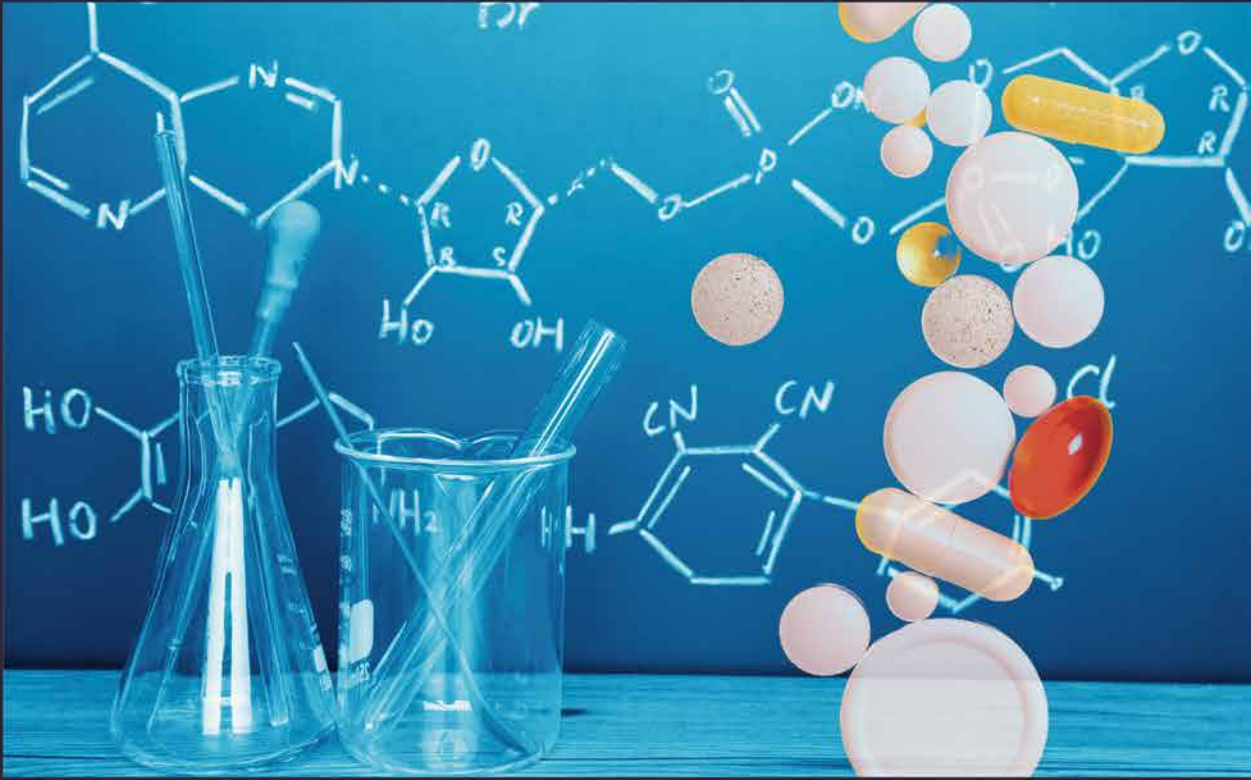


Eczacılık Fakóltesi

Farmasötik Kimya

Akıl Notları

*Prof. Dr. **Rahime Şimşek***



- Farmasötik Kimya Temel Kaynakları **Özetlendi**
- Akılda Kalmayı **Kolaylaştıran İçerik**
- Öğrenmeyi Kolaylaştıran **Görseller**
- Uyarıcı Dikkat Kutuları ve **Nokta Bilgiler**
- Kolay Öğrenme ve **Tekrara Uygun Format**



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ

FARMASÖTİK KİMYA



Akıl Notları

Referans Kaynaklar Sizin İçin Özetlendi !

Editör:

Prof. Dr. Rahime Şimşek

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

FARMASÖTİK KİMYA AKIL NOTLARI

Copyright © 2025

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir.
Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez;
fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-625-6065-51-2

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

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

Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kahramankazan / Ankara

Telefon: 0312 802 00 53-54

Sertifika No: 49599

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontraendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şekli 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. Bölümlerin içerik ve bilimsel sorumluluğu yazarlarına aittir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf Inan Sokak No: 3

06410 Sıhhiye / Ankara

Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92

Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak

No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul

Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak

No: 4 / A Kadıköy / İstanbul

Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



ÖNSÖZ

İlaç moleküllerinin tasarımından analiz, biyotransformasyon ve farmakolojik aktiviteye kadar tüm keşif aşamalarını içeren ve kimya, biyoloji ve farmakolojinin kesiştiği bir disiplin olan Farmasötik Kimya, biyolojik işlev ve terapötik ihtiyacın karmaşık etkileşimini ele alarak molekülleri ilaçlara dönüştüren bilim dalıdır. Hızlı bilimsel ilerlemeler ve yenilikçi tedavilerin sürekli arttığı bir çağda, Farmasötik Kimya insan yaratıcılığının ve işbirliğinin bir kanıtı olarak var oluşunu sürdürmektedir. Farmasötik Kimyanın yolculuğu, dur durak bilmeyen bir merak ve sabır yolculuğudur. Bir zamanlar tedavi edilemez olduğu düşünülen hastalıkların tedavisi için çığır açan ilaçların keşfedildiği bir yolculuktur ve tedavisi hala tam olarak başarılamamış hastalıklar için umut ışığı olmaya devam etmektedir.

Farmasötik Kimya, hayatları iyileştiren ve kurtaran ilaçlar yaratmak için bilim ve tıp dünyası arasında bir köprüdür. Bu karmaşık ve sürekli gelişen alanda, açık, özlü ve sorulara hızlı cevap verecek bir kaynağa duyulan ihtiyaç son derece önemlidir. “Farmasötik Kimya Akıl Notları” hem öğrenciler, hem de bilim insanları için bir yol arkadaşı olarak ortaya çıkmakta ve ülke çapındaki değişik nosyonların derlendiği bir içgörü sunmaktadır.

Bu kitap, farklı eczacılık fakültelerinden saygın öğretim üyelerinin ortak çabasını temsil etmektedir, yılların bilgi ve deneyimini içeren kapsamlı ancak erişilebilir bir kaynaktır. Bu kitabı farklı kılan, kavramları hem ilgi çekici hem de anlaşılması kolay bir şekilde sunmasıdır. Bu nedenle Farmasötik Kimya Akıl Notları, sınavlara hazırlananlar, araştırma yapanlar veya temel konularda bilgi tazelemek isteyenler için mükemmel bir kaynaktır. Kitap, ilaç tasarımının ilkelerinden Farmasötik Kimyanın kompleksliğine kadar geniş bir yelpazedeki konuları hassasiyet ve dikkatle ele almaktadır.

Bu kitap, akademik titizliğinin yanı sıra, ortak bir eğitim tutkusunu ve yeni nesil farmasötik kimyacıları yetiştirmeye olan bağlılığı yansıtmaktadır. Bu çabanın işbirlikçi doğası, Farmasötik Kimya camiasının gücünün ve mükemmelliğe olan sarsılmaz inancının bir kanıtıdır.

Bu seçkin kitabın editörü olarak, böylesine değerli yazarların kolektif bilgilerini ve en iyiyi sunma çabalarını bir araya getirme fırsatına sahip olduğum için mutluyum. “Farmasötik Kimya Akıl Notları”nın okuyucuları için bir rehber olacağına ve onları bu dinamik alanın zorlukları ve fırsatları karşısında güçlendireceğine eminim. Farmasötik Kimya alanında bilgi ve yenilik arayan herkes için bu kitap hem bir araç hem de bir ilham kaynağı olabilir.

Bu kitabın yazarları, uzmanlıklarını, adanmışlıklarını ve tutkularını bu kitabın yaratılmasına dökmüşlerdir. Kitabın sayfalarını karıştırırken, sadece anlayışınızı geliştirecek araçları değil, aynı zamanda küresel sağlığın iyileştirilmesine katkıda bulunma motivasyonunu da bulabilirsiniz.

Farmasötik Kimyaya gönül vermiş tüm okuyuculara faydalı olması dileklerimle....

Prof. Dr. Rahime Şimşek

YAZARLAR

Dr. Ecz. Ebru Koçak Aslan

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Öztekin Algül

Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Uzm. Ecz. Ercan Adal

Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Ecz. Okan Aykaç

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özlen Güzel Akdemir

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Abdullah Alagöz

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zeynep Ateş-Alagöz

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehlika Dilek Altıntop

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Vildan Alptüzün

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt Akdağ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mutlu Aytemir

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sultan Baytaş

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Bahadır Bülbül

Düzce Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Burcu Çalışkan

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı

Doç. Dr. Sülünay Parlar Çoşkun

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. İnci Selin Doğan

Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Dr. Ecz. Azize Gizem Ergül

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Zehra Tuğçe Gür Maz

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Halise İnci Gül

Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Uzm. Ecz. Pınar Kul Karadenizli

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gülşah Karakaya

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Çiğdem Karaaslan Kırmızıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülgün Ayhan Kılıçgil

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Dilan Konyar

Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kaan Küçükoğlu

Selçuk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman Olğaç

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Azime Berna Özçelik

Eczacılık Fakültesi Gazi Üniversitesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Dilan Özmen Özgün

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Özdemir

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erhan Palaska

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rahime Şimşek

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe H. Tarıkoğulları

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Meral Tunçbilek

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selma Saraç Tarhan

Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Meltem Ünlüsoy

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Kübra Demir Yazıcı

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Leyla Yurttaş

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Uzm. Ecz. Mehmet Ali Yücel

Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Institute Of Pharmaceutical And
Medicinal Chemistry Germany

Dr. Ecz. Merve Zengin

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Önsöz.	iii
Yazarlar	v

KISIM 1

FARMASÖTİK VE MEDİSİNAL KİMYADA TEMEL KAVRAMLAR 1

BÖLÜM 1. İLAÇ, ORGANİZMADA İLAÇ HEDEFLERİ, İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMASI VE BİYOTRANSFORMASYONU 3

Selma Saraç

BÖLÜM 1.2. İLAÇ KEŞFİ VE YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİ.....33

Selma Saraç

BÖLÜM 1.3. BİLGİSAYAR YARDIMIYLA İLAÇ TASARIMI VE KEŞFİ.....77

Abdurrahman Olğaç

BÖLÜM 1.4. FARMASÖTİK KİMYA PESPEKTİFİNDEN YAPAY ZEKA95

Mehmet Ali Yücel, Öztekin Algül

KISIM 2

SİNİR SİSTEMİ İLAÇLARI 105

BÖLÜM 2.1. SİNİR SİSTEMİNE GENEL BAKIŞ VE NÖROMEDİYATÖRLER 107

Bahadır Bülbül

BÖLÜM 2.2. GENEL ANESTEZİKLER 121

Z. Tuğçe Gür Maz, Burcu Çalışkan

BÖLÜM 2.3. SEDATİF VE HİPNOTİKLER..... 133

Mehmet Abdullah Alagöz

BÖLÜM 2.4. PSİKOTROP İLAÇLAR..... 147

Çiğdem Karaaslan Kırmızıoğlu

BÖLÜM 2.5. ANTİEPİLEPTİKLER (ANTİKONVÜLSANLAR) 165*İnci Selin Doğan***BÖLÜM 2.6. ANTİDEPRESANLAR 187***Sülünay Parlar Çoşkun***BÖLÜM 2.7. MERKEZİ ETKİLİ KAS GEVŞETİCİ İLAÇLAR 209***Kaan Küçükkoğlu***BÖLÜM 2.8. ANALEPTİK İLAÇLAR 237***Bahadır Bülbül***BÖLÜM 2.9. PSİKOMİMETİK-HALUSİNOJENİK İLAÇLAR 257***Çiğdem Karaaslan Kırmızıoğlu***BÖLÜM 2.10. OPİOİD ANALJEZİKLER 267***Gülgün Kılıçgil***BÖLÜM 2.11. ADRENERJİK SİSTEM İLAÇLARI 283***Zeynep Ateş Alagöz***BÖLÜM 2.12. KOLİNERJİK (PARASEMPATOMİMETİK) İLAÇLAR 297***Halise İnci Gül, Vildan Alptüzün***BÖLÜM 2.13. ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR 313***Halise İnci Gül, Dilan Özmen Özgün***BÖLÜM 2.14. ANTİPARKİNSON İLAÇLARI 339***Dilan Konyar***BÖLÜM 2.15. ALZHEİMER HASTALIĞI 371***Dilan Konyar***BÖLÜM 2.16. LOKAL ANESTEZİKLER 425***Azize Gizem Ergül, Z. Tuğçe Gür Maz***BÖLÜM 2.17. NONSTEROİDAL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR 435***Mehlika Dilek Altıntop, Ahmet Özdemir*

KISIM 3**HORMONLAR 489****BÖLÜM 3.1. TİROİT HORMONLARI 491***Mutlu Aytemir, Gülşah Karakaya***BÖLÜM 3.2. STEROİT HORMONLAR 499***Öztekin Algül, Ercan Adal, Okan Aykaç***BÖLÜM 3.3. İNSÜLİN VE ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR (HORMONLAR) 537***Asiye Meriç***BÖLÜM 3.4. ANTİHİSTAMİNİKLER 569***Ayşe Hande Tarkoğlları Doğan***KISIM 4****KARDİOVASKÜLER SİSTEM İLAÇLARI 587****BÖLÜM 4.1. ANTİARİTMİK İLAÇLAR..... 589***Erhan Palaska***BÖLÜM 4.2. ANTİANGİNAL BİLEŞİKLER 607***Meltem Ünlüsoy***BÖLÜM 4.3. ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR 633***Erhan Palaska***BÖLÜM 4.4. ANTİLİPİDEMİK İLAÇLAR 661***Sultan Baytaş, Rahime Şimşek, Ebru Koçak Aslan***BÖLÜM 4.5. HEMOSTATİK, ANTİKOAGÜLAN VE ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLAR ... 695***Mutlu Aytemir, Gülşah Karakaya***BÖLÜM 4.6. DİÜRETİK İLAÇLAR..... 709***Erhan Palaska*

KISIM 5**KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR..... 733****BÖLÜM 5.1. ANTİMİKOBAKTERİYEL İLAÇLAR 735***Mevlüt Akdağ, A. Berna Özçelik***BÖLÜM 5.2. SÜLFONAMİTLER 755***Merve Zengin***BÖLÜM 5.3. KİNOLON TÜREVLERİ..... 763***Leyla Yurttaş***BÖLÜM 5.4. ANTİBİYOTİK İLAÇLAR 799***Özlen Güzel Akdemir***BÖLÜM 5.5. ANTİFUNGAL İLAÇLAR 867***Azize Gizem Ergül, Burcu Çalışkan***BÖLÜM 5.6. ANTİVİRAL İLAÇLAR 887***Kübra Demir Yazıcı***BÖLÜM 5.7. ANTİKANSER İLAÇLAR 947***Meral Tunçbilek, Pınar Kul***BÖLÜM 5.8. ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR VE ANTİHELMİNTİK İLAÇLAR 987***Asiye Meriç*

1.5.1. Faz I Reaksiyonları

- Faz I reaksiyonları oksidatif, redüktif ve hidrolitik reaksiyonlardan oluşur:

A. Oksidatif Reaksiyonlar

- Aromatik oksidasyon (Aromatik hidroksilasyon)
- Alken epoksidasyonu
- Alifatik karbon atomlarının oksidasyonu
- Bir sp^2 merkeze komşu karbonların oksidasyonu
(Benzilik, alilik ve karbonil veya imine göre α -konumunda bulunan karbon atomlarının oksidasyonu)
- Karbon-azot sistemlerinin oksidasyonu
(Oksidatif N-dealkilasyon, oksidatif deaminasyon, N-oksit oluşumu)
- Karbon-oksijen sistemlerinin oksidasyonu (Oksidatif O-dealkilasyon)
- Karbon-kükürt sistemlerinin oksidasyonu
(Oksidatif S-dealkilasyon, S-oksidasyon, desülfürasyon)
- Alkol ve aldehit oksidasyonu
- Diğer oksidatif reaksiyonlar
(Oksidatif dehalojenasyon, oksidatif aromatisasyon, arenollerin kinona oksidasyonu)

B. Redüktif Reaksiyonlar

- Karbonil (aldehit, keton) redüksiyonu
- Nitro redüksiyonu
- Azo redüksiyonu
- Diğer redüksiyonlar (Tersiyer amin N-oksit redüksiyonu, redüktif dehalojenasyon, disülfid ve sülfoksit redüksiyonu)

C. Hidrolitik Reaksiyonlar

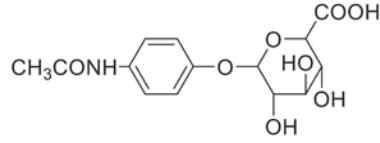
Esterlerin ve amitlerin hidrolizi

A. Oksidatif Reaksiyonlar

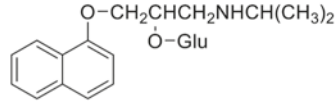
- Oksidatif reaksiyonlar en önemli Faz I reaksiyonlarıdır. Oksidasyon mikrozomal enzimler (oksidazlar, monooksijenazlar ve dioksijenazlar) ile katalizlenir.

a) Aromatik Oksidasyon (Aromatik Hidroksilasyon)

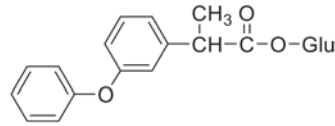
- Aromatik bileşikler önce kanserojen etkili aren oksitlere metabolize olurlar. Aren oksitler de daha sonra arenollere dönüşürler. Örneğin benzen fenole, naftalen 1-naftol ve 1,2-dihidro-1,2-naftalendiole dönüşür. Reaksiyonun ilk aşamasında katım reaksiyonu sonucu tetrahedral bir ara ürün oluştuğu, daha sonra çevrilme ile epoksit ara ürünü (a) veya keton ara ürünü üzerinden (b) üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir.

