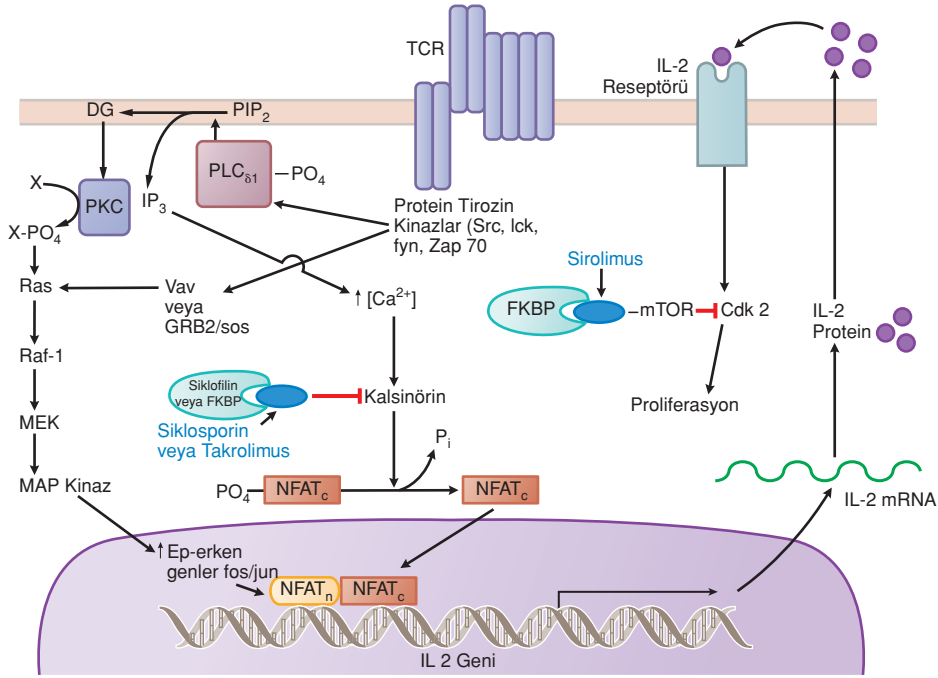
eder, oysa B_1 reseptörünün sentezi inflamatuvar koşullarda inflamatuvar mediyatörlerle indüklenir. B_1 ve B_2 reseptörlerinin her ikisi de G_q proteinleri ile kenetlenerek PLC'yi aktive eder ve hücre-içi Ca^{2+} ı artırır; fizyolojik yanıt belli hücre türlerindeki reseptör dağılımına ve agonistlerle işgaline bağlıdır. Örneğin, endotel hücrelerinde, B_2 reseptörlerin aktivasyonu Ca^{2+} -kalmodulin-bağımlı eNOS aktivasyonu ve NO üretimiyle sonuçlanır, NO da sıklıkla GMP birikmesine ve yakındaki düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olur. Ancak, inflamatuvar koşullar altındaki endotel hücrelerinde, B_1 reseptör uyarımı iNOS ekspresyonunun G_i ve MAP-kinaz'a bağımlı aktivasyonu aracılığıyla uzun süreli NO üretimine yol açar. Düz kas hücrelerinde, G_q ile kenetli kinin reseptörlerinin aktivasyonu [Ca^{2+}] artışına ve kasılmaya yol açar. Bradikinin G_q ve $\beta\gamma$ alt-birimleri aracılığı ile pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörü NF- κB 'yi etkinleştirir ve aynı zamanda MAP kinaz yolağını da aktive eder. B_1 ve B_2 reseptörleri G_i ile de kenetlenebilirler PLA₂'yi aktive ederler, araşidonik asit saliverilmesine ve inflamatuvar mediyatörler ve damar-genişletici epoksiekoizatrienoik asitler (EET'ler), EDHF ve prostasiklin dâhil çeşitli metabolitlerin lokal olarak oluşmasına yol açarlar. Kallikrein ayrıca intrinsik kan pıhtılaşma yolağında da rol oynar.

B_1 reseptörü karboksipeptidazlar N ve M'in etkileriyle oluşan bradikinin ve kallidin'in des-Arg metabolitleri tarafından aktive edilir (Bkz. Tablo 32-3). İlginç olarak, karboksipeptidaz M ve B_1 reseptörü hücre yüzeyinde etkileşerek etkili bir sinyalleme kompleksi oluştururlar. Normalde B_1 reseptörleri birçok dokuda bulunmaz veya çok az ekprese edilirler. B_1 ekspresyonu doku hasarı, inflamasyon ve sitokinler, endotoksinler ve büyüme faktörleri tarafından artırılır. Karboksipeptidaz M ekspresyonu da sitokinlerle artırılır, bu artış bazen B_1 reseptör etkilerinin B_2 etkilerine baskın olabileceği bir dereceye varabilir. B_1 ve B_2 reseptörlerin zamansal downregülasyon süreçleri de farklıdır; B_2 reseptör yanıtı hızla duyarsızlaşır, oysa B_1 yanıtı duyarsızlaşmaz. Bu durum, olasılıkla B_2 reseptörün C-terminal kuyruğunda bulunan Ser/Thr-den zengin kümenin modifikasyonundan dolayıdır, B_1 reseptör dizisinde bu yapı korunmamıştır.