Tablo 2. Glukuronit tipleri.**O-Glukuronitler:****Eter tipi (Fenol)**

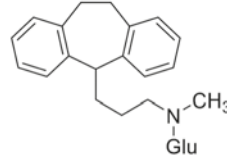
Parasetamol glukuronidi

Eter tipi (Alkol)

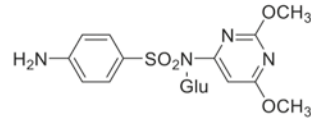
Propranolol glukuronidi

Ester tipi

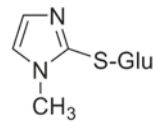
Fenoprofen glukuronidi

N-Glukuronitler:**Amin tipi**

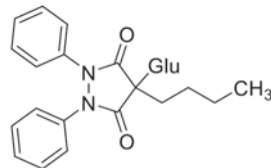
Desipramin glukuronidi

Amid tipi

Sülfadimetoksin glukuronidi

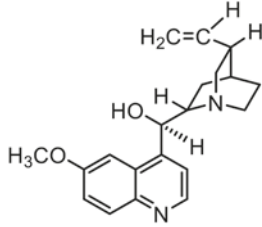
S-Glukuronitler:**Tiyofenol tipi**

Metimazol glukuronidi

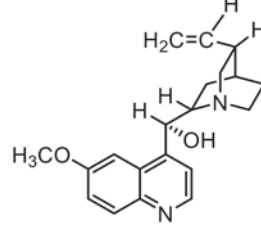
C-Glukuronitler:

Fenilbutazon glukuronidi

olarak yararlı ilaçlara ulaşılır. Örneğin sıtmalı bir hastanın kininle tedavisi sırasındaki dikkatli gözlemler, kininin izomeri olan kinidinin antiaritmik özelliklerinin bulunmasına neden olmuştur.



Kinin (Antimalaryal)



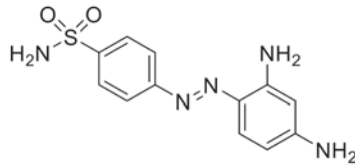
Kinidin (Antiaritmik)

Farmakolojik Tarama Testleri:

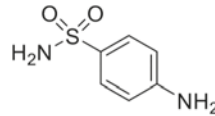
- 1935 yılından önce ilaç geliştirmede yaygın olarak rastgele tarama yöntemi kullanılmış; moleküllerin yapısına bakılmaksızın bütün bileşiklere aktivite tarama testleri uygulanmıştır. 1970'lerden sonra rastgele tarama yöntemi yerine akılcı tarama yöntemi benimsenmiştir. Bu yöntem özellikle antibakteriyel ve antikanser ilaçların geliştirilmesinde kullanılmıştır.

İlaç Metabolizma Çalışmaları:

- Antibakteriyel etkili sülfanilamidin, prontosilin aktif metaboliti olduğunun bulunması ve metabolizma çalışmalarının yaygınlaşmasından sonra, yeni ilaç moleküllerinin bulunmasında ilaçların metabolitlerinin incelenmesi üzerinde yapılan çalışmalar artmıştır.

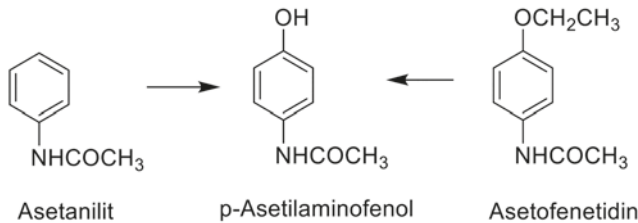


Prontosil



Sülfanilamid

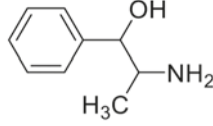
- Bazı ilaçların kendisi inaktif, metabolitleri aktiftir. Örneğin analjezik ve antipiretik etkili asetanilit ve asetofenetidinin analjezik etkilerinin ortak metabolitleri olan p-asetilaminofenolden (parasetamol) kaynaklandığı yapılan metabolizma çalışmaları sonucu bulunmuştur.



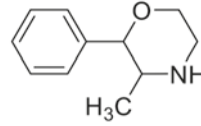
3. Molekülün Boyutları, Esnekliği, Fiziksel veya Kimyasal Özellikleri Üzerinde Etkili Grupların Moleküle Eklenmesi:

Özel modifikasyon yöntemleri kullanılır:

a) Halka Kapama Veya Açma:



Efedrin



Fermetrazin

b) Düşük veya Yüksek Serili Homologların Oluşturulması:

Alkan ve polimetilen serilerinin farmakolojik etkileri için kesin kurallar yoktur; bazı genellemeler yapılabilir:

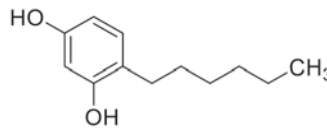
- Alkil zincirinin uzamasıyla, aktivite düzenli bir şekilde artar ve belli bir maksimuma ulaştıktan sonra hızla düşer.

■ Bu özellik yapı-nonspesifik ilaçlarda (genel anestezikler, dezenfektanlar gibi) gözlenir.

■ Homolog serilerde, karbon zincirinin uzamasıyla etkinin yükselmesi ve belli bir maksimumdan sonra hızla düşmesi çözünürlükle açıklanır:

İlaç molekülünün etkisini göstermek için geçmek zorunda olduğu membranlar, lipit karakterli olduğundan, lipit çözünürlüğü fazla olan bileşikler, membranları kolay ve hızlı geçer. Aktivitenin bir maksimumdan sonra hızla düşmesinin nedeni, hücrelerarası sıvının polar karakterde olması ve belli bir değerden sonra bileşiğin polar çözücülerdeki çözünürlüğünün çok azalmasıyla, etki bölgesine taşınmasının zorlaşmasıdır.

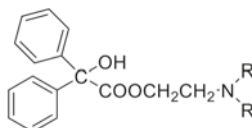
Örneğin, 4-n-alkilrezorsinol türevlerinde $n=6$ olduğunda (hekzilrezorsinol) aktivite maksimum olur; $n=7$ olduğunda aktivite hızla düşer ve $n=8$ olduğunda aktivite kaybolur.



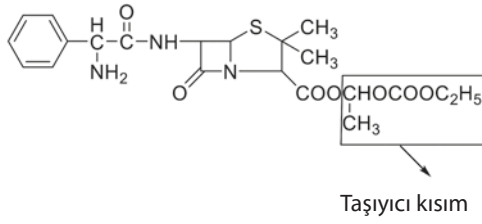
Hekzilrezorsinol

- Alkil gruplarının büyümesiyle aktivite düzensiz olarak artar; belli bir maksimumdan sonra yine düzensiz olarak azalır.

■ Bu özellik azot atomuna bağlı alkil grupları taşıyan, antikolinergik etkili benzilik asit esterlerinde gözlenir:

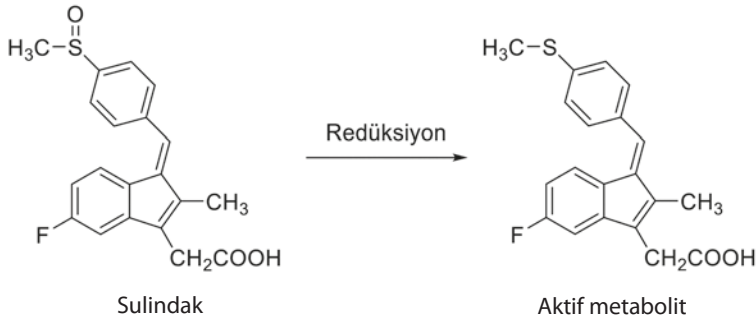


Benzilik asit esterleri



Bakampisilin

- **Biyoprekürsör Ön İlaçlarda**, taşıyıcı bir grup yoktur. Molekül, metabolik oksidasyon veya redüksiyon reaksiyonları sonucu aktif şekline dönüşür. Örneğin sulindak adlı ilacın antienflamatuar etkisi redüksiyon ürünü olan sülfid metaboliti nedeniyledir (redüktif biyoaktivasyon).



Tablo 1: Taşıyıcı bağlı ve biyoprekürsör ön ilaçların özelliklerinin karşılaştırılması

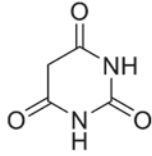
ÖN İLAÇLAR		
Özellikler	Taşıyıcı bağlı ön ilaçlar	Biyoprekürsör ön ilaçlar
Yapı	Aktif kısım + Taşıyıcı grup	Taşıyıcı grup yok
Lipofilik	Çok artırılmış	Az artırılmış
Biyoaktivasyon	Hidrolitik	Oksidatif veya redüktif
Kataliz	Kimyasal veya enzimatik	Enzimatik

Ön İlaç Hazırlamada Kullanılan Yöntemler

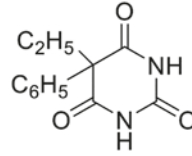
- Ana molekülün ester, karbonat ester, nitrat ester, amit, hidroksamik asit, karbamat, imin, Mannich bazı ve enaminlerinin hazırlanması,
- Yapıya azo, glikozit, peptit ve eter fonksiyonlarının sokulması,
- Ana bileşiğin polimer, tuz, kompleks, fosfomit, asetal, yarı asetal ve ketallerinin oluşturulması.

2. Zayıf asit olan barbitürik asitin (pKa: 4.1) kandaki (pH: 7.4) iyonizasyonunu hesaplayınız.

Barbitürik asit kanda %100'e yakın oranda iyonize formda bulunduğu için kan-beyin engelini geçemez ve santral sinir sisteminde etkisini gösteremez. Fenobarbitalde olduğu gibi, molekülün 5 numaralı konumundaki asidik hidrojenlerin alkil/aril grupları ile değiştirilmesiyle asitlik azalır, kandaki iyonizasyon derecesi düşer ve bileşik kan-beyin engelini geçerek sedatif-hipnotik etkisini gösterir.



Barbitürik asit



Fenobarbital

3. Zayıf baz olan kodeinin (pKa: 8) midedeki (pH: 1) iyonizasyonunu hesaplayınız.

$$\% \text{ İyonizasyon} = \frac{100}{1 + \text{Antilog}(\text{pH} - \text{pKa})} = \frac{100}{1 + \text{Antilog}(1 - 8)} = \frac{100}{1 + 0.0000001} = \%99.99$$

Kodein midede %100'e yakın oranda iyonize formdadır; bu nedenle mideden absorplanmaz.

■ Tablo 5'de bazı vücut sıvılarının pH değerleri verilmiştir.

Tablo 5. Bazı vücut sıvılarının pH değerleri

VÜCUT SIVISI	pH
Mide	1.0 - 3.0
Kalın bağırsak	7.0 - 7.5
Kan	7.3 - 7.5
İnce bağırsak (duodenum)	5.0 - 7.0
İnce bağırsak (ileum)	7.0 - 8.0
Konjonktival salgılar	7.3 - 8.0



■ Genel kural olarak; oral alınan asit ilaçlar mideden, bazik ilaçlar ise bağırsaklardan daha çok absorplanır:

- Asit ilaçlar asit ortamda yani midede noniyonize olduklarından, yüksek oranda absorpsiyona uğrarlar; sonuçta reseptöre ulaşan konsantrasyonları yüksektir.
- Bazik ilaçlar oral alındığında, midede iyonize olmaları nedeniyle absorpsiyonları midede çok düşük, bağırsaklarda ise yüksektir.



Piridin



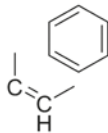
Benzen

- Periyodik sistemde soldan sağa doğru giderek ve H atomu eklenerek, her dikey kolondaki atom grubu için aynı değerlik atomu sağlanır ve bunlar birbirinin izosteridir. Hidrür katım kanunu ile geliştirilen izosterik gruplar Tablo 10'da gösterilmiştir.

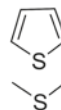
Tablo 10. Hidrür katım kanununa göre geliştirilen izosterler

p ORBİTALİNDEKİ ELEKTRON SAYILARI	6	7	8	9	10
	C	N	O	F	Ne
		CH	NH	OH	FH
			CH ₂	NH ₂	OH ₂
				CH ₃	NH ₃
					CH ₄

- **Erlenmeyer'in izoster tanımı:** Dış tabakalarının elektronik yapıları aynı olan bileşikler birbirinin izosteridir.
- **Hinsberg'in izoster tanımı:** Bugünkü anlamıyla izoster kavramı, *Hinsberg*'in -S- ve -C=CH- gruplarını izoster kabul etmesiyle başlamıştır. Aromatiklik ve birçok fiziksel özellikleri benzer olan tiyofen ve benzen halkaları birbirinin izosteridir.



Benzen



Tiyofen

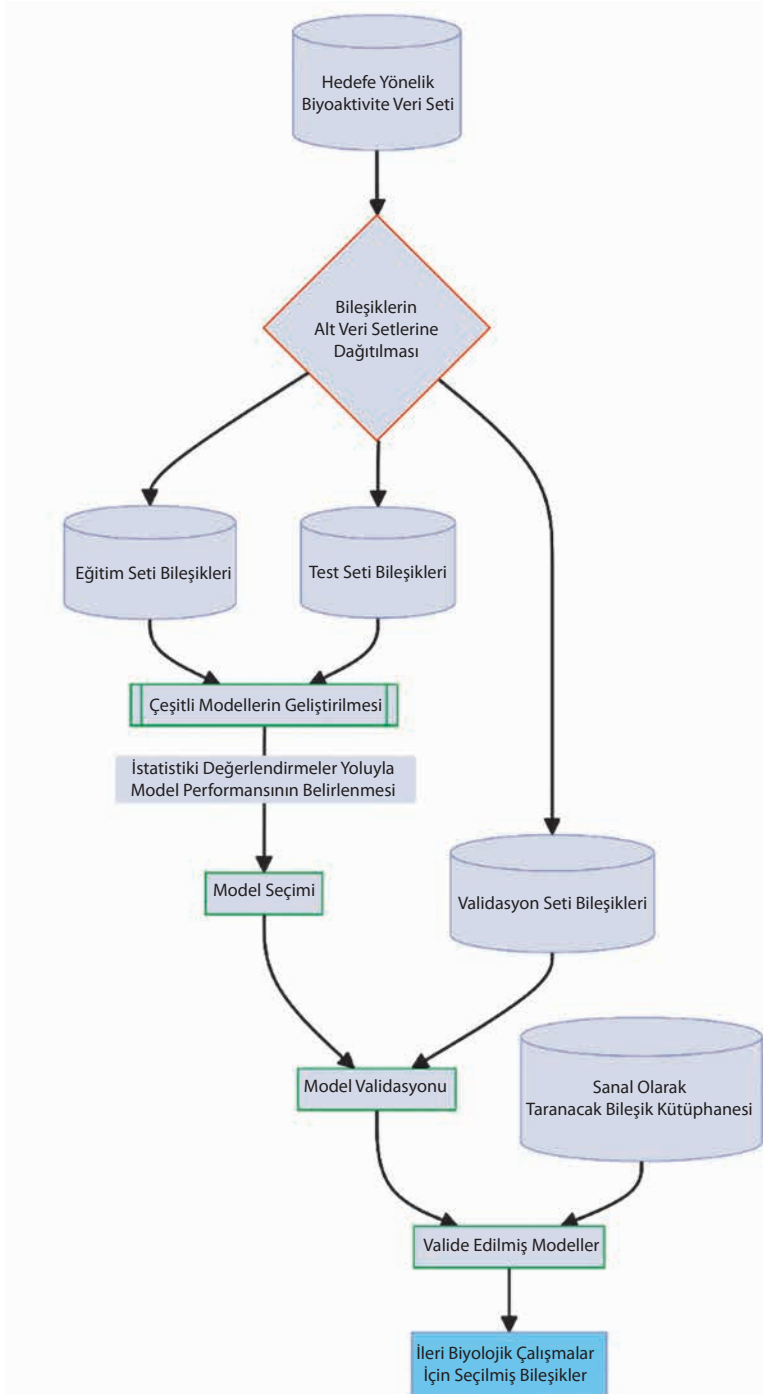


- Bugünkü tanımına göre izosterler, girdikleri yapıya benzer fiziksel, kimyasal ve sterik özellikler kazandıran gruplardır.