Tablo 34-2

NSAİİ'lerin Karşılaştırılması: Salisilatlar, Asetaminofen ve Asetik Asit Türevleri

GRUP/İlaç	FARMAKOKİNETİK	DOZLAM ^d	YORUM	ASİRİN İLE KARŞILAŞTIRMA
Salisilatlar				
Aspirin	Doruk C _a ^a Proteine bağlanma Metabolitler ^b t _{1/2} ^c , terapötik t _{1/2} ^c toksik doz	1 st %80-90 Salisilürik asit 2-3 st 15-30 st	Antitrombosit Ağrı/ateş 3 25-650 mg/4-6 st Romatizmal ateş 1 g/4-6 st Çocuklarda 10 mg/kg/4-6 st	Trombositteki COX-1'in kalıcı inhibisyonu Başlıca yan tesirleri: Gİ, kanama süresinde artış, aşırı duyarlılık Akut ateşli hastalığı olan çocuklarda kaçınılmalı
Diflunisal	Doruk C _a Proteine bağlanma Metabolitler t _{1/2}	2-3 st %99 Glükuronür 8-12 saat	8-12 saatte bir 250-500 mg	Salisilata metabolize olmaz. Yarışmalı COX inhibitörü Anne sütüne geçer. Analjezik ve antiinflamatuar, etki 4-5 kat daha güçlü Antipiretik, daha zayıf Trombosit ve Gİ'de daha az yan tesirler
Para-aminofenol türevi				
Asetaminofen	Doruk C _a Proteine bağlanma Metabolitler t _{1/2}	30-60 dakika %20-50 Glükuronürler (%60); sülfatlar (%35) 2 st	4 saatte bir 10-15 mg/kg (en çok 5 doz/24 st)	Olağan dozlarda özgül-olmayan baş ağrısı inhibitör Etki gücü peroksitler tarafından değiştirilebilir. aşımı => toksik metabolit, karaciğer nekrozu
Asetik asit türevleri				
İndometazin	Doruk C _p Proteine bağlanma Metabolitler t _{1/2}	1-2 st %90 O-demetil (%50); değişmemiş (%20) 2.5 st	Günde 2-3 kez 25 mg; gece 75-100 mg	Analjezik/antipiretik, eş-değer Antiinflamatuar, Gİ ve trombositler etkiler < aspirin 1000 mg/gün
				10-40 kat daha güçlü etki; intolerans dozu sınırlar



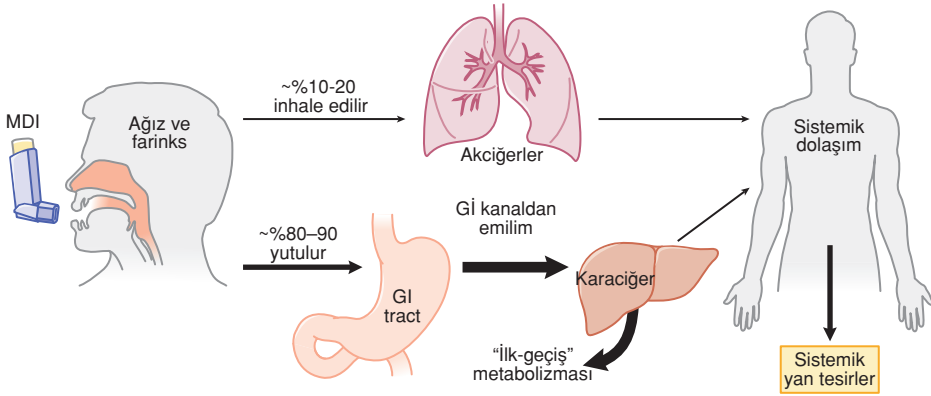
Şekil 35-1 Siklosporin, takrolimus ve sirolimus'un T hücreleri üzerindeki etki mekanizmaları. Siklosporin ve takrolimus immünofilinlere (sırasıyla, siklofilin ve FK506 bağlayıcı protein [FKBP]) bağlanarak fosfatase kalsinörini ve etkinleştirilmiş T hücrelerin nükleer faktörü (*nuclear factor of activated T cells*; NFAT)'nin çekirdek içine yer-değiştirmesine izin veren, kalsinörinle-katalize edilen defosforilasyonu inhibe eden bir kompleks oluşturur. NFAT, interleukin-2 (IL-2) ve diğer büyüme ve farklılaşma ile ilişkili sitokinlerin (lenfokinler) transkripsiyonu için gereklidir. Sirolimus (rapamisin), IL-2 reseptöründen sonraki basamaklarda iş görür, FKBP'ye bağlanır; FKBP-sirolimus kompleksi hücre-döngüsünün ilerlemesinde yer alan bir kinaz olan "rapamisin'in memelideki hedefi (*mammalian target of rapamycin*; mTOR)'ne bağlanır ve onu inhibe eder. T-hücresi reseptörü (TCR) majör histokompatibilite kompleksine bağlı antijenleri tanıır. (Clayberger C, Krensky AM'nin izniyle yeniden düzenlenmiştir. Mechanisms of allograft rejection. Neilson EG, Couser WG, eds., Immunologic Renal Diseases, 2. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, sayfalar 321–346. <http://lww.com>.)

NFAT'ın çekirdeğe yer-değiştirmesini önler ve T-hücresi aktivasyonunu inhibe eder. Böylece, hücre-içi reseptörler farklı olsa da, siklosporin ve takrolimus immünosüpresyon için aynı yolu hedefler.

ADME. Takrolimus oral uygulama için kapsüller (0,5, 1 ve 5 mg) ve enjeksiyonluk bir çözelti olarak (5 mg/ml) mevcuttur. Farmakokinetiğindeki bireyler-arası değişkenlik nedeniyle optimum tedavi için bireyselleştirilmiş dozlam gerekir. Takrolimus için örneklem alınacak en iyi bölme (kompartman) tam kan gibi gözükmemektedir; takrolimus için tam kandaki çukur (en düşük; *trough*) ilaç derişimi ile klinik seyir arasındaki bağıntı (korelasyon), siklosporin için olana göre daha fazladır. Hedef derişimler, erken preoperatif dönemde 10-15 ng/ml ve transplantasyondan 3 ay sonra 100-200 ng/ml'dir. Gİ emilimi tam değildir ve değişkendir. Besinler emilimin hızını ve derecesini azaltırlar. Takrolimus, esasen albümin ve α -1 asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine %75-99 oranında bağlanır. Takrolimus'un $t_{1/2}$ 'si ~12 saattir. Takrolimus, büyük ölçüde karaciğerde CYP3A ile metabolize olur; metabolitlerinden bazıları etkindir. Ana ilacın ve metabolitlerinin büyük bölümü dışkı içinde atılır.