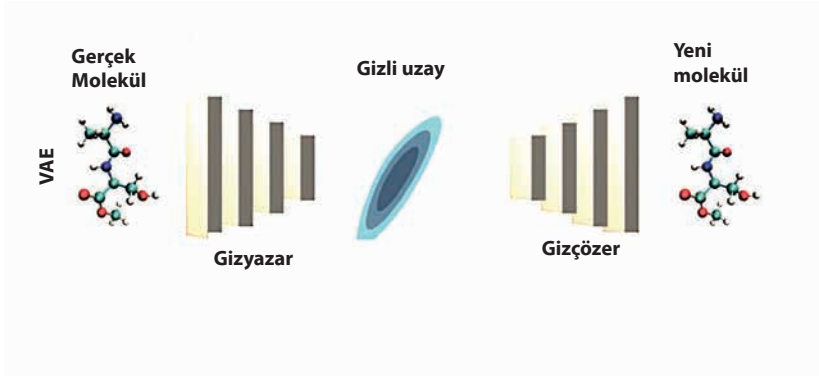
- İzosterler, ilaç tasarımıyla molekülün büyüklüğünü, polaritesini ve elektron dağılımını ve reseptöre bağlanma özelliklerini değiştirmek amacıyla kullanılır. Örneğin genellikle hidrojenin izosteri olarak, hidrojenle hemen hemen aynı büyüklükte olan flor kullanılır. Flor daha elektronegatif olduğundan, herhangi bir sterik etki yaratmadan molekülün elektronik özelliklerini değiştirebilir.

Farmakofor Yapı: Kimyasal yapılarda etkiden sorumlu kısma verilen isimdir.

- **Farmakofor Özellik:** Etkinin ortaya çıkmasında ortak bağlanma özelliklerinin haritalanması sonucu elde edilen özelliklerin her biridir.



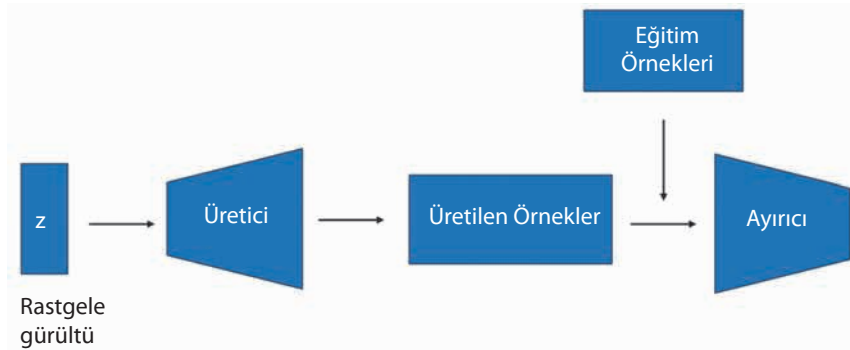
Şekil 3. Ligand temelli tarama çalışmalarında uygulanan genel iş akışı.



Şekil 1. Değişimsel Otokodlayıcıların mimari yapısı

Üretken Çekişmeli Ağlar (Generative Adversarial Network)

- Üretken çekişmeli ağ kavramı ilk olarak 2014 yılında Goodfellow tarafından bir matematiksel teori olan iki kişilik sıfır toplamı oyunundan esinlenerek önerilmiştir. Çekişmeli üretken ağlar modeli iki ana bileşenden oluşur: G olarak gösterilen bir üretici (Generator) ve D olarak gösterilen bir ayırıcı (Discriminator) (Şekil 2). Genel olarak üreticinin görevi, rastgele gürültüyü hedef veri dağılımına yakınlaşan belirli bir dağılıma haritalamayı öğrenmektir. Ayırıcı, ikili sınıflandırıcı olarak işlev görür ve aldığı girdinin gerçek veri mi yoksa üretici tarafından oluşturulan bir örnek mi olduğunu belirler. Bu modellerde hem üretici G hem de ayırıcı D aynı anda eğitilir. D 'nin rolü, girdi verilerindeki altta yatan kalıpları tespit ederek, gerçek veriler ile G tarafından oluşturulan veriler arasında doğru bir şekilde ayırım yapmaktır. Üretici G ise, D 'yi daha iyi yanıltabilmek için parametrelerini sürekli hassaslaştırır ve üretilen çıktıların D tarafından gerçek verilerden ayırmasını yapamamasını amaçlar. Model iyi eğitildiği durumda, G 'nin ürettiği molekülleri, D gerçek moleküllerden ayıramaz. Böylece modelin eğitildiği moleküllere oldukça benzeyen ancak farklı moleküller elde edilmiş olur.



Şekil 2. Üretken çekişmeli ağların yapısı

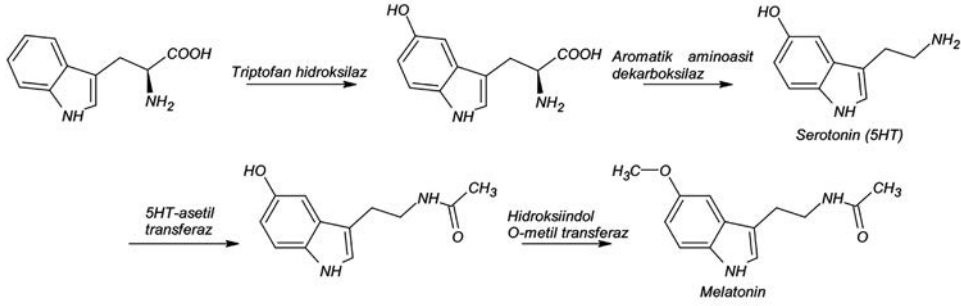
oluşturmak için diğer bileşiklere uygulanır. Öte yandan, şablonsuz yaklaşımlar bu tür şablonlara dayanmaz ve bir kimyasal reaksiyonu, bir kelime grubunun (reaktanların) başka bir kelime grubuna (ürünlere) dönüştürüldüğü bir dil problemi olarak ele alır.

Tablo 1. Retrosentez planlamada kullanılan yazılım ve model örnekleri

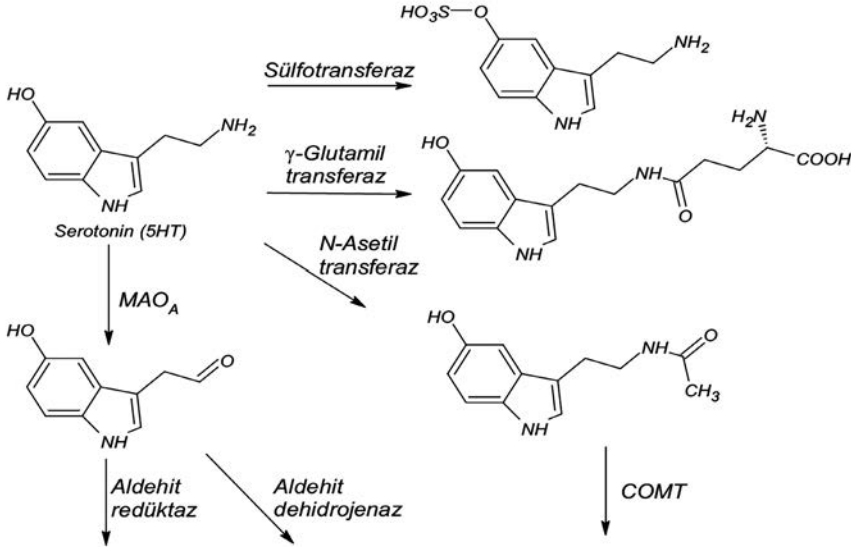
Araç	Uygunluk	Metot	Bağlantı
AiZynthFinder	Açık Kaynaklı	Şablon temelli rehberli ağaç tarama	https://github.com/MolecularAI/aizynthfinder
ASKCOS Tree Builder (MLDPS)	Açık Kaynaklı	Şablon temelli rehberli ağaç tarama	https://github.com/connorcoley/ASKCOS
Reaxys Predictive Retrosynthesis	Ticari	Şablon temelli rehberli ağaç tarama	https://www.elsevier.com/solutions/reaxys/how-reaxys-works/synthesis-planner
IBM RXN for Chemistry	Açık Kaynaklı	Şablon temelli rehberli ağaç tarama	https://rxn.res.ibm.com/
Synthia	Ticari	Manuel oluşturulmuş şablonların uygulanması	https://www.sigmaaldrich.com/chemistry/chemical-synthesis/synthesis-software.html
Chemplanner (Scifinder)	Ticari	Açıklanmamış	https://www.cas.org/products/scifinder/retrosynthesis-planning
IBM RXN for Chemistry	Açık Kaynaklı	Şablonsuz ağaç tarama	https://rxn.res.ibm.com/

- Retrosentez planı oluşturmanın temel sorunlarından biri, birçok reaksiyonun kombinatoriyal olmasıdır. Bir başka ifade ile, reaksiyonların sonucunda genelde tek bir ürün oluşmasıdır. Başlangıç maddelerinden hangi ürünlerin oluşabileceği ileri sentez planı ile açıklanır. Oluşabilecek yan ürünlerin ve başlangıç maddelerinin istenilen ürünü verebileceğini belirleyebilmek için ileri sentez planı tahmin edebilmek önemlidir. İdeal olarak ileri sentez tahmini; retrosentez planlamada belirlenen çıkış bileşiklerinin arzu edilen ürünü üretmek üzere reaksiyona gireceğini garanti etmeli ve verimli bir reaksiyon elde etmek için uygun reaksiyon koşullarını önermelidir. Retrosentez planı tahmininden farklı olarak, ileri sentez tahmini, kamuya açık başarısız reaksiyonların (yani negatif verilerin) bulunmaması nedeniyle ek bir veri kümesi sorununa sahiptir. Ancak bir yapay zeka modeli geliştirilebilmek için en temel unsurlardan biri veridir. Bu neden, başarılı ve başarısız reaksiyonlar arasında ayrım yapabilen sınıflandırıcıların oluşturulmasını engellemektedir.
- İleri sentez planı tahmin eden çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve bunların bir kısmı Tablo 2'de verilmiştir. Kayala ve ark., (2011) moleküler grafiklerden türetilen moleküler orbitalleri kullanarak 2 aşamalı bir sinir ağı modeli oluşturmuşlar ve reaksiyon sonucu oluşabilecek ürünleri tahmin etmişlerdir. Wei ve ark., (2016) reaktiflerin moleküler parmak izleri ile bir sinir ağı modeli geliştirerek reaksiyonları sınıflandırmışlardır. Reaksiyon veri seti, bir dizi alkil halojenür veya alkene 16 reaksiyon tipi uygulanarak oluşturulmuştur.

2.1.4. Serotonin: Serotonin kateşolamin yapısı taşımayan monoamin yapılı bir nörotransmitterdir. Merkezi sinir sisteminde ve barsakların miyenterik plexusunda, GI enterokromafin hücrelerinde trombositlerde ve plazmada bulunur. Biyosentezi de kateşolaminlerden farklı olarak L-triptofandan başlar. L-triptofan hidroksilaz enzimini takiben aromatik L-aminoasit dekarboksilaz enzimi aktivitesi ile serotonerjik sinir uçlarında sentezlenir ve buradaki büyük veziküllerde depolanır.^{8,14} Serotonin aynı zamanda melatonin hormonu için bir prekürsördür.⁷



- Sinapsta görevi biten serotonin, transportörü (SERT) ile geri emilerek uzaklaştırılır ve telodendriada MAO_A ile 5-hidroksiindolasetik asite oksitlenerek inaktif olur. Sülfat ve glutamat konjugatları da tespit edilmiştir.^{1,7}



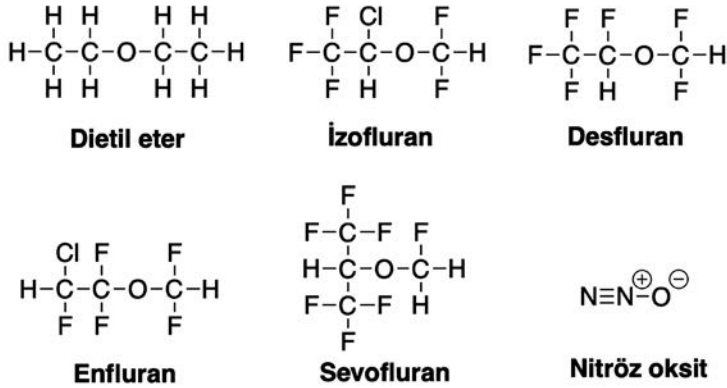
5. GENEL ANESTEZİKLERİN SINIFLANDIRILMALARI

- İnhalasyon anestezikleri ve intavenöz yolla uygulanan genel anestezikler olarak iki gruba ayrılır.

5.1. İnhalasyon Anestezikleri

- Gaz veya buhar şeklinde bulunan inhalasyon anestezikleri, cerrahi işlemler ve bazı prosedürler sırasında hastaya solunum yoluyla uygulanırlar. Uygulama için gerekli doz hastanın durumuna, operasyon için gereken süreye bağlı olarak değişmekte olup, gerekli doz anesteziyoloji uzmanları tarafından operasyon süresince takip edilmektedir. Bu grup bileşikler, dietil eterden hareketle hidrojen atomunun sterik özelliklerini koruyacak şekilde fluor atomu getirilmesiyle elde edilmişlerdir (Şekil 3). Bu yapıların eldesiyle inhalasyon anesteziklerinde,

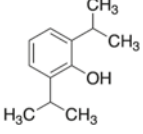
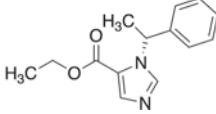
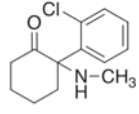
- İlaç lipofilitesinde ve kan-beyin bariyeri (KBB) geçirgenliğinde artma,
- Stabilite artışı
- Toksisitede ve alev alma özelliklerinde azalma meydana gelmiştir.



Şekil 3. İnhalasyon anesteziklerine ve dietil etere ait kimyasal yapılar.

- Klinik olarak genel anesteziye nitröz oksit, izofluran, desfluran ve sevofluran kullanımı yaygındır. Ülkemizde ise halojenli bileşiklerden desfluran ve sevofluran kullanımı mevcuttur. İnhalasyon anesteziklerinin etkisinin hızlı başlaması (indüksiyonu) ve etkisinin hızla sonlanması gerekir. Bunun için SSS'deki anestezi konsantrasyonu hızla değişmelidir. Bu noktada, bu ilaçlarda minimum alveolar konsantrasyon ve çözünürlük parametrelerinden bahsetmek gerekir.

Tablo 2. İntravenöz Anestezikler.

İlaçlar	Kimyasal formülü	İsimlendirme	Özellikler
Propofol		2,6-Diizopropil fenol	Fospropofol, propofolün suda çözünür ön ilaç formudur. Fospropofol alkalen fosfatazlar aracılığı ile propofole metabolize olur.
Etomidat		Etil 3-(1-feniletil)imidazol-4-karboksilat	R (+) izomeri, S (-) izomerine göre 10-20 kat daha potenttir.
Ketamin		2-(o-klorofenil)-2-metilamino sikloheksanon	Disosiyatif anesteziye yol açar (hasta da bilinç açık, çevreden kopma ve amnezi)

KAYNAKLAR

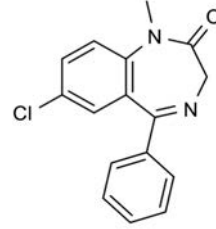
- Bertram G. Katzung, Susan B. Masters ve Trevor, A. J. Basic & Clinical Pharmacology (12th edition ed.). New York: McGraw-Hill Education. (2012).
- Brunton LL, Hilal-Dandan R ve BC, K. The Pharmacological Basis of Therapeutics: The Pharmacological Basis of Therapeutics. (2017). p. 387-404.
- John M. Beale ve Block, J. H. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Wilson Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins. (2011). p. 711-732.
- Li, Y., Xu, J., Xu, Y., Zhao, X. Y., Liu, Y., Wang, J., Wang, G. M., Lv, Y. T., Tang, Q. Y. ve Zhang, Z. "Regulatory Effect of General Anesthetics on Activity of Potassium Channels", Neurosci Bull, 2018; 34, 887-900.
- Luo, Y., Huang, L., Liao, P. ve Jiang, R. "Contribution of Neuronal and Glial Two-Pore-Domain Potassium Channels in Health and Neurological Disorders", Neural Plast, 2021; 2021, 8643129.
- Pamela Flood, James P. Rathmell ve Urman, R. D. Stoelting's Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. Philadelphia: Wolters Kluwer. (2022a). p. 239-354.
- Pamela Flood, James P. Rathmell ve Urman, R. D. Stoelting's Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. Philadelphia: Wolters Kluwer. (2022b). p. 355-453.
- Roche, V. F., Zito, S. W., Lemke, T. L. ve Williams, D. A. Foye's principles of Medicinal Chemistry (Vol. 8th edition). Philadelphia: Wolters Kluwer. (2019).

Yapı Etki İlişkileri

- Aktivite için 1,4-diazepin halkası gereklidir. 5-Fenil-1,4-benzodiazepin-2-on yapısı farmakofor gruptur.
 - 1,4-Benzodiazepin türevlerinin 1,2,3 ve 7 numaralı konumların süstitüsü aktivite-de önemli değışikliklere neden olur.
 - 7 numaralı konuma (R_1) elektronegatif grubun gelmesi aktivite açısından oldukça önemlidir.
 - 1,4-Benzodiazepinin 5 numaralı konumundaki fenil halkasının 2 numaralı konumuna (R_2) klor veya flor bağlanması aktiviteyi artırır.
 - 3 numaralı konumun (R_3) süstitüsü aktivite için şart değildir. 3 numaralı konumlarında hidroksil, karboksilli asit ve ester taşıyan türevlerde aktivite görülmektedir.
 - 2 numaralı konumdaki karbonil grubu aktivite için gereklidir.
- Benzodiazepinlerin klinik kullanımında çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu yan ekiler arasında doza bağımlı olarak sedasyon ve uyuşukluk, zihinsel yavaşlama ve ileriye dönük amnezi yer almaktadır. Ayrıca psikomotor faaliyetlerde bozulma ve benzodiazepinlerin etkilerine karşı tolerans da gelişebilmektedir.
- Benzodiazepinler ortak etki mekanizmasına ve benzer klinik etkilere sahiptir. Benzodiazepinler etki sürelerine göre üç grupta incelenebilir:
- Uzun etki süreli benzodiazepinler
 - Orta etki süreli benzodiazepinler
 - Kısa etki süreli benzodiazepinler

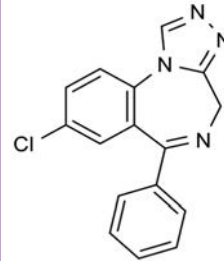
Diazepam: 7-kloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

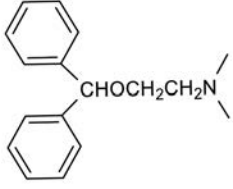
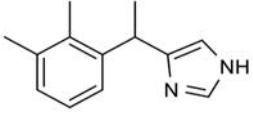
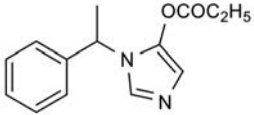
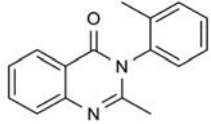
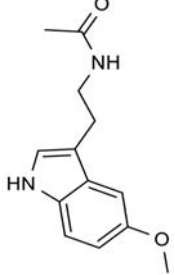
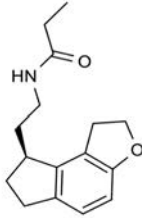
Hızlı başlangıçlı, uzun etkili benzodiazepinlerdendir. Oral, rektal ya da parenteral yoldan kullanılabilir. Anksiyetenin kısa süreli tedavisinde, ajitasyonda, tremorda, halüsinasyonlarda, kas spazmlarında, bazı epilepsi türlerinde ve alkol yoksunluğunda kullanılır.



Estazolam: 8-kloro-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepin

Orta etkili benzodiazepinlerdendir. Oral yoldan kullanılır. Hipnotik etkisi nedeni ile insomnianın tedavisinde kullanılır. Anksiyolitik, antikonvülsan ve kas gevşetici etkileri de vardır.

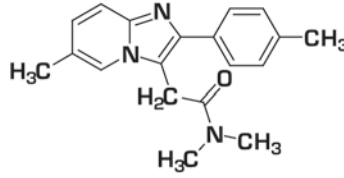


Difenhidramin: 2-Difenilmetoksi-N,N-dimetiletilamin Etanoamin yapısında birinci kuşak antihistaminiktir. Histamin reseptör antagonisti olan difenhidramin, diş hekimliğinde, oftalmolojik ve endoskopik işlemlerde sedatif olarak kullanılmaktadır. Difenhidraminin ayrıca dopamin, norepinefrin, serotonin, asetilkolin ve opioid dahil olmak üzere bazı nörotransmitter sistemlerinde rol oynamaktadır.	
Deksmedetomidin: 4-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1<i>H</i>-imidazol Seçici α_2-adenoreseptör agonistidir. Norepinefrinin salınmasını önler ve ağrı sinyallerinin yayılmasını durdurur. Sedatif, anestezi ve analjezik etkiye sahiptir. Ventilasyon uygulanan hastalarda sedasyon oluşturmak amacı ile kullanılmaktadır.	
Etomidat: (R)-1-(1-Feniletil)-1<i>H</i>-imidazol-5-karboksilik asit etil esteri İmidazol türevi kısa etkili sedatif-hipnotik bileşiktir. Kısa cerrahi müdahalelerde genel anestezi ve sedasyonun indüksiyonu için iv yolla kullanılır.	
Metakualon: 2-Metil-3-(o-tolil)-3,4-dihidro-4-kinazolinon Sedatif ve kas gevşetici etkilidir. Barbitürat benzeri etki gösterir. İnsomnianın tedavisinde kullanılır.	
Melatonin: N-(2-(5-Metoksiindol-3-il)etil)asetamid Melatonin reseptör agonistidir. Epifiz bezi tarafından üretilen uyku uyanıklık döngüsünü düzenleyen endojen hormondur. Jet-lag ve insomnianın kısa süreli tedavisinde, benzodiazepin ve nikotin yoksunluğunda kullanılır.	
Ramelteon: S-N-[2-[8S-1,6,7,8-Tetrahidro-2<i>H</i>-indeno[5,4-b]furan-8-il]etil propanamid Seçici melatonin reseptör agonisti hipnotik ilaçtır. MT₁ ve MT₂ reseptörlerini aktive eder. MT₁ reseptörüne karşı afinitesi melatonine göre altı kat daha yüksektir. İnsomnianın tedavisinde ve hızlı uyku başlangıcı için kullanılır. Bağımlılık yapmamaktadır.	

7. İMİDAZOPİRİMİDİN TÜREVLERİ

- Bu grupta bulunan bileşikler de α_1 -benzodiazepin reseptörlerine seçici olarak bağlanır ancak benzodiazepinlerden farklı aktivite gösterir. Düşük antikonvülzan ve anksiyolitik etkiye karşılık yüksek sedatif etkinlik gösterir.

ZOLPİDEM

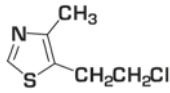


N,N-Dimetil-2-[6-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]asetamit

**Sedatif hipnotik amaçla kullanılır. Uykuya geçiş süresini kısaltıp toplam uyku süresini uzatır. Absorbsiyonu kolay ve hızlıdır.*

8. DİĞER BİLEŞİKLER

KLOMETİYAZOL



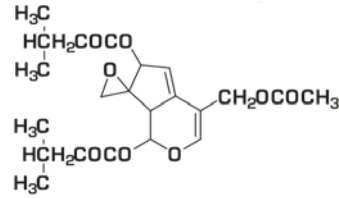
5-(2-Kloroetil)-4-metiltiyazol

**SSS uyarılmasını azaltarak tranklizan etki gösterir.*

Alkolizm tedavisinde kullanılır. Bağımlılık yapmaz. Yan etki olarak nazal konjestiyon, irritasyon ve baş ağrısı yapabilir.

VALEPOTRİATLAR

Valtrat

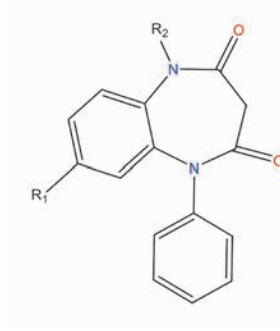


** Valeriana türlerinden elde edilirler. Kuvvetli anksiyolitik etkinlikleri vardır. Alkol ve diğer sedatif hipnotiklerin etkisini arttırmaz, halsizlik ve yorgunluk yapmaz. Anksiyete, agorafobi ve yaşlılardaki davranış bozukluklarında kullanılır. Yapısındaki epoksitten dolayı kanserojen olabileceği düşünülmektedir.*

- AEİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimleri Tablo 3'te özetlenmiştir.*

Tablo 3. AEİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimleri		
Terapötik ilaç sınıfları	Etkilenen AEİler	Etkileşim Mekanizması ve Klinik Sonuç
Antidepresanlar ve antipsikotikler: Haloperidol Risperidon Klorpromazin Klomipramin Sertralin	Karbamazepin Valproik asid Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, valproik asid Karbamazepin, lamotrijin, fenitoin, valproik asid	AEİ'lerin serum konsantrasyonlarının artmasına yol açan enzim inhibisyonu
Oral kontraseptifler	Lamotrijin, valproik asid (okskarbazepin?)	Metabolizmanın indüksiyonu (glukuronidasyon) ve AEİlerin serum konsantrasyonlarının azalması
Antimikrobiyal ilaçlar Makrolidler (Klaritromisin, Eritromisin, Troleandomisin) Rifampisin Izoniazid	Karbamazepin Lamotrijin Karbamazepin, Etosüksimid, Fenitoin, Valproik asid	AEİ'lerin artan serum konsantrasyonlarına yol açan Antimikrobiyal ilaçlar tarafından enzim inhibisyonu
Probenisid	Karbamazepin	Metabolizmanın uyarılması ve karbamazepin serum konsantrasyonlarının azalması
Antiasidler Simetidin	Gabapentin	Gabapentinin emiliminin azalması Gabapentin atılımında azalmaya yol açan uzatılmış yarı ömür
Salisilatlar ve naproksen	Tiyagabin	Tiyagabin'in plazma proteinlerinden yer değiştirmesi toplam serum konsantrasyonunun azalmasına yol açar, ancak serbest serum konsantrasyonu değişmez

* AEİ: Antiepileptik ilaçlar. Tablonun düzenlenmesinde derleme makalelerden (Hachad vd., 2002; Patsalos vd., 2002; Patsalos ve Perucca 2003a; Patsalos ve Perucca 2003; Perucca 2006; Levy vd., 2007; Johannessen Landmark ve Patsalos, 2010) yararlanılmış ve Johannessen ve Johannessen Landmark, 2010'dan uyarlanmıştır.

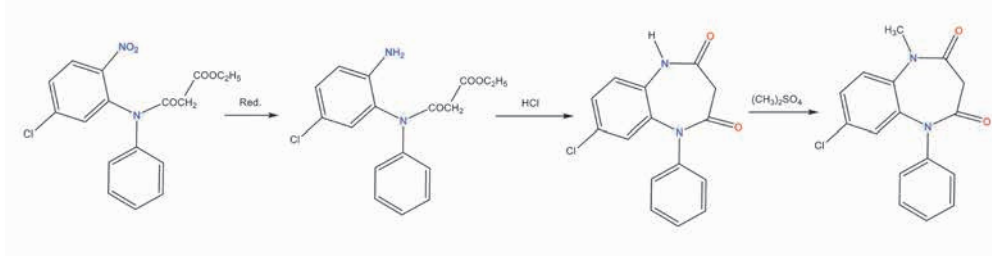


1,5-Benzodiazepin Türevleri

Klobazam R_1 : -Cl, R_2 : -CH₃, **Norklobazam** R_1 : -Cl, R_2 : H

Sentezi;

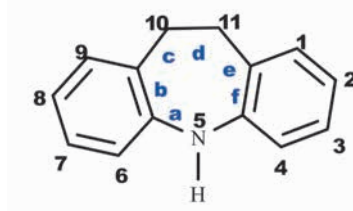
- Klobazam, [N-(2-nitro-5-klorofenil)-N-fenilkarbomoil]asetik asit etil esterinde nitro grubunun redüklenmesi ve ardından hidroklorik asit ile 1,5-benzodiazepin halkasının siklizasyon ve N-metilasyonu ile elde edilir.



Etki Mekanizması

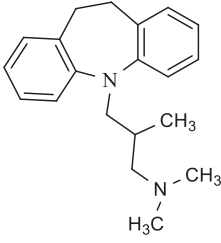
- Terapötik etkilerini esas olarak NET ve SERT geri alım pompalarını inhibe ederek, DAT üzerinde çok az etki göstererek veya hiç etki göstermeden oluştururlar.
- Sekonder ve tersiyer amin TCA'lar, seçicilik oranlarına ve farmakodinamik ve/veya farmakokinetik özelliklerine göre belirgin şekilde farklılık gösterir. Tersiyer aminler tipik olarak NET'e nazaran daha yüksek SERT blokajı sergilerken, sekonder aminlerin NET blokaj oranı daha yüksek olma eğilimindedir ve bazı durumlarda seçici NE geri alım inhibitörleri olarak kabul edilirler. Klomipramin SERT, desipramin NET için daha seçicidir.
- Doksepin, *E*- ve *Z*- stereoizomerlerin yaklaşık 85:15 oranına sahip bir karışımıdır. *Z*-izomeri, 5-HT'nin geri alımını inhibe etmek için daha aktif stereoizomerdir. *E*-izomer ise NE'nin geri alımını engeller.
- Ayrıca birçok TCA'nın muskarinik kolinerjik reseptörlerini, histamin (H_1) reseptörlerini, α_1 adrenoseptörlerini ve sodyum kanallarını antagonize ettiği bilinmektedir. Bu nörotransmitter reseptörleri üzerindeki etkilerin, antidepresan etkilerine katkıda bulunmadığı ancak istenmeyen antikolinerjik, antihistaminik, α_1 -antiadrenerjik ve kardiyotoksik yan etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Genellikle tersiyer amin TCA'larda bu etkiler daha fazladır.
- Bir tersiyer amin ile tedaviye başlandığında, *N*-demetilasyon sonucu oluşan sekonder türevlerinde önemli bir birikim gelişir. İmipramin desipramine; amitriptilin nortriptiline *N*-demetile olur.

Yapı-Etki İlişkisi

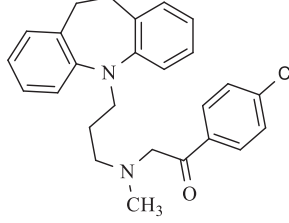


10,11-dihidro-5*H*-dibenz[b,f]azepin

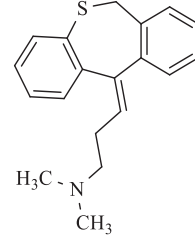
- 7 üyeli merkezi halkanın iki aromatik fenil halkasına kaynaşmış olduğu 6-7-6 halka sistemine sahiptir.
- Antipsikotik fenotiyazinlere yapısal olarak benzerler. Farklı olarak, iki aromatik fenil halkası, bir kükürt köprüsü yerine merkezi 7 üyeli bir halka oluşturmak üzere 2 karbonlu bir etilen köprüsü ile bağlanır. Bu, molekülün fenotiyazinlere göre daha fazla bükülmesini ve daha küçük bir açıya sahip olmasını sağlar. Böylece düzlemsellikten daha çok uzaklaşmıştır.



Trimipramin

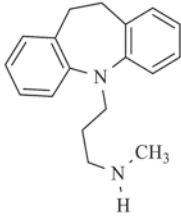


Lofepramin

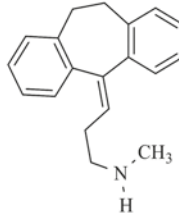


Dosulepin

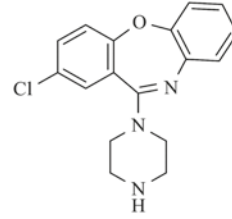
Sekonder Amin Yapısına Sahip TCA'lar



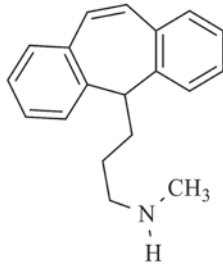
Desipramin



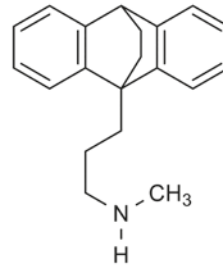
Nortriptilin



Amoksapin



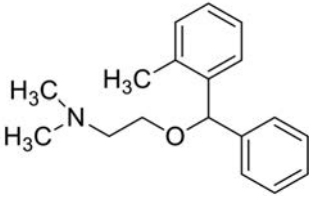
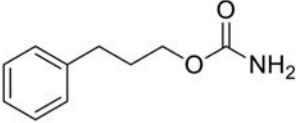
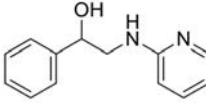
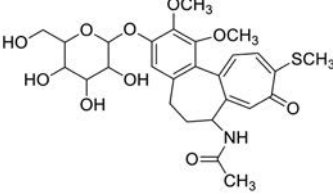
Protriptilin



Maprotilin

Selektif Serotonin Gerilim İnhibitorleri (SSRI)

- TCA'lar etkili antidepresanlar olmalarına rağmen yan etki profilleri ve yüksek toksisite potansiyelleri kullanımlarını sınırlamıştır. SSRI'ların görece güvenliği ve daha iyi tolere edilebilirliği, onları depresyonda birinci basamak ilaçlar haline getirmiş ve yaygın olarak kullanılmalarına olanak sağlamıştır. Şu anda klinik uygulamada mevcut olan SSRI ajanları fluoksetin, fluvoksamin, sertraline, paroksetin, sitalopram ve essitalopram'dır. Essitalopram, sitalopramın (S)-enantiyomeridir.