Tedavide Kullanımları. Takrolimus, siklosporin'e benzer şekilde, solid-organ allograft reddinin profilaksisinde endikedir (Bkz. "Siklosporin") ve "terapötik" düzeylerdeki siklosporin'e rağmen red olayının geliştiği hastalarda bir kurtarma tedavisi olarak endikasyon dışı kullanılır. Önerilen başlangıç oral dozları erişkin hastalar için böbrek naklinde 0,2 mg/kg/gün, karaciğer naklinde 0,1-0,15 mg/kg/gün, kalp naklinde 0,075 mg/kg/gün, çocuk hastalar içinse karaciğer naklinde ikiye bölünmüş dozlar halinde 12 saat arayla 0,15-0,2 mg/kg/gündür. Bu dozajlarla kandaki çukur (en düşük) ilaç düzeylerinin tipik olarak 5- ilâ 20-ng/mL aralığında olması amaçlanır.

Toksiste. Nefrotoksiste, nörotoksiste (örn., tremor, baş ağrısı, motor bozukluklar, nöbetler), Gİ yakınmalar, hipertansiyon, hiperkalemi, hiperglisemi ve diyabet takrolimus kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Takrolimus'un pankreas β adacık hücreleri üzerine olumsuz bir etkisi vardır ve glukoz intoleransı ve diabetes mellitus, takrolimus-temelli immünosüpresif tedavinin iyi-tanımlanmış komplikasyonlarıdır. Diğer immünosüpresif ajanlarla olduğu gibi, ikincil tümörler ve fırsatçı enfeksiyonlar yönünden bir risk artışı vardır. Dikkat çekici bir şekilde, takrolimus ürik asit ve LDL kolesterolü olumsuz etkilemez. İshal ve alopesi, eş-zamanlı mikofenolat tedavisi uygulanan hastalarda yaygındır.



Şekil 36-3 İnhal edilen ilaçların dağılımı (örn., kortikosteroidler, β_2 agonistler). İnhalasyon tedavisi ilacı doğrudan fakat eksik olarak akciğerlere ulaştırır. Akciğerler ile orofarinks arasındaki dağılım çoğunlukla parçacık büyüklüğüne ve uygulama yönteminin verimliliğine bağlıdır. Maddenin çoğu yutulacak ve emilecek, karaciğerde ilk-geçiş etkisine uğradıktan sonra sistemik dolaşıma geçecektir. İlaçın bir kısmı da akciğerlerden emilerek sistemik dolaşıma geçecektir. Büyük-hacimli ara hazne kullanımı orofarinkse çöken ilaç miktarını azaltarak yutulan ve GI kanaldan emilen miktarını azaltacak, dolayısıyla da sistemik tesirleri sınırlandıracaktır. MDI, ölçülü-doz inhaler.

ORAL YOL

Akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar ağız yolundan da verilebilir. Aynı etkiyi oluşturmak için gereken oral dozun inhalasyon dozundan çok daha yüksek (genellikle ~20:1 oranında) olması nedeniyle sistemik yan tesirler daha sık görülür. *Bir ilaç (örn., β_2 agonist veya kortikosteroid) için inhalasyon yolu veya oral yol arasından seçim yapılacaksa inhalasyon yolu tercih edilmelidir, oral yol inhaler kullanamayan az sayıda hasta (örn., küçük çocuklar, ellerinde şiddetli artrit gibi fiziksel problemi olan hastalar) için düşünülmelidir.* Teofilin inhalasyon yolu ile etkisizdir; sistemik olarak verilmelidir. Kortikosteroidlerin de parenkimal akciğer hastalıklarında (örn., interstisyel akciğer hastalıklarında) oral verilmesi gerekebilir.

PARENTERAL YOL

İntravenöz yol, GI kanaldan ilaç emiliminin mümkün olmadığı ağır hastalarda düşünülmelidir. Yüksek plazma derişimlerine bağlı olarak yan tesirler genellikle daha sıktır.

BRONŞ-GENİŞLETİCİLER (BRONKODİLATÖRLER)

Bronş-genişletici ilaçlar *in vitro* koşullarda daralmış hava yolu düz kasını gevşetirler ve *in vivo* koşullarda astmada hava yolu tıkanmasının hızla giderilmesine neden olurlar. Bronş-daralmasını da önlerler (ve böylece bronşları korurlar). Günümüzde klinik kullanımdaki bronş-genişleticiler üç ana sınıfa ayrılır:

- β_2 adrenerjik agonistler (sempatomimetikler)
- Teofilin (metilksantin)
- Antikolinergik ajanlar (muskarinik reseptör antagonistleri)