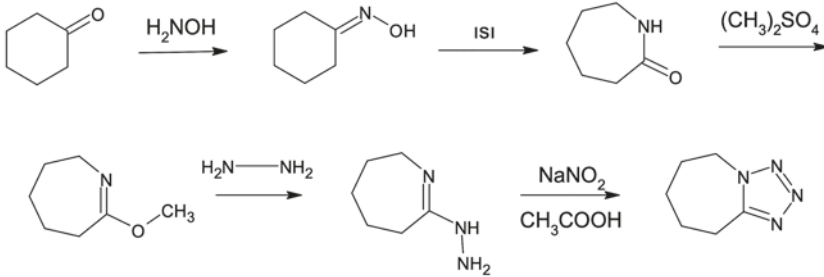
Orfenadrin: N,N-dimetil-2-[(2-metilfenil)fenilmetoksi]etanamin		Kesin mekanizma saptanamamıştır; merkezi atropin benzeri etkilerle dolaylı bir iskelet kası gevşetici olarak etkinlik gösterebilir	Akut ağırlı kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarıyla ilişkili kas spazmının tedavisi
Fenprobamat: 3-Fenilpropil karbamat		Medulla spinalis ve beyin sapında bulunan nöronlar arasındaki polisinpaptik refleks arkalarının inhibisyonu yoluyla etkinlik gösterir	Kas spazmları, bel fıtığı, omurga darlığı ve miyofasiyal ağrı sendromunda spazmın ortadan kaldırılması ve ağrının hafifletilmesi
Feniramidol: 1-Fenil-2-(2-piridinilamino) etanol		Omurilik ve beyin sapındaki nöronlar arası aktivitenin inhibisyonu ile aktivitesini gösterir	Kas-iskelet sistemi ile ilişkili akut ağırlı kas spazmlarının semptomatik tedavisi
Tiyokolşikosid: N-[(7S)-1,2-dimetoksi-10-metilsülfanil-9-okso-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)oksan-2-il]oksi-6,7-dihidro-5H-benzo[a]heptalen-7-il]asetamit		GABA _A reseptörlerine seçici ve güçlü olarak bağlanarak aktivitesini gösterir. GABA inhibitör motor yolağını aktive etmek suretiyle kas kısılmalarını önler. İnhibitör glisin reseptörleri üzerinde de aktivitesi bulunmaktadır	Ortopedik, travmatik ve romatolojik bozuklukların tedavisi

1.1. Siklobenzaprin

- İlk kez 1961 yılında sentezlenmiş ve 1977 yılından beri klinikte kullanılmakta olan bir ilaçtır. Yapısal olarak trisiklik antidepresanlara, özellikle amitriptiline benzer. Siklobenzaprinin kesin etki mekanizması insanlarda tam olarak açıklanamamıştır ve mekanizmasına ilişkin mevcut bilgilerin çoğu, ilk hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. İlaçın etkisini supraspinal düzeyde, özellikle beyin sapının locus coeruleus bölgesinde, nöromusküler kavşaklarda çok az veya hiç etki göstermeden veya doğrudan iskelet kas sistemi üzerinde gösterdiğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Beyin sapı üzerindeki etkinin, muhtemelen seruleus-spinal veya retikülospinal yolların inhibisyonunun aracılık ettiği efferent α- ve γ-motor nöronlarının aktivitesinde azalmaya ve sonuçta omurilik internöron aktivitesinde baskılanmaya neden olduğu düşünülmektedir. Siklobenzaprin, akut, ağırlı kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarıyla ilişkili kas spazmı-

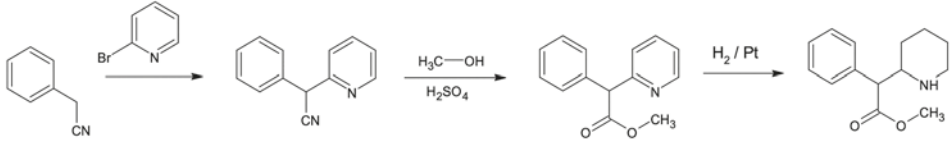
Konvülsiyon Yapıcı Ajanlar

- Bu gruptaki ilaçlar düşük dozlarda analeptik etki yaparlar. Yüksek dozlarda yaygın stimülasyon sonucu grand mal epilepsi tipi konvülsiyonlara sebep olurlar. Bilinen analeptik etki mekanizmaları;
 - GABA veya glisin reseptörlerinin inhibisyonu veya
 - GABA sentez yada salınımının azaltılması şeklindedir.
- **Pentilentetrazol:** 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepin
 - Beyin sapını stimüle eden bir ilaçtır. Yüksek dozlarda yukarı kısımları ve omuriliği de stimüle eder. GABA_A/benzodiazepin reseptör kompleksinde barbitürat bağlanma yerine bağlanarak klorür kanallarının açılmasını engeller. Klinikte epilepsi şüphesi olan hastaların diaagnozunda ve deney hayvanlarında test maddesi olarak kullanılır. İnsanda konvülsiyon oluşturan dozda anksiyete de başlar.
 - Sentezi için sikloheksanon oksim eldesini takiben ısı ile laktam oluşumu sağlanır. Elde edilen yapının dimetilsülfat ile metilasyonunun ardından hidrazin ile reaksiyon gerçekleştirilir. Nihai tetrazol ürünü bu 7-hidrazinil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin yapısının sodyum nitrit ile reaksiyonundan elde edilir.

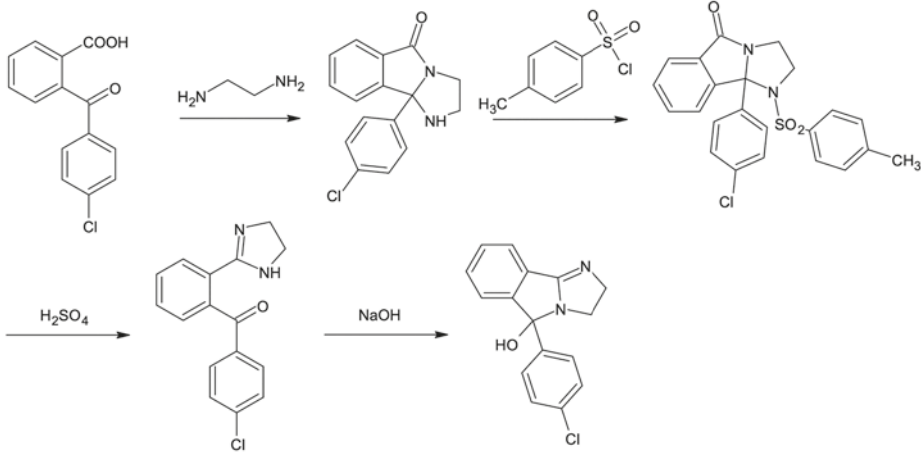


Psikomotor Stimülanlar

- Bu gruptaki ilaçların çoğu suiistimal edilebildikleri için yasaklı veya kontrole tabi ilaç statüsündedir. Grubun en masum ajanları metilksantin türevleridir. Ancak bunlar için de kullanırken dikkate alınması gereken birçok faktör vardır.
- **Modafinil:** 2-[(Difenilmetil)sülfenil]asetamid
 - Benzhidrol başlangıç maddesinin tiyoüre ile reaksiyonu sonucu elde edilen difenilmetantiyol kuvvetli baz eşliğinde kloroasetik asit ile tiyoeter türevine çevrilir. Daha sonra SOCl_2 ile muamele edilir ve amonyak ile amiti elde edilir. En son peroksit ile tiyoeter fonksiyonu oksitlenerek modafinile ulaşılır.



- İlacın ana metabolizması, hızlı ester hidrolizi ile inaktif ritanilik asite dönüşümdür. Bunun dışında ritanilik asit aromatik hidroksilasyon ürünü ile bunun konjugatı da bildirilmiştir.
- Mazindol de obezite tedavisinde kullanılır. 2-(4-klorobenzoil)benzoik asit ile etilendi-aminin reaksiyonu ile elde edilen imidazo[2,1-a]izindol türevi, piridin içinde PTS-Cl ile muamele edilir. Oluşan yapı önce sülfürik asit ile sonraki basamakta da sodyum hidroksit ile reaksiyona sokularak mazindol elde edilir.



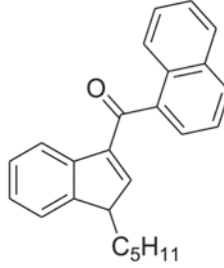
Katinon Türevleri

- Yemen otu, *Celastraceae* familyasından çiçekli bir bitkidir. İçeriğinde bulunan kat adlı maddenin uyarıcı etkisi sebebiyle Doğu Afrika ile Arap yarımadasında tüketilir. Katinon türevlerinin ismi de buradan gelmektedir. Bu grup maddeler de bir stereojenik merkez taşırlar. Bileşiklerin her bir enantiyomeri farklı bir farmakolojik özellik gösterir. Feniletilaminler gibi katinon türevleri de merkezi sinir sistemi stimülanı etki gösterirler. β -keton fonksiyonu yapıya polarite kazandırdığı için kan beyin engelini zor geçerler ve etkileri feniletilaminlere göre daha düşüktür. Metabolizma yollarında N-demetilasyon, keton grubunun alkole redüksiyonu ve aromatik halka oksidasyonu sayılabilir. Suistimale açık bir ilaç grubudur. Grubun pazarda çok üyesi yoktur ancak bazı türevlerin extasy, flakka adları ile illegal ticareti yapılmaktadır.

İndol/indazol Türevi Sentetik Kannabinolidler

- Δ^9 -THC yapısında olmayan kannabinoid benzeri etki gösteren sentetik türevlerdir. Tıpta çeşitli hastalıklarda ve araştırmalarda kullanılmak üzere tasarlanmış ve sentezlenmiş ancak bir süre sonra yasadışı olarak marihuana alternatifi olarak satılmaya başlanmıştır. Sentetik türevlerin bitki materyalleri ile karışımları legal esrar adıyla satılmaya başlanmıştır. Bu gelişmelerden sonra sentetik kannabinoidler de yeni bir psikoaktif madde grubu olarak tanımlanmışlardır. Pek çok ülkede konuyla ilgili yasal düzenleme yapılmıştır. Ülkemizde de yasaklı uyuşturucu ve uyarıcı maddeler kapsamına alınmışlardır.

JWH-018 (AM-678)



Naftalen-1-il(1-pentilindol-3-il)metanon

Kimyasal yapısı Δ^9 -THC den tamamen farklı olmasına rağmen yapılan çalışmalar etki mekanizmalarının aynı olduğunu ve etkisinin THC den çok yüksek olduğunu göstermiştir.

B) Fensiklidin (PCP ve Benzeri Türevler)

- Bu grup bileşikler NMDA reseptör antagonizması yaptıkları için potansiyel antiepileptikler ve nöroprotektif ajanlar olarak araştırılmışlardır.

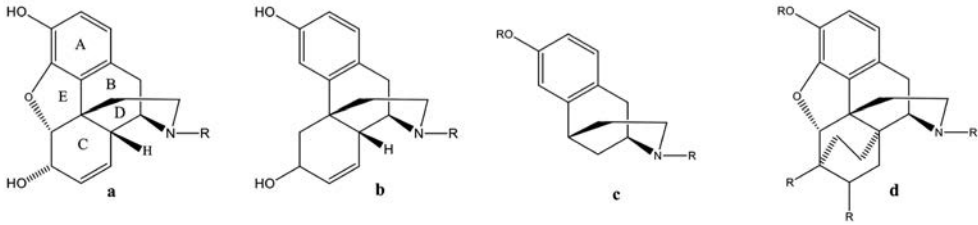
veya fiziksel bağımlılığa neden olmazken, κ reseptörünün nefes alma üzerinde hiçbir etkisi yoktur, öforik etki gözlenmez ve fiziksel bağımlılık riski düşüktür.

- κ reseptörü, üç tip reseptör arasında en güvenli olanı kabul edilmiş ve κ seçici opioidlerin geliştirilmesi için birçok araştırma yapılmıştır. Ne yazık ki, κ reseptörünün aktivasyonunun sedasyona ve anksiyete, depresyon ve psikoz gibi psikolojik yan etkilere yol açabileceği görülmüştür.
- Morfin ve analoglarının çoğu, μ reseptörüne güçlü, κ veya δ reseptörlerine daha az güçlü şekilde bağlanır. Bu durum; en güçlü bağlandıkları reseptörün, en ciddi yan etkilerle sonuçlanan reseptör olması nedeniyle güvenli ve güçlü bir analjezik eldesinin neden bu kadar zor olduğunu açıklamaktadır.

Opioid Analogları

I. Fenantren Yapısındaki Opioidler

- Pentasiklik opioidler (4,5-epoksimorfinanlar) (Şekil 1a) morfin analogları, E halkası içermeyen tetrasiklik türevler (Şekil 1b) morfinanlar, C ve E halkaları içermeyenler benzazosin/benzomorfanlar (Şekil 1c) ve C halkası bisiklik yapıda olan türevler de orvinoller (Şekil 1d) olarak adlandırılırlar.



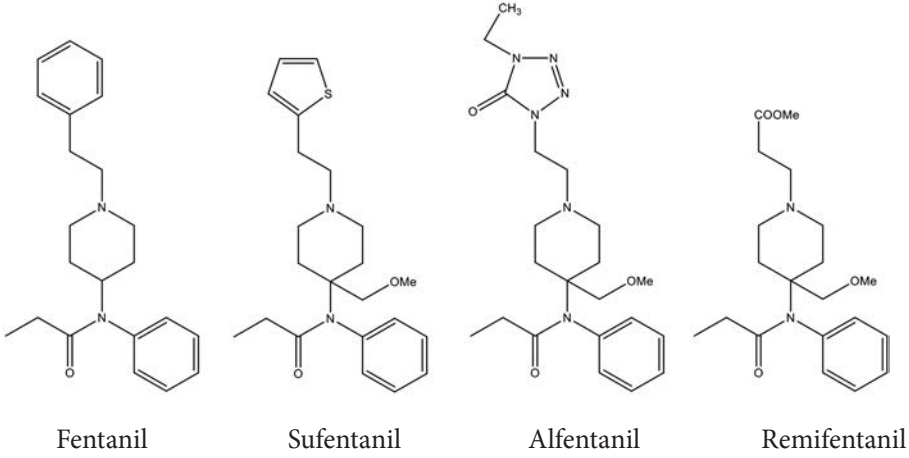
Şekil 1. Fenantren yapısı içeren opioidler

a) 4,5-Epoksi Morfinanlar

Morfin

(3,6-dihidroksi-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-7-en)

- Afyondan izole edilen doğal alkaloid morfin (Şekil 2) μ reseptör agonistlerinin prototipidir. Afyon içeriğinde %8–%17 oranında bulunmaktadır, bu nedenle ticari olarak afyondan elde edilmektedir.



Şekil 8. Anilinopiperidin yapısına sahip fentanil ve analogları

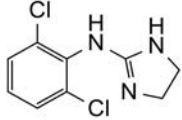
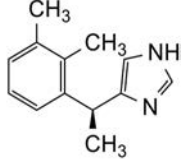
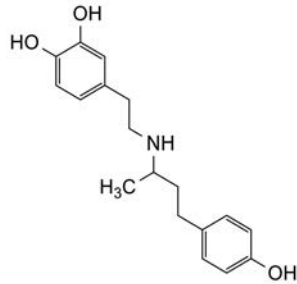
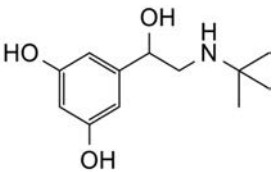
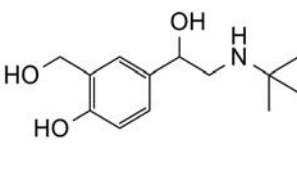
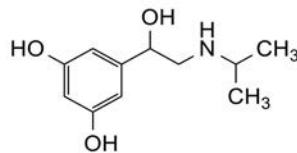
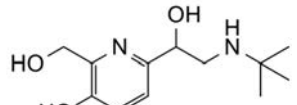
Yapı-Etki İlişkileri

1. B, C ve D halkaları analjezik aktivite için şart değildir,
2. μ Reseptör agonisti olmaları nedeniyle bağımlılık yapıcı ve solunum baskılayıcı etkiler de görülmektedir.
3. Morfin türevleri ile kıyaslandığında daha hızlı ve daha kısa etki süresine sahiptir.
4. Fentanil ve analogları dışında piperidinlerde kuaterner (piperidin 4. konumu) merkez aktivite için gereklidir.
5. Aromatik halka ve azot atomu analjezik aktivite için şart olup fenolik hidroksil gerekli değildir.

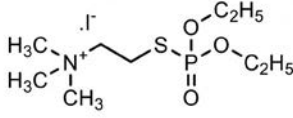
Fentanil

(N-(1-(2-feniletıl)-4-piperidinil)-N-fenil-propanamid)

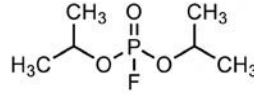
- Fentanil, opioid agonistlerin piperidin azotunda fenetil grubu içeren anilinopiperidin sınıfının üyesidir ve morfinin yaklaşık 50 ila 100 katı güce sahip bir analjeziktir. Oldukça lipofilik olması nedeniyle kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçerek SSS'ne ulaşır, aynı hızla da beyni terk ettiği için 30-60 dakika gibi çok kısa etki süresine sahiptir. Anestezide yardımcı olarak en sık IV kullanılmakta olup, transmukozal, transdermal ve nazal sprey formları da bulunmaktadır.
- Fentanil sentezi (Şekil 9)
 - i. N-benzil 4-piperidinonun anilin ile kondensasyonu ile elde edilen imin türevinin redüksiyonu, devamında propiyonik anhidrit ile amid oluşumu gerçekleştirilmiştir. Katalitik hidrojenasyonla benzil grubunun uzaklaştırılması ile serbest hale geçen piperidin azotunun 2-kloroetilbenzen ile reaksiyonuyla ya da,
 - ii. N-Fenetil-4-piperidinonun önce anilin ile kondensasyonu, devamında LiAlH_4 ile redüksiyonu ve son basamakta da propiyonik anhidrit ile amitleştirilmesi ile gerçekleştirilebilmektedir.

Klonidin		N-(2,6-diklorofenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amin	Hipertansiyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun tedavisi (Ming ve ark., 2011)
Deksmedetomidin		(S)-4-(1-(2,3-dimetilfenil)etil)-1H-imidazol	Yoğun bakım ünitesinde sedasyon (Tasbihgou ve ark., 2021).
Beta-1 Reseptör Agonistleri			
Dobutamin		4-(2-((4-(4-hidroksi fenil)büt-2-il)amino)etil)benzen-1,2-diol	Kardiyojenik şok ve kalp yetmezliği (Dubin ve ark., 2017).
Beta-2 Reseptör Agonistleri			
Terbutalin		5-(2-(tert-bütülamino)-1-hidroksietil)benzen-1,3-diol	Astım (Matera ve ark., 2018). Hızlı etki gösteren bir bronkodilatör.
Salbutamol		4-(2-(tert-bütülamino)-1-hidroksietil)-2-(hidroksimetil)fenol	Astım atakları, egzersize bağlı bronkokonstriksiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dahil olmak üzere astım tedavisi için kullanılan kısa etkili ilaç.
Metaproterenol (Orsiprenalin)		5-(1-hidroksi-2-(izopropilamino)etil)benzen-1,3-diol	Astım
Pirbuterol		6-(2-(tert-bütülamino)-1-hidroksietil)-2-(hidroksimetil)piridin-3-ol	Bronkodilatör

Acebutolol		N-(3-asetil-4-(2-hidroksi-3-(izopropilamino)propoksi)fenil)butiramid	Kardioselektif β -1 blokörü, hipertansiyon ve aritmi tedavisinde kull.
Atenolol		2-(4-(2-hidroksi-3-(izopropilamino)propoksi)fenil)asetamid	Selektif β -1 blokörü, kardioselektif ve daha az yan etkili
Metoprolol		1-(izopropilamino)-3-(4-(2-metoksietil)fenoksi)propan-2-ol	Selektif β -1 blokörü
Betaksolol		1-(4-(2-(siklopropilmetoksi)etil)fenoksi)-3-(izopropilamino)propan-2-ol	Glokom tedavisinde kull.
Esmolol		Metil 3-(4-(2-hidroksi-3-(izopropilamino)propoksi)fenil)propanoat	Kısa etki süreli β blokör
Oksprenolol		1-(2-(aliloksi)fenoksi)-3-(izopropilamino)propan-2-ol	Antianjinal, antihipertansif ve sınıf II antiaritmik
Karvedilol		1-((9H-karbazol-4-il)oksi)-3-((2-metoksifenetil)amino)propan-2-ol	Hem α -1 hem de β üzerine antagonistik etki
Labetalol		2-hidroksi-5-(1-hidroksi-2-((4-fenilbüt-2-il)amino)etil)benzamid	α -antagoniste kıyasla daha güçlü bir β antagonisttir.

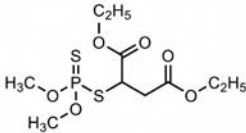


ekotiyofofat

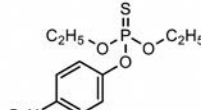


izoflorofat

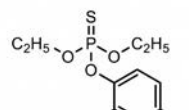
- Organofosfatlı insektisit olarak kullanılan geri dönüşümsüz AChE inhibitörlerinden malatyon, paratyon, diklofentiyon, klorprifos en sık kullanılan inhibitörlerdir.
- Malaokson ve paraokson, malatyon ve paratyonun desülfürizasyonu ile oluşan metabolitleridir ve her ikisi de kükürtlü analoglarına göre daha aktiftir.
- Geri dönüşümsüz AChE inhibitörlerinden sinir ajanı olarak bilinen kimyasal silahların en önemli örneği sarindir.



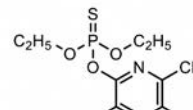
malatyon



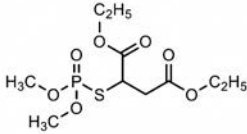
paratyon



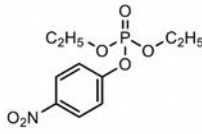
diklofentiyon



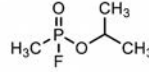
klorprifos



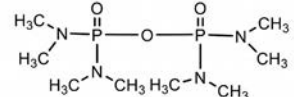
malaokson



paraokson



sarin

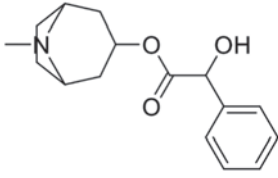


şiradan

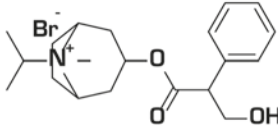
Organofosfatlı Insektisitlerle Zehirlenme Belirtileri:

- Parasempatometik (muskarinik) belirtiler; vücut salgılarında artma, miyozis, terleme, bulantı, kusma, şiddetli ishal, nefes darlığı, kan basıncında düşme vb.
- Çizgili kas belirtileri: Göz kapağı, yüz, dil, ekstremitelerde titreme
- Santral sinir sistemi belirtileri; konfüzyon, konuşma güçlüğü, konvüzyon, koma
- Primer ölüm nedeni; genellikle solunum felcidir.

- **Homatropin:** [(1R,5S)-8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-il] 2-hidroksi-2-fenilasetat

Kimyasal Yapısı	Özellikleri	Kullanım Alanları
	Toksisitesi atropinden düşüktür.	Siklopleji ve midriyazis oluşturmak amacıyla kullanılır.

- **İpratropiyum Bromür:** [(1R,5S)-3-((3-hidroksi-2-fenilpropanoil)oksi)-8-izopropil-8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-yum bromür

Kimyasal Yapısı	Özellikleri	Kullanım Alanları
	- Atropinin kuaterner türevidir. - Yapısında pozitif yük taşıması nedeniyle SSS'ne geçemez.	Akut astım ataklarında, astımın kronik tedavisinde ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile ilişkili bronkospazmın idame tedavisinde bronkodilatör olarak inhalasyon yoluyla kullanılmaktadır.

II. Sentetik Kolinerjik Bloke Edici Bileşikler

1) Amino Alkol Esterleri

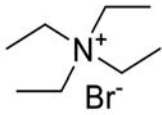
- Bu grup bileşiklerin yapısındaki dikkat çekici özellik moleküle kuaterner yapının girmesidir, bu durum aktivitede önemli bir artışa yol açmaktadır. Bu grup bileşikler midriyatik, antispazmodik ve antiparkinson etkiler göstermektedir. Bu bileşiklerde anti-muskarinik tipteki antikolinerjik aktivite gangliyonik bloke edici etkiyle birlikte görülmektedir.

a) Gangliyonik Bloke Edici İlaçlar

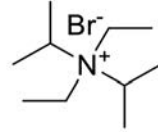
- Ganglion blokörlerinin seçicilikleri yoktur, bu nedenle hem sempatik hem de parasempatik otonom ganglionlardaki nikotinik reseptörleri bloke ederler. Nöromusküler antagonist olarak etki göstermezler. Ganglion bloke edici ilaçlar damar düz kasları üzerinde de gevşetici etki gösterdiklerinden kan basıncını düşürürler, bu nedenle kanamalı hastalarda kanamanın azaltılması için kullanılırlar. Çok hızlı biyotransformasyona uğradıklarından etkileri kısa sürelidir ve ilaç kesilince tansiyon normale dönmektedir. Ganglion ve adrenal medulladaki sinapslarda nikotinik reseptörler için asetilkolin ile yarışırırlar. Hipertansiyon ve periferik damar hastalıklarının tedavisinde kullanımları vardır.

Kimyasal yapılarına göre 4 alt grupta incelenir;

1) Mono Kuaterner Amonyum Bileşikleri

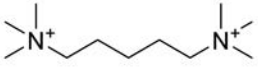


Tetraetil amonyum bromür (TEA)

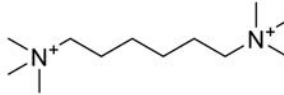


Dietil diisopropil amonyum bromür

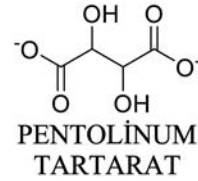
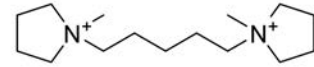
2) Bis Kuaterner Amonyum Bileşikleri



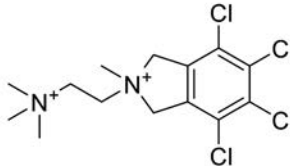
PENTAMETONYUM



HEKZAMETONYUM



PENTOLİNUM
TARTARAT



KLORİSONDAMİN

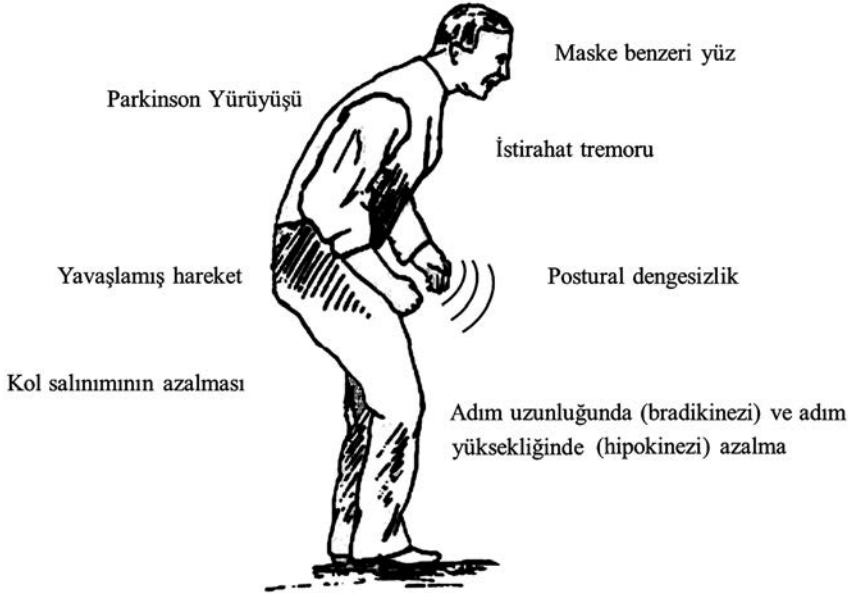
glutamat reseptörleri (mGluR), N-metil-D-aspartat (NMDA), asetilkolinesteraz (AChE), adenosin A_{2A} , 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve dopa dekarboksilaz (DDC) bulunmaktadır. Bununla birlikte, FDA onaylı ilaçların tümü dopaminerjik nöron kaybı sürecini tersine çeviremez çünkü dopaminerjik nöronların dejenerasyonu geri döndürülemezdir.

Parkinson Hastalığının Semptomları

- Dopamin nörotransmisyonunun kaybı, özellikle kaslar dinlenme halindeyken ince motor kontrolünün kaybına neden olur.

PH'nin başlıca belirtileri şunlardır:

- Çizgili kaslarda sertlik,
- Dinlenme halinde meydana gelen karakteristik titremeler,
- Duru bozukluğu.
- PH'li bireyin dış görünümü Şekil 1'de gösterilmiştir. Kas sertliği, hastalık ilerledikçe hareketi yavaşlatır (bradikinezi) ve denge ve koordinasyon güçlüklerine yol açabilir. Ayrıca algılama ve duygu durum bozuklukları da görülebilir.

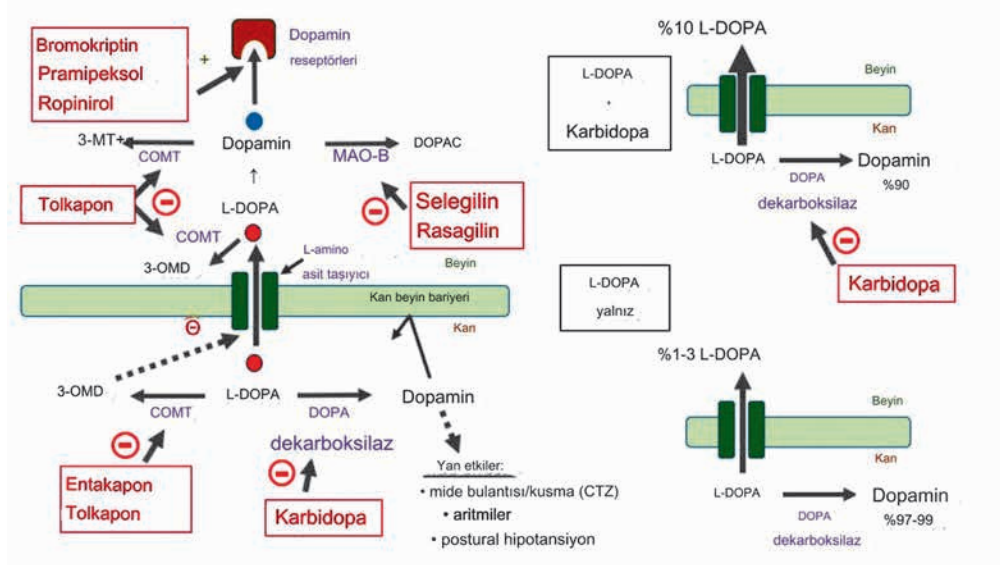


Şekil 1. Parkinson hastasının görünüşü. Lewis PA, Spillane JE: Chapter 3-Parkinson's Disease. The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease. Academic Press, 2019, Pages 83-121, ISBN 9780128110690.

Parkinson Hastalığının Patofizyolojik Mekanizmaları ve Hipotezleri

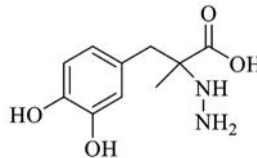
- PH karmaşık bir nörodegeneratif hastalıktır ve patofizyolojik mekanizmaları bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır. DA'nın metabolizasyonu ve dopaminerjik

2. Periferel Dekarboksilaz İnhibitörleri



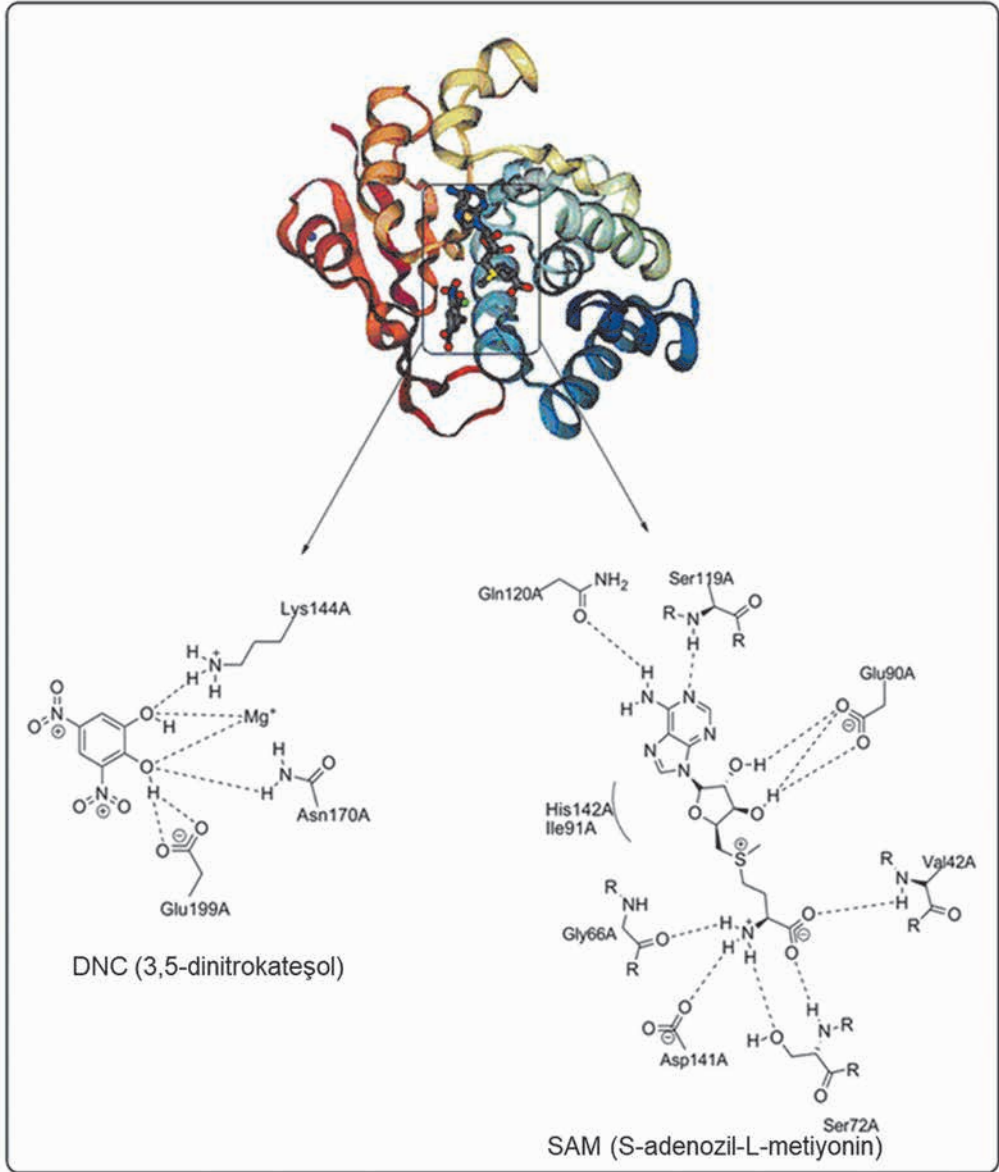
Şekil 7. Parkinson hastalığının tedavi stratejileri. Karbidopa (kendisi kan beyin bariyerini geçmez) L-DOPA'nın dopamine periferik metabolizmasını inhibe eder, böylece kan beyin bariyerinden MSS'ye taşınmak üzere 3-10 kat daha fazla miktarda L-DOPA kullanılabilir (sağdaki 2 şekilde gösterildiği gibi). L-DOPA'nın dopamine periferik parçalanmasının antagonize edilmesi, bulantı ve kusma dahil olmak üzere dopamin kaynaklı yan etkilerin görülme sıklığını ve kardiyovasküler sistem üzerindeki dopamin etkilerini de azaltır. COMT inhibitörleri hem L-DOPA hem de dopamin metabolizmasını periferde ve/veya merkezi olarak azaltır. MAO-B inhibitörleri (MSS'de eksprese edilen MAO formu) dopaminin MSS'de inaktif metabolitlere parçalanmasını önler. Sentetik dopamin agonistleri MSS'deki dopamin reseptörlerini doğrudan uyarabilir. Aminoff'tan (2015) uyarlanmıştır (Connolly ve ark., 2014; Aminoff, 2015).