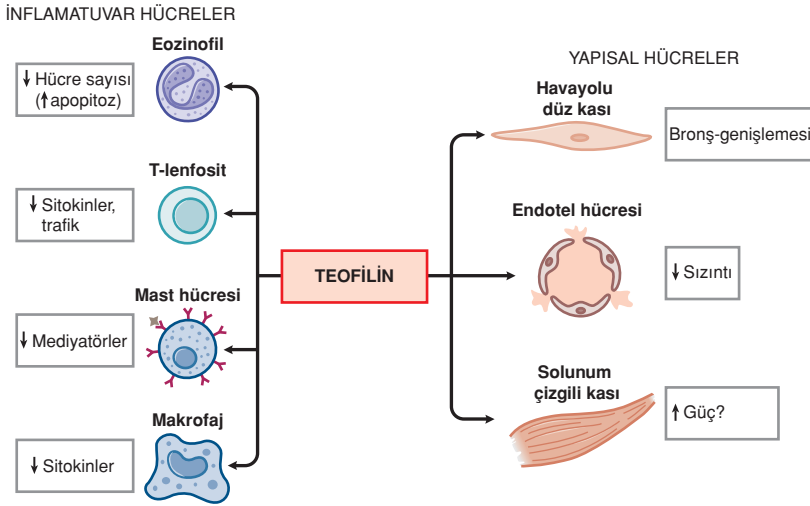
Kromolin sodyum gibi bronş kasılmasını önleyen ilaçların doğrudan bronş-genişletici etkisi yoktur ve oluşmuş bronş-daralması sırasında etkisizdirler. Anti-lökotrienlerin (lökotrien reseptör antagonistleri ve 5'-lipoksijenaz inhibitörleri) bazı astma hastalarında çok az bronş-genişletici etkisi vardır ve bronş kasılmasını önler gözükürler. Kortikosteroidler hava yolu obstrüksiyonunu aşamalı olarak düzelteler de hava yolu düz kasının kasılması üzerinde doğrudan etkileri yoktur, bu nedenle bronş-genişletici olarak kabul edilmezler.

β_2 ADRENERJİK AGONİSTLER

İnhal β_2 agonistler en etkili bronş-genişleticiler oldukları ve doğru kullanıldıklarında çok az yan tesire sahip oldukları için astmada yeğlenen bronş-genişletici tedavidirler. Bu ajanların (albuterol, terbutalin, salmeterol, formoterol, indakaterol ve ilgili bileşikler) temel farmakolojileri 8. ve 12. bölümlerde sunulmuştur.

ETKİ MEKANİZMASI

Hava yolu düz kasındaki β_2 reseptörlerin agonist ile uyarılması G_s -adenilat siklaz-cAMP-PKA yolğunun aktive olmasına ve bunu izleyen fosforilasyon olayları ile bronş düz kası gevşemesine yol açar (Şekil 36-4), kasılmayı başlatan Ca^{+2} ile uyarılan olayları etkili bir şekilde tersine çevirir.



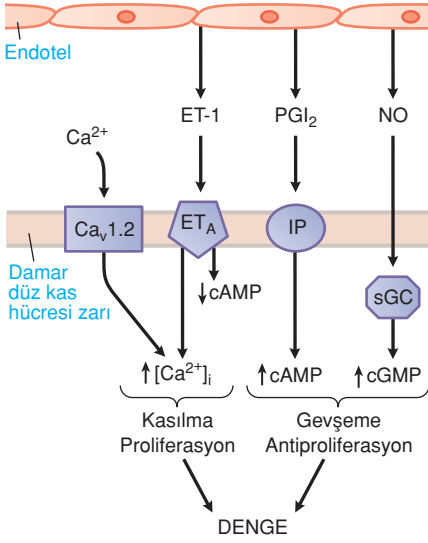
Şekil 36-5 Teofilin hava yollarındaki çeşitli hücre tiplerini etkiler.

ETKİ MEKANİZMASI. Teofilin'in etki mekanizmaları hala kesin değildir. Bronş-genişletici etkisine ek olarak, teofilin'in bronş-genişleticilik dışında, astma ve KOAH'taki etkililiğiyle ilişkili olabilecek pek çok etkisi vardır (Şekil 36-5). Çeşitli moleküler etki mekanizmaları ileri sürülmüştür:

- **Siklik nükleotid fosfodiesterazların inhibisyonu.** Teofilin seçici-olmayan bir fosfodiesteraz (PDE) inhibitörüdür. Teofilin'in bronş-genişletici etkisinden, olasılıkla PDE inhibisyonu ve ona eşlik eden hücresel siklik AMP ve siklik GMP artışı sorumludur (Bkz. Şekil 36-4). Düz kas gevşemesinde tanımlanmış PDE izoenzimleri arasında PDE3, PDE4 ve PDE5 bulunur.
- **Adenozin reseptör antagonizması.** Teofilin terapötik derişimlerde adenozin reseptörlerini antagonize eder. Adenozin, astma hastalarındaki hava yollarında histamin ve lökotrienlerin saliverilmesi aracılığıyla bronş-daralmasına neden olur. A₁ reseptörlerin antagonizması kardiyak aritmi ve nöbetleri de içeren ciddi yan tesirlerden sorumlu olabilir.
- **İnterlökin-10 saliverilmesi.** IL-10 geniş bir anti-inflamatuvar etki spektrumuna sahiptir ve astmada IL-10 salgılanmasının azaldığına dair kanıt vardır. IL-10 saliverilmesi teofilin tarafından artırılır ve bu etkiye PDE aktivitelerinin inhibisyonu tarafından aracılık ediliyor olabilir.
- **Gen transkripsiyonuna etkiler.** Teofilin, pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin hücre çekirdeğine yer-değiştirmesini (translokasyonunu) önleyerek, olasılıkla astma ve KOAH'taki inflamatuvar genlerin ekspresyonunu azaltır. Ancak bu etkiler yüksek derişimlerde görülür ve PDE inhibisyonu aracılığıyla düzenleniyor olabilir.
- **Apoptoz üzerine etkileri.** Granülositlerin yaşam süresinin, apoptozdaki bir azalmaya bağlı olarak uzaması astma (eozinofiller) ve KOAH'ta (nötrofiller) kronik inflamasyonun sürdürülmesinde önemli olabilir. Teofilin, nötrofil ve eozinofillerin *in vitro* apoptozunu teşvik eder. Bu etkiye adenozin A_{2A} reseptörlerinin antagonize edilmesi aracılık ediyor olabilir. Teofilin T lenfositlerdeki apoptozu PDE inhibisyonu aracılığıyla da indükler.
- **Histon deasetilaz aktivasyonu.** Histon deasetilaz-2 (HDAC2)'nin glukokortikoid reseptörleri tarafından artırılması inflamatuvar genleri susturur. Terapötik derişimlerde teofilin, HDAC'yi aktive ederek kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkilerini artırır. Bu mekanizmaya oksidatif stres tarafından etkinleştirilen PI3-kinaz- δ 'nın inhibisyonu aracılık eder gibi durmaktadır.