Karbidopa



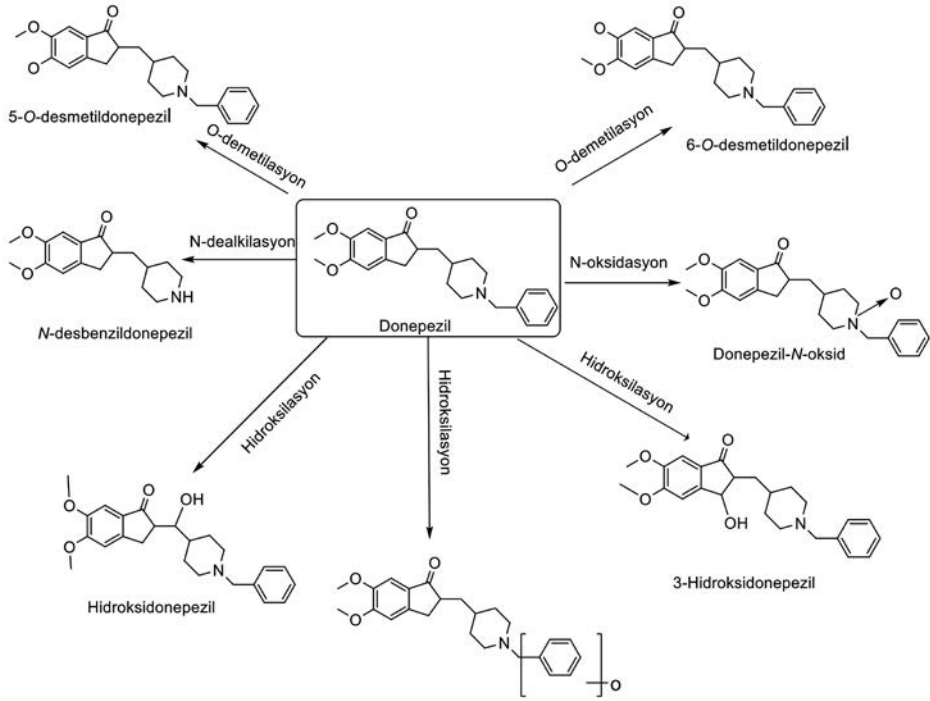
(2S)-3-(3,4-dihidroksifenil)-2-hidrazinil-2-metilpropanoik asit

- Karbidopa levodopanın dopamine periferik dönüşümünü ve oksitriptanın da aromatik L-amino asit dekarboksilaz tarafından serotonine (5-HT) dekarboksilasyonunu inhibe eder. Bu da merkezi sinir sistemine taşınabilecek levodopa ve oksitriptan miktarının artmasına neden olur. Karbidopa ayrıca GI kanalda levodopa metabolizmasını inhibe eder, böylece levodopanın biyoyararlanımını artırır.



Şekil 12. SAM ve substrat DNC'nin bağlanma bölgelerini gösteren COMT proteininin 3D yapısı (COMT PDB ID 3BWM).

3). CYP2D6 inhibitörleri donepezil metabolizmasını inhibe edebilir.



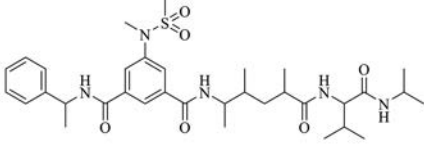
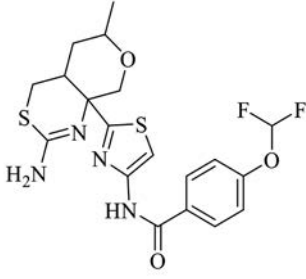
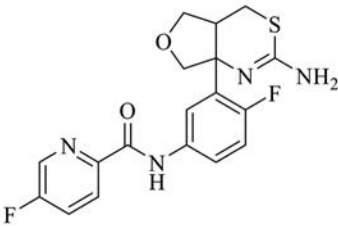
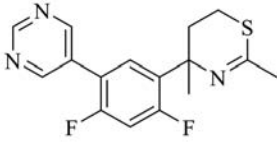
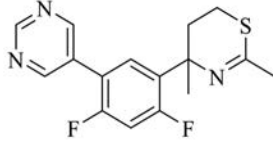
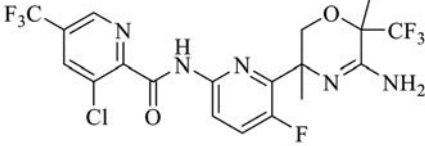
Şekil 3. İnsanda donepezilin *in vitro* ve *in vivo* metabolik yolları.

Rivastigmin

- Yirminci yüzyılın sonunda nörodejeneratif hastalıklara ilişkin farkındalığın artmasıyla birlikte, bu hastalıkların zararlı etkilerine karşı koymak için yeni ilaçlar geliştirilmeye başlandı. 1985'te ortaya çıkan başlıca ilaçlardan biri rivastigmin'di. FDA tarafından 1997 yılında onaylanan rivastigmin, Alzheimer tipi hafif ve orta dereceli demans tedavisinde endikedir. Endikasyonları arasında Parkinson hastalığı ile ilişkili hafif ve orta dereceli demans tedavisi de bulunmaktadır.
- Birçok çalışma, rivastigmin ve diğer kolinesteraz inhibitörleri gibi ilaçların Lewy cisimcikli demans hastalarında bilişi iyileştirebileceğini göstermiştir. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, rivastigmin alan hastalarda %30 veya daha fazla iyileşmenin yanı sıra genel olarak daha az endişeli olma ve daha az halüsinasyon atağı görülmüştür.

Etki Mekanizması

- Beyinde iki farklı kolinesteraz enzimi vardır. Bunlar, AChE ve BuChE'dir. AChE esas olarak sinaptik sinir bağlantılarında ve serebral kortekste yüksek aktiviteye sahip bölgelerde bulunur. BuChE beynin glial hücrelerinde bulunur ve kolinerjik aktiviteye

CTS-21166		Faz I	2010 yılında sonlandırıldı
PF-6751979		Faz I	Farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri olmaması nedeniyle 2018'de sonlandırıldı
LY-2886721		Faz I/II	Karaciğer toksisitesi nedeniyle 2013'de sonlandırıldı
LY-2811376		Faz I	Retinal toksite nedeniyle 2009'da sonlandırıldı
RG7129 (RO5508887)		Faz I	Karaciğer toksisitesi nedeniyle 2013'de sonlandırıldı
Umibekestat (CNP-520)		Faz II/III	Devam ediyor

Kinaz inhibitörleri	Fosforilasyonun inhibisyonu tau-mikrotübül bağlanmasını artırır ve tau'yu agregasyona daha az eğilimli hale getirir.	Hedeflenen kinazlar diğer sinyal yollarında da rol oynarlar. Örneğin GSK3 β metabolizmayı, otofajiyi etkiler, Ayrıca DNA onarımında ve apoptoz mekanizmasında etkilidirler. Bu nedenle inhibisyonunun hedef dışı etkileri olabilir. Uzun süreli lityum kullanımının ciddi yan etkileri vardır.
Asetilasyon inhibitörleri	Asetilasyon inhibisyonu tau-mikrotübül bağlanmasını artırır. Fosforilasyonu düzenler ve tau bölünmesini teşvik ederek tau'yu agregasyona daha az eğilimli hale getirir. Asetilasyon inhibitörü salsalat, asetillenmiş ve toplam tau seviyelerini azaltır. Hipokampal atrofiyi önler ve tauopatili farelerde hafızayı geliştirir. İnsanlarda güvenlidir ve iyi tolere edilir.	Asetilasyonun engellenmesi, çeşitli başka molekülleri de etkileyecektir. Salsalat, insanlarda bilişi iyileştirememiştir.
Glikozilasyon inhibitörleri	Tau'nun O-GlcNAçilasyonu koruyucudur Fosforilasyonu ve agregasyonu önler. OGA inhibitörleri klinik çalışmalarda iyi beyin penetrasyonu göstermiştir.	OGA inhibitörleri sadece tau'yu hedef almakla kalmaz, başka metabolik ve sinyal fonksiyonlarını da etkiler. O-GlcNAçilasyonun diğer proteinlerle biyolojik ilişkisi bilinmemektedir.
Kaspaz inhibitörleri	Tau kesilmesinin engellenmesi, mikrotübüllere bağlanmasını sağlar, böylece tau agregasyonunu ve toksisitesini inhibe eder, sinapsların ve organellerin daha iyi işlev görmesini sağlar.	Hedeflenen kaspazlar sadece tau'yu parçalamaz; örneğin, kaspaz1 sitokin aktivasyonunda ve apoptozda rol oynar. Kaspaz 3 apoptozun yanı sıra doku rejenerasyonu ve farklılaşmasını da etkiler. Kaspaz inhibitörü minosiklin, uzun süreli tedavide yan etkilere neden olur.
Tau agregasyon inhibitörleri	Genel olarak, tau agregasyonunun azalması tau toksisitesini azaltır. Küçük molekülleri sentezlemek antikolları sentezlemekten daha kolay ve ucuz olabilir.	Etkili olan küçük molekülü tau agregasyon inhibitörleri genellikle in vivo yüksek toksisite ve kan-beyin bariyeri geçirgenliği göstermezler. Bu bileşikler tipik olarak normal proteinler de dahil olmak üzere çeşitli proteinlerde bulunan β -sheet'lere bağlanırlar. Tau agregasyonu, oligomerler gibi daha küçük agregatların toksisitesini önlemek için bir savunma mekanizması olabilirler.

▪ Spinal anestezi

Lokal anestezi, subaraknoid aralığa uygulanır, pelvis ve alt ekstremitelerde cerrahisinde kullanılır. Bu cerrahi işlemlerde gereken anestezi miktarı hastanın vücut ağırlığına, anestezi süresine bağlı olarak değişir. Lidokain, ropivakain ve bupivakain bu işlemlerde kullanılan ajanlardır.

▪ Epidural anestezi

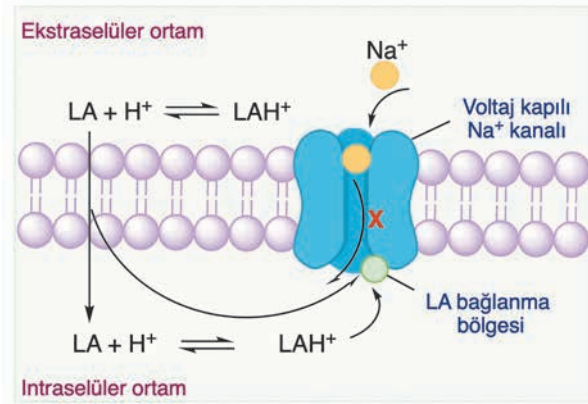
Lokal anestezi epidural veya sakral boşluğa uygulanır. Sıklıkla lidokain, bupivakain, levobupivakain veya ropivakain kullanılır. Doğum analjezisinde lokal anestezinin epidural boşluğa verilmesi, hasta kontrollü epidural aralıklı bolus tekniğiyle olur.



- Vazokonstriktör ilaçlar (örn. adrenalin) lokal anestezi ile kombine edilebilir. Bu uygulama, etki bölgesindeki kan akımının azaltılması ve lokal anestezinin etki süresinin uzatılması amacıyla yapılır.

3. ETKİ MEKANİZMALARI

- Lokal anestezi (LA) voltaj kapılı Na^+ iyon kanallarına bağlanır. Bir transmembran protein olan sodyum kanalı, lokal anestezi için spesifik bir reseptördür (Şekil 1). Bu ilaçlar Na^+ iyonu akışını bloke ederek nöronal hücreleri, kalp kası ve SSS hücrelerini dinlenme potansiyelinde bırakır. Böylece iyon kanalı eşik potansiyeline ulaşamaz, sinir iletimi bloke edilir. Lokal anestezi, transmembran potansiyelini ve eşik değeri değiştirmezler.



Şekil 1. Voltaj kapılı Na kanalı ve lokal anestezi bağlanma bölgesi.

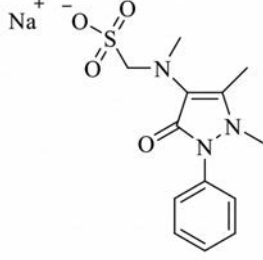
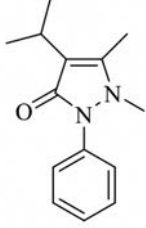
4. YAN ETKİLERİ

- Bu ilaç grubunda yan etkiler, lokal anesteziye eklenen adjuvanlara, biyotransformasyon ürünlerine bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Pirazolon Türevleri

- Bu grup ilaçlardan halen esas olarak **dipiron (metamizol sodyum)** ve **propifenazon** kullanılmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Pirazolon türevleri

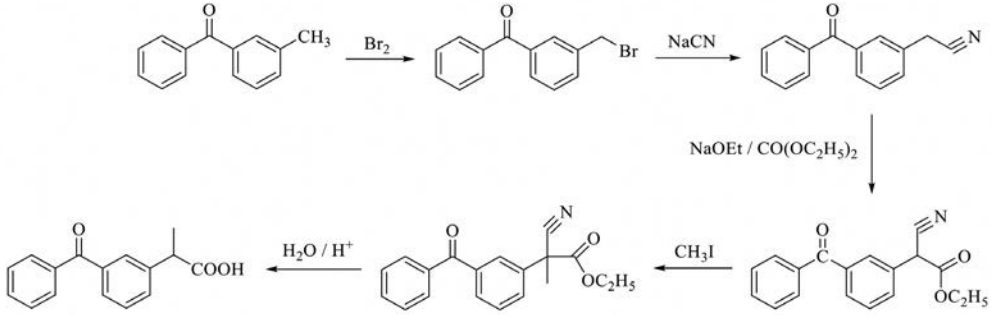
Etken madde	Açık formül	İsimlendirme
Dipiron		2,3-Dimetil-1-fenil-5-pirazolon-4-metilaminometan sülfonat sodyum
Propifenazon		2,3-Dimetil-4-izopropil-1-fenil-3-pirazolin-5-on

- Pirazolon türevleri, analjezik ve antipiretik etkinlikleri güçlü; ancak anti-inflamatuvar etkinlikleri nispeten zayıf olan ilaçlardır.
- **Dipiron**, analjezik, antipiretik ve spazmolitik olarak neredeyse 100 yıl önce ilk olarak Almanya'da piyasaya sürülmüştür. Oral ve parenteral yoldan kullanılır.
- **Propifenazon**, analjezik ve antipiretik etki gösteren oral yoldan kullanılan bir pirazolon türevidir.