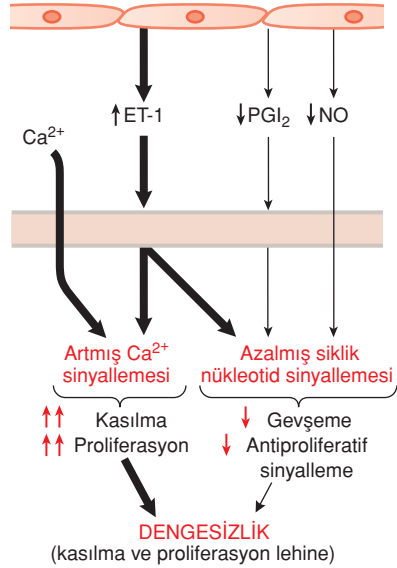
BRONŞ-GENİŞLETİCİLİK DIŞINDAKİ ETKİLER. Teofilin'in astmada anti-inflamatuvar etkilerinin olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Örneğin, teofilin ile ağız yolundan kronik tedavi, inhale alerjene verilen geç yanıtı inhibe eder ve alerjen satışmasından sonra eozinofillerin ve CD4⁺ lenfositlerin hava yollarına infiltrasyonunu azaltır. KOAH hastalarında, teofilin indüklenmiş balgamdaki toplam nötrofil sayısını ve oranını, IL-8 derişimini ve nötrofil kemotaksik yanıtları azaltır. KOAH hastalarında teofilin'in kesilmesi hastalığın kötüleşmesine neden olur. KOAH'lı hastalardan alınan hücrelerde *in vitro* ortamda teofilin kortikosteroidlere yanıt-verirliği artırabilir, kortikosteroid direncini tersine çevirebilir.

A. Düz kas tonusunu etkileyen endotelial etkenler



C. PAH'ta ilaç etkileri

B. PAH'taki değişiklikler



Şekil 36–11 Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH)'nda endotel ile damar düz kası arasındaki etkileşimler. **A.** Normal pulmoner arterde, daraltıcı ve gevşetici etkenler arasında bir denge vardır, bu damar düz kasındaki Ca^{2+} sinyalleme yolları ve siklik nükleotid sinyalleme yolları arasındaki bir yarışma olarak görülebilir. Endotelin (ET-1) damar düz kas hücrelerindeki ET_A reseptörüne bağlanır ve G_q -PLC-IP₃ yolağını aktive ederek sitozolik Ca^{2+} 'u artırır; ET-1 G_i ile de kenetlenilebilir ve siklik AMP (cAMP) üretimini inhibe eder. Depolarize olmakta olan damar düz kas hücrelerinde, Ca^{2+} L-tipi Ca^{2+} kanalı ile ($Ca_v1.2$) içeri girebilir. Endotel hücreleri de gevşetici faktörler üretir, prostasiklin (PGI_2) ve NO. NO çözünebilir guanilil siklaz (cGC)'ı uyarak damar düz kas hücrelerinde siklik GMP (cGMP) birikmesine neden olur; PGI_2 IP reseptörüne bağlanır ve cAMP üretimini uyarır; bu siklik nükleotidlerin artması damar düz kas gevşemesini destekler (Bkz. Şekiller 36–4 ve 3–11). **B.** PAH'ta, ET-1 üretimi artmış, PGI_2 ve NO üretimleri azalmış ve denge damar düz kasının kasılması ve proliferasyonu yönüne doğru kaymıştır.

Ambrisentan (LETAIRIS) seçici bir ET_A reseptör antagonistidir. Ağız yolundan günde bir kez 5-10 mg dozda kullanılır, klinik etkililiği ve olumsuz tesirleri bosentan'inkilere benzer. Ambrisentan kullanımı da karaciğer aminotransferazlarının aylık olarak izlenmesini gerektirir. **Sitaksentan** (THELIN, ABD'de bulunmaz) seçici bir ET_A reseptör antagonistidir, pazarlama-sonrası bildirimlerde PAH hastalarında ilaca bağlı ölümcül karaciğer komplikasyonları bildirildiğinden piyasadan çekilmiştir.

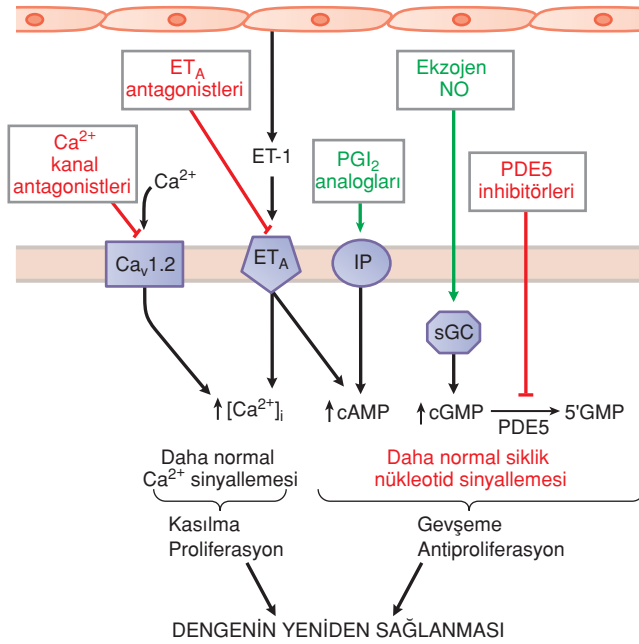
PDE5 İNHİBİTÖRLERİ

Nitrik oksit çözünebilir guanilat siklaz'ı aktive ederek siklik GMP'yi artırır; cGMP PDE5 tarafından 5'GMP'ye hidrolize edilir (Bkz. Bölüm 27). cGMP'nin düz kasta artması gevşemeye neden olur (Bkz. Bölüm 3); PDE5 inhibisyonu bu gevşemeyi belirginleştirir ve uzatır. Akciğer damar yatağında PDE5 inhibisyonu damar-genişlemesi oluşturur.

SİLDENAFİL. Sildenafil (REVATIO) erektil işlev bozukluğunda kullanılan dozdan (100 mg; Bkz. Bölüm 27) daha düşük bir dozda (günde 3 kez ağızdan 20 mg) uygulanan seçici bir PDE5 inhibitörüdür. PAH hastalarında pulmoner direnci düşürmede ve egzersiz toleransını artırmada etkilidir. Yan tesirleri arasında baş ağrısı, sıcak basması, dispepsi ve görme bozuklukları bulunur.

TADALAFİL. Tadalafil (ADCIKCA) sildenafil'den daha uzun etki süresine sahip olduğu için günde-bir dozlam için uygun olabilir.

C. PAH'ta ilaç etkileri

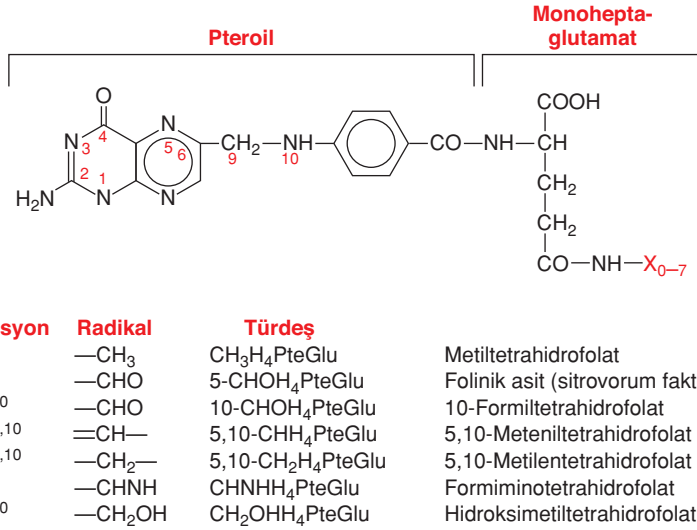


Şekil 36–11 Devamı C. PAH tedavisi yaparken, ET_A reseptör antagonistleri ET-1'in kasıcı etkilerini azaltabilir ve Ca²⁺ kanal antagonistleri Ca²⁺'a bağımlı kasılmayı daha da azaltabilir. Damar-genişlemesini (damar düz kas gevşemesi) desteklemek amacıyla ekzojen PGI₂ ve NO sağlanabilir; PDE5 inhibisyonu cGMP'nin yıkılmasını engelleyerek NO'nun gevşetici etkisini artırabilir. Dolayısıyla, bu ilaçlar Ca²⁺ sinyallemesini azaltabilir ve siklik nükleotid sinyallemesini artırabilir, kasılma/proliferasyon ve gevşeme/antiproliferasyon güçleri arasındaki dengenin yeniden kurulmasını sağlar. Yeniden-şekillenme ve hücre-dışı matrisin bitişikteki fibroblastlarca dolması, aynı kasıcı ve gevşetici sinyal yollarınca, sırasıyla pozitif ve negatif olarak etkilenir.

PDE4 İNHİBİTÖRLERİ

Roflumilast. Roflumilast (DALIRESP) ve etkin metaboliti (roflumilast N-oksit) seçici olarak PDE4'ü inhibe eder, anti-inflamatuar etkileri vardır ve şiddetli KOAH'taki alevlenmeleri azaltmak için kullanılır. Roflumilast, CYP'ler tarafından metabolize edilerek roflumilast N-oksit'e ve ardından çoğunlukla idrar yoluyla atılan konjugatlarına dönüştürülür. Olumsuz tesirler arasında ishal, kilo kaybı, mide bulantısı, baş ağrısı bulunur ve bu yan tesirler doz-kısıtlayıcı olabilir. Bazı hastalarda anksiyete, depresyon ve öz-kıyım (intihar) düşünceleri oluşabilir.

Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12. basım veya www.AccessMedicine.com adresindeki çevrimiçi Goodman & Gilman'a bakınız.



Şekil 37-7 Pteroilglutamik asit (folik asit) ve türdeşlerinin yapıları ve isimlendirmesi. X ek glutamat kalıntılarını ifade etmektedir; poliglutamatlar vitaminin depo ve etkin biçimleridir. Glutamat kalıntılarının sayısı değişkendir.

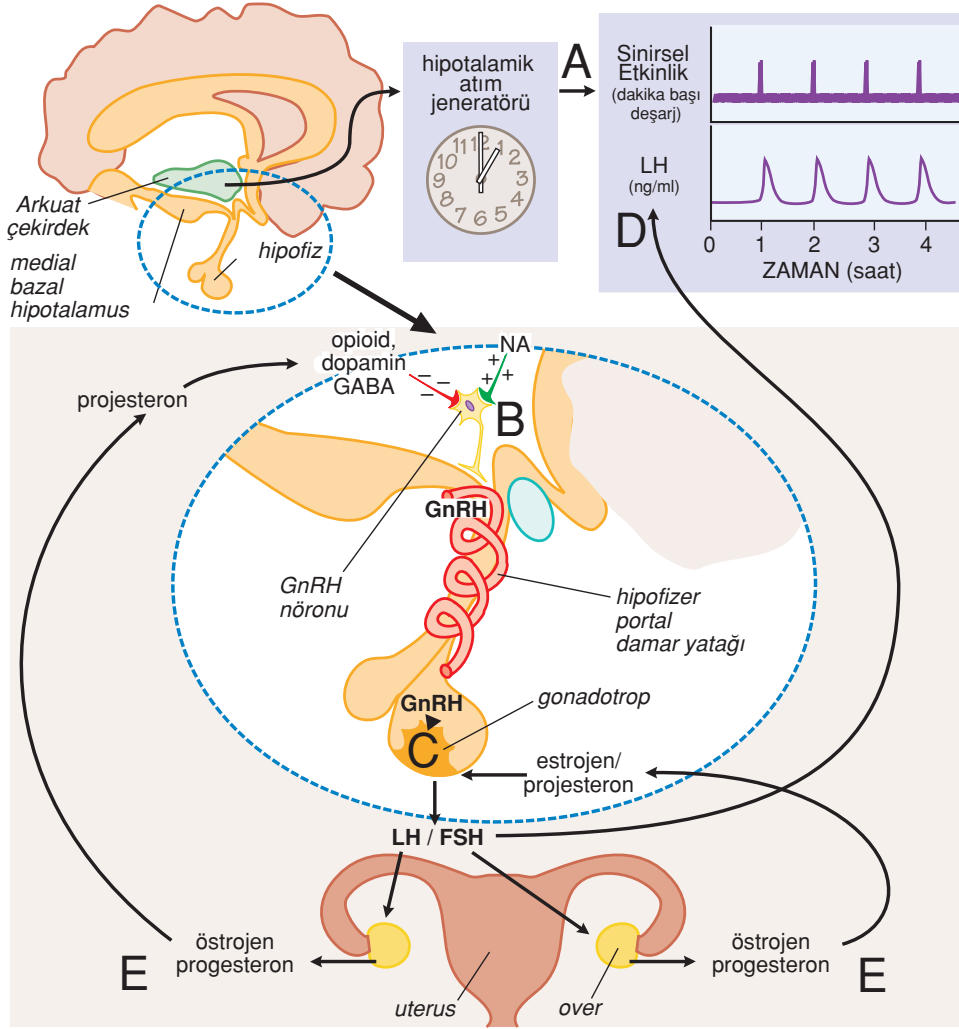
- Her ne kadar, düşük miktarlardaki B₁₂ vitamini ile klasik bir tedavi denemesi tanıyı doğrulamakta yararlı olabilir de, akut hastalığı bulunan yaşlı hastalar şiddetli aneminin tedavisindeki gecikmeyi tolere edemeyebilirler. Bu hastalarda hızlı iyileşmeyi sağlamak için kan transfüzyonu yapılması ve folik asit ve B₁₂ vitamini verilmesi gerekir.
- Başka yönden sağlıklı olan hastalarda uzun-erimli B₁₂ vitamini tedavisi 6-12 ay aralıklarla değerlendirilmelidir. Eğer vitamin gereksinimini artıracak başka bir hastalık ya da durum (örn., gebelik) varsa değerlendirme daha sık yapılmalıdır.

FOLİKASİT

Pteroilglutamik asit (PteGlu) (Şekil 37-7) folik asidin yaygın farmasötik biçimidir. Fakat besinlerde bulunan ve etkin koenzim olarak hücre-içi metabolizmada rol oynayan temel folat türdeşi değildir. PteGlu emildikten sonra 5, 6, 7 ve 8. pozisyonlarından indirgenerek **tetrahidrofolik asit** (H₄PteGlu)'e dönüşür, bu da daha sonra çeşitli tek-karbonlu birimler için bir akseptör olarak görev alır. Bunlar pteridin halkasının 5. ya da 10. pozisyonlarına bağlanırlar veya bu atomları bir köprü ile bağlayarak yeni bir beş-üyelî halka oluştururlar. Bu tepkimeler tarafından sentezlenen koenzimin en önemli biçimleri Şekil 37-4'te sıralanmıştır. Bunların her biri aşağıda özetlenen hücre-içi metabolik süreçlerde özgül bir rol oynar:

- Homosistein'in Metionine Dönüşümü.** Bu tepkime metil vericisi olarak CH₃H₄PteGlu'ya gereksinim duyar-ken, B₁₂ vitaminini bir kofaktör olarak kullanır.
- Serin'in Glisin'e Dönüşümü.** Bu tepkime serinden bir metilen grubunun akseptörü olarak tetrahidrofolat'a gereksinim duyar, piridoksal fosfatı bir kofaktör olarak kullanır. Sonuçta timidilat sentezi için temel koenzim olan 5,10-CH₂H₄PteGlu oluşur.
- Timidilat sentezi.** 5,10-CH₂H₄PteGlu DNA sentezinde hız-kısıtlayıcı basamak olan timidilat sentezi için deoksüridilat'a bir metilen grubunu veya indirgeyici eşdeğerlerini verir.
- Histidin metabolizması.** H₄PteGlu formiminoglutamik asit'in glutamik asit'e dönüşümünde formimino grubunun akseptörü olarak görev alır.
- Pürinlerin Sentezi.** Pürin nükleotidlerin sentezindeki iki basamakta, ribotid transformilazlar tarafından katalize edilen tepkimelerde bir formil vericisi olarak 10-CHOH₄PteGlu'nun katılmasına gereksinim duyulur: glisinamid ribonükleotid (5,10- CHH₄PteGlu)'in formillenmesi ve 5-aminoimidazol-4-karhoksamid ribonükleotid'in formillenmesi. Bu tepkimeler ile sırasıyla 8. ve 2. pozisyonlardaki karbon atomları büyümekte olan pürin halkasına katılır.
- Format Oluşması ya da Kullanılması.** Bu geri-dönüştü tepkime H₄PteGlu ve 10-CHOH₄PteGlu'yu kullanır.

GÜNLÜK GEREKSİNİMLER. Taze yeşil sebzeler, karaciğer, maya ve bazı meyveler başta olmak üzere pek çok besin kaynağı folatlardan zengindir. Uzun süre pişme bu besinlerdeki folat içeriğini %90'a kadar azaltabilir. Genellikle, standart bir Amerikan diyeti günde 50-500 µg emilebilir folat içerir. Bol miktarda taze sebze ve et tüketenlerde bu değer günde 2 mg'a kadar çıkabilir. Normal erişkinde önerilen günlük alım 400 µg'dır. Fakat gebe ve emziren



Şekil 40-2 Kadınlarda gonadotropin salgılanmasının nöroendokrin kontrolü. Hipotalamustaki arkuat çekirdekte yerleşik hipotalamik atım jeneratörü, düzenli saatlik aralıklarla ateşleme yapan bir sinirsel "saat" gibi işlev görür. (A). Bu durum, gonadotropin-salıverdirici hormon (GnRH)-içeren sinir hücrelerinden, hipotalamik-hipofizer portal damar yatağına periyodik olarak GnRH salıverilmesi ile sonuçlanır (B). GnRH nöronları (B) opioid, dopamin ve GABA nöronlarından inhibitör girdiler (input), noradrenerjik nöronlardan ise (NA, noradrenalin) uyarıcı girdiler alırlar. GnRH atımları, hipofizer gonadotropilerden (C), aralıklı olarak luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salıverilmesini tetikler, bu da plazma profilinin atımlı (pulsatil) olmasına neden olur (D). FSH ve LH, overlerdeki estrogen ve projesteron üretimini düzenler, bunlar da geri-besleme kontrolleri sağlar (E). (Ek ayrıntılar için metne ve Şekil 40-3 bakınız).

talamustan salgılanan GnRH atımlarının genliğine de katkıda bulunabilirler. Over tarafından üretilen *inhibin* ise serum FSH düzeyini seçici olarak azaltacak negatif geri-besleme yapar.

Menstrüel döngü ortasında, serumdaki estradiol ~36 saat boyunca 150-200 pg/mL'lik bir eşik düzeyin üzerine çıkar, böylece hipofiz üzerine kısa süreli bir pozitif geri-besleme etkisi sağlayarak ovülasyon öncesi LH ve FSH artışını tetikler. Bu etki öncelikle hipofizin GnRH'ya yanıt-verirliğindeki bir değişikliği kapsar. Projesteron döngü-ortası LH artışına katkıda bulunabilir. Gonadotropinlerdeki döngü-ortası dalgalanma 1-2 gün içinde folikül yırtılmasını ve yumurtlamayı uyarır. Yırtılmış folikül daha sonra *korpus luteum*'a doğru gelişir, korpus luteum da döngünün ikinci yarısında LH etkisi altında büyük miktarlarda projesteron ve daha az oranda estrogen üretir. Eğer gebelik oluşmamışsa, korpus luteum işlevini yitirir, steroid düzeyleri düşer ve menstrüasyon gerçekleşir. Steroid düzeyleri düşünce, atım jeneratörü ateşleme örüntüsüne (*pattern*) yeniden döner, ardından tüm sistem sıfırlanır ve yeni bir over döngüsü başlar.

“Goodman & Gilman’ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı öncelikli olarak organ/ sistem tarafından düzenlenen, sınıfa ve hastalığa özgül ilaçlar hakkında özlü, güvenilir bir kapsam sunar. Goodman & Gilman’ın Tedavinin Farmakolojik Temeli, Onikinci Basım kitabından köken alan ve güncellenen bu akıcı metin, tıbbi farmakolojinin ve ilaçla tedavinin ilkelerine odaklanır ve tüm ana ilaç sınıflarını kapsar.

Bir el kitabından çok daha fazlası olan bu güçlü kaynağın kapsamı:

- Genel İlkeler
- Nörofarmakoloji
- Kardiyovasküler, Pulmoner ve Renal İşlevin Düzenlenmesi
- İnflamasyon, İmmünomodülasyon ve Hematopoiez
- Hormonlar ve Hormon Antagonistleri
- Gastrointestinal İşlevi Etkileyen İlaçlar
- Mikrobiyal Hastalıkların Kemoterapisi
- Neoplastik Hastalıkların Kemoterapisi
- Çevresel Toksisite Dâhil Özel Sistemler Farmakolojisi

Kitap başlıca organ sistemlerinin fizyolojisi ile patofizyolojisini ve patojenleri, farmakoterapi ve ilaç etkisinin mekanizmaları bağlamında açıklar. Goodman & Gilman’ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı, vurgulayıcı, açıklayıcı ve özetleyici nitelikteki tümüyle renkli yeni bir tasarım, sayısız tablo, şekil ve görsellerle ilaç etkilerine ve etkileşimlerine ilişkin bilgiye gereksinim duyulan her durumda yararlanılabilecek bir kaynaktır. Tıp, eczacılık ve hemşirelik öğrencileri bu El Kitabını kapsamlı ve güvenilir bulacaktır.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnönü 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
Faks: (0212) 356 87 44

KARTAL ŞUBE

Cevizli Mahallesi Denizler Cad.
No:19/C Kartal/İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye’nin her yerinden...
0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-676-0



9 789752 776760