Sentezleri

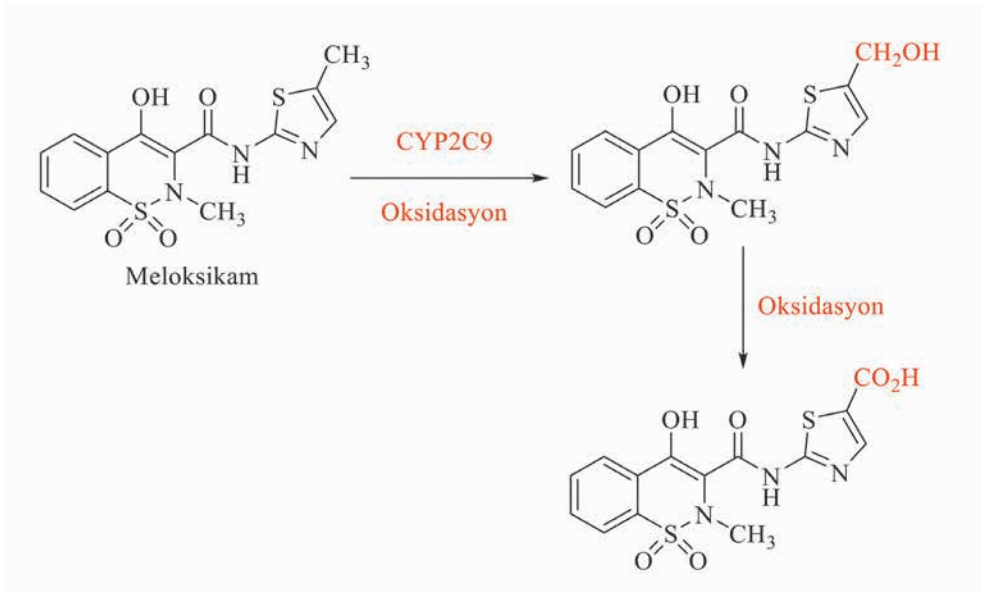
- **Dipiron** sentezinin ilk basamağında, etil asetoasetatın fenil hidrazinle kondenzasyonu sonucu 1-fenil-3-metil-5-pirazolon oluşur. Bu bileşiğin metil iyodür ile metilasyonu sonucu **fenazon** elde edilir (Şekil 12).

- **Ketoprofen** sentezinde, öncelikle 3-metilbenzofenon brominasyona uğrar ve oluşan bileşik akabinde sodyum siyanür ile reaksiyona girerek 2-(3-benzoilfenil)asetonitrili oluşturur. Bu bileşiğin sodyum etoksit varlığında dietil karbonat ile reaksiyona girilmesiyle etil 2-(3-benzoilfenil)-2-siyanoasetat elde edilir. Bu bileşiğin metil iyodür ile metillenmesi ve akabinde asidik hidrolizi sonucu **ketoprofen** oluşur (Şekil 23).



Şekil 23. Ketoprofen sentezi

- **Flurbiprofen** sentezinde, öncelikle 4'-bromo-3'-nitroasetofenonun bromobenzen ile bakır varlığında muamele edilmesiyle oluşan bileşiğin redüksiyonu ve akabinde **Schiemann reaksiyonu**yla 4-asetil-2-florobifenil elde edilir. Bu maddenin **Willgerdt-Kindler reaksiyonu** ve takiben esterleştirilmesiyle etil 2-floro-4-bifenilasetat elde edilir. Meydana gelen ara ürünün dietil karbonat ve sodyum etoksitle muamelesini takiben dimetil sülfatla metilasyonu sonucu dietil 2-(2-floro-4-bifenil)-2-metilmalonat elde edilir. Bileşiğin asit türevinin dekarboksilasyonu neticesinde rasemik **flurbiprofen** elde edilir (Şekil 24).



Şekil 45. Meloksikam metabolizması



- **Meloksikam** enolik asit yapılı selektif COX-2 inhibitörü uzun etkili bir nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçtır.

Toksisite/Yan Etkileri

- En sık gözlemlenen yan etki gastrointestinal bozukluklardır ve kullananların yaklaşık %20'sinde görülür. Periferik ödeme sebep verebilirler. Kan üre seviyesini yükseltebilir, az da olsa akut böbrek yetmezliği yapabilirler. Kesinlikle kullanılmaması gereken durumlar; gastrointestinal kanama, astım, kemik iliği depresyonu, nazal polipler, ürtiker ve salisilatlara aşırı duyarlılıktır.

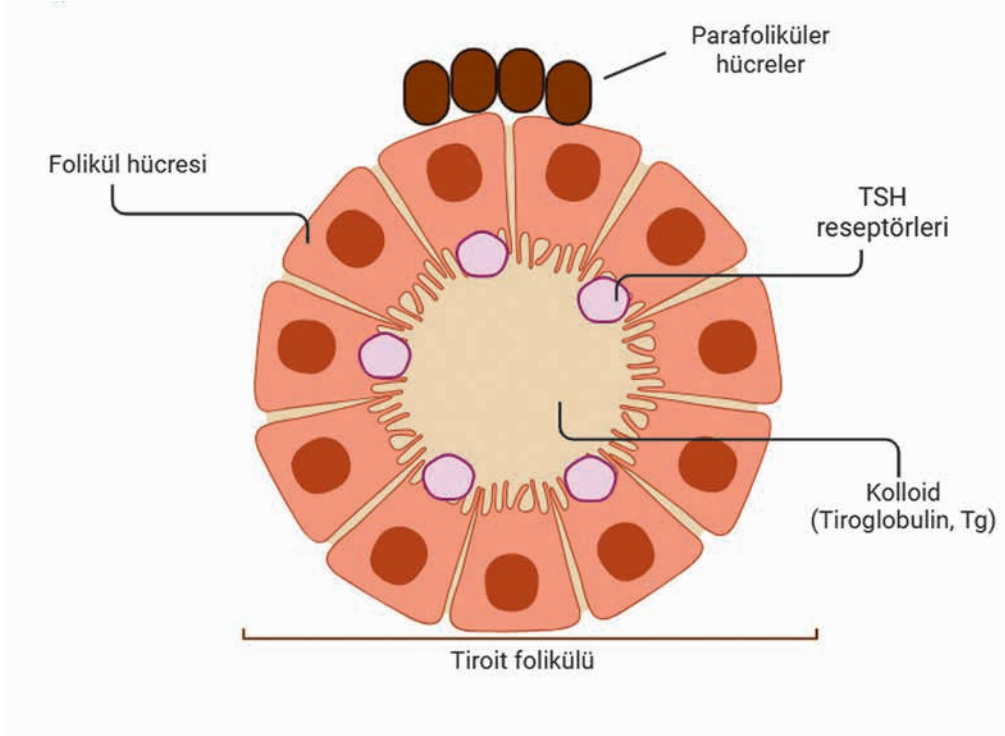
Selektif COX-2 Inhibitörleri

- COX-2 izoformunun patolojik odaklardaki PG'lerin sentezinden ve COX-1'in yararlı, "housekeeping" PG'lerin sentezinden sorumlu olduğu hipotezinden yola çıkılarak, NSAİİ'lere bağlı gelişen Gİ toksisiteye neden olmaksızın aynı terapötik etkileri gösterecekleri düşüncesiyle selektif COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir.

lir. Hipertiroidizm, tiroit hormonlarının fazla üretilmesini ifade ederken hipotiroidizm yetersiz tiroit hormon üretimi olarak tanımlanmaktadır. Tiroit hormonlarının, vücutta birçok süreci etkilemelerinden dolayı, dengesizlikleri ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmekte ve bu durumların tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu etkiler en çok, maternal iyot eksikliği veya tedavi edilmemiş konjenital hipotiroidizm gibi gelişim sırasında tiroit hormonu eksikliği durumlarında belirgindir ve derin nörolojik eksiklikler ve büyüme geriliği olarak ortaya çıkabilmektedir.

TİROİT HORMONLARININ ETKİ MEKANİZMALARI

- Tiroit bezi çok sayıda kese benzeri foliküllerin biraraya gelmesiyle oluşmuş bir organdır. Tiroit bezindeki follikülerden salgılanan T3 ve T4 hormonları, hücrelerde oluşan metabolizma hızının yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda tiroit bezinde, parafoliküler hücrelerden kalsiyum metabolizmasında etkili bir hormon olan kalsitonin de salgılanmaktadır (Şekil 2.).

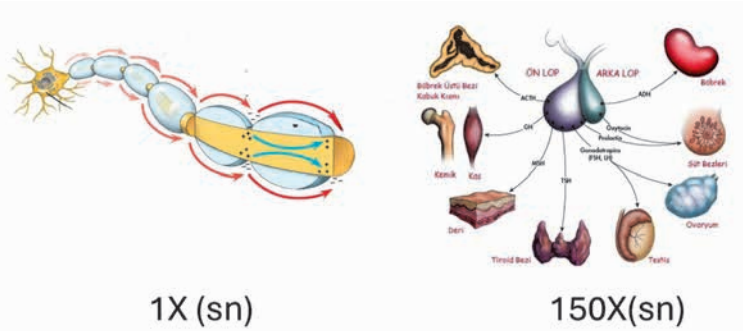


Şekil 2. Tiroit bezindeki folikül yapısı

- Dolaşımdaki tiroit hormonunun azalmasına ilişkin gelen negatif geri bildirim yanıt olarak ön hipofiz tarafından salgılanan tiroit uyarıcı hormon (TSH), tiroit foliküler hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak T3 ve T4 üretimini ve seruma salgılanmasını uyarır.
- Tiroit hormonları, metabolik süreçlerin, normal büyüme ve gelişmenin düzenlenmesinde yardımcı olur. Bu hormonlar vücuttaki her hücre çekirdeğine girip gen trans-

ulaşır. Sitoplazmada steroidler kimyasal yapısı değişmeden veya bazı enzimler aracılığı ile kimyasal değişime uğradıktan sonra kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak hormon-reseptör kompleksi oluştururlar. Oluşan kompleks, hücre çekirdeğine girdikten sonra DNA ile birleşerek RNA polimeraz etkisi ile transkripsiyon sonucunda mRNA oluşmasına, ardından translasyon ile özel proteinlerin sentezlenmesine sebep olur. Oluşan proteinler hücre dışına çıkarak hormonun ilgili olduğu fizyolojik cevabı başlatır. Dolayısıyla tüm bu süreçlerin oluşum hızı sinirsel iletimin hızından oldukça yavaştır (Şekil 3).

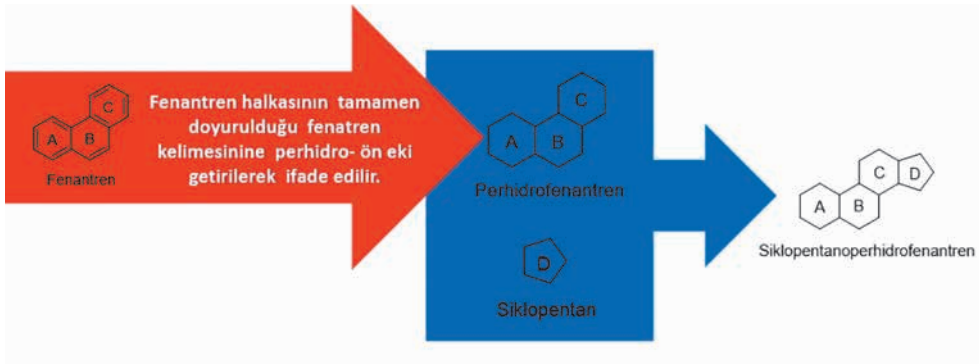
- Hormonların metabolik ve endokrin işlevlerini kontrol etmek için salgılanan miktarları, 1 pikogramdan birkaç mikrograma kadar değişir. Bu kadar az miktarda hormonun bile fizyolojik sistemler üzerinde güçlü bir etki oluşturması özelleşmiş mekanizmalar bulunmasından kaynaklıdır.



Şekil 3. Hormonal iletim ile sinir iletimi arasındaki hız farkı

Steroidlerin Genel Yapısı ve İsimlendirilmesi

- Steran halkası ya da siklopentanoperhidrofenantren olarak adlandırılan halka sistemine sahip hormonlara steroid hormonlar denir. Steroid hormonlarının kimyasal yapıları perhidrofenantren halka sistemi ile siklopentan halkasının birleşmesi sonucu oluşur (Şekil 4).



Şekil 4. Steroid hormonların ana yapısını oluşturan steran (siklopentanoperhidrofenantren) halkası

Tablo 2. Klinikte kullanılan oral kontraseptif ilaçlar

Kombine oral kontraseptifler içerikleri	
Levonorgestrel, Etilin östradiol	Drospirenon, Etilin östradiol
Desogestrel, Etilin östradiol	Siproteron asetat, Etilin östradiol
Siproteron asetat, Etilin östradiol	Klormadinon asetat, Etilin östradiol
Gestoden, Etilin östradiol	Drospirenon, Etilin östradiol betadeks
Desogestrel, Etilin östradiol	Siproteron asetat, Etilin östradiol
Levonorgestrel, Etilin östradiol	Levonorgestrel, Etilin östradiol

- Yalnızca progestajen içeren oral kontraseptifler (minihaplar) ise östrojen içermez (Tablo 3) ve bu nedenle östrojen kullanımı sakıncalı olan kadınlar için daha uygun bir seçenektir.
- Minihapların etki mekanizması dozlarına bağlıdır: Düşük dozlu minihaplar, yumurtlamayı siklusların yaklaşık %50'sinde engeller. Ana etki mekanizması, servikal mukusu kalınlaştırarak spermin canlılığını ve geçişini zorlaştırmaktır. Bazı minihaplar ise içerdiği progesteronun özelliğine bağlı olarak yumurtlamayı %97-99 oranında engeller. Tüm minihaplar, servikal mukus üzerinde aynı etkiyi gösterir. Yumurtlamanın engellendiği durumlarda, rahim iç tabakası ince ve atrofiktir. Ayrıca, minihapların fallop tüplerinin hareketliliğini de etkilediği düşünülmektedir.

Tablo 3. Klinikte kullanılan yalnızca progesteron içeren oral kontraseptifler

Birinci kuşak	İkinci kuşak	Üçüncü kuşak	Dördüncü kuşak
Etinodiol diasetat Noretindron Noretindron asetat Norgestrel Medroksiprogesteron asetat	Levonorgestrel	Desogestrel Gestoden Norgestimat	Dienogest Drospirenon Nestoron Nomegesterol asetat Trimegeston

Meme Kanseri Tedavisi

- Meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaçların sınıflandırılması ve mekanizmaları, farklı yaklaşımlar ve moleküler hedeflere dayanmaktadır.

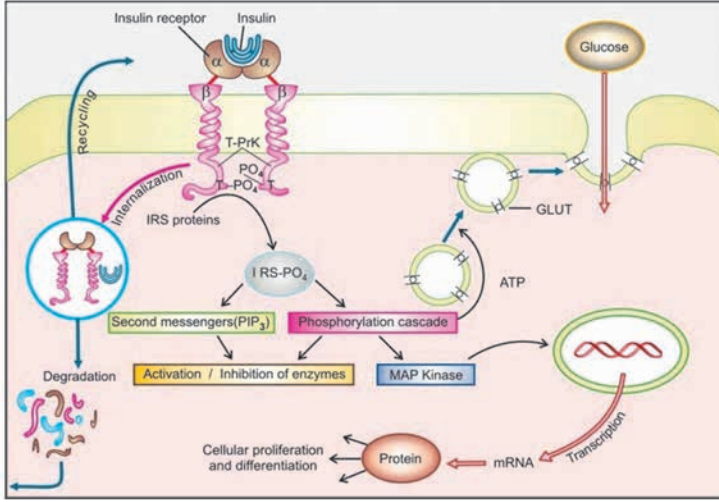
Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler)

- SERM'ler, belirli dokularda ER'ne bağlanarak östrojenin agonist veya antagonist etkilerini taklit eden bileşiklerdir. Bu ilaçlar, meme kanseri gibi östrojene duyarlı kanserlerin tedavisinde önemli bir rol oynar. SERM'ler, östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenin etkisini bazı dokularda taklit ederken, diğer dokularda antagonize eder. Örneğin, meme dokusunda östrojen antagonisti olarak hareket ederek östrojenin kanser hücre-



- 2021'de Dünya Sağlık Örgütü, temel ilaçlar model listesine insülini eklemiştir (Sharma NC (2021). İnsülin ve diğer tüm ilaçlar, Birleşik Krallık ülkelerindeki Ulusal Sağlık Servisi tarafından diyabetli kişilere ücretsiz olarak sağlanmaktadır (http-5)

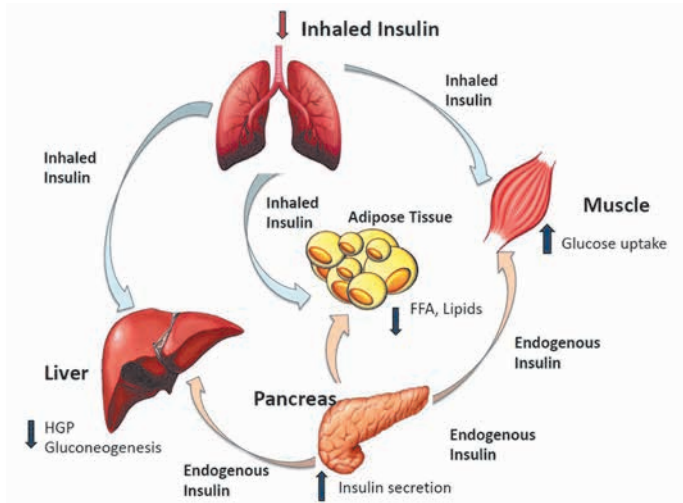
Etki mekanizmaları;



İnsülin reseptör modeli, metabolik ve hücresel etkileri

T-Tirozin kalıntısı; GLUT-Glikoz taşıyıcı; IRS-İnsülin reseptörü substrat proteinleri; PIP₃-Fosfatidil inositol trifosfat; MAP-kinaz - Mitojen aktive protein kinaz; T-PrK - Tirozin protein kinaz.

Şekil 3. İnsülin etki mekanizması (http-6)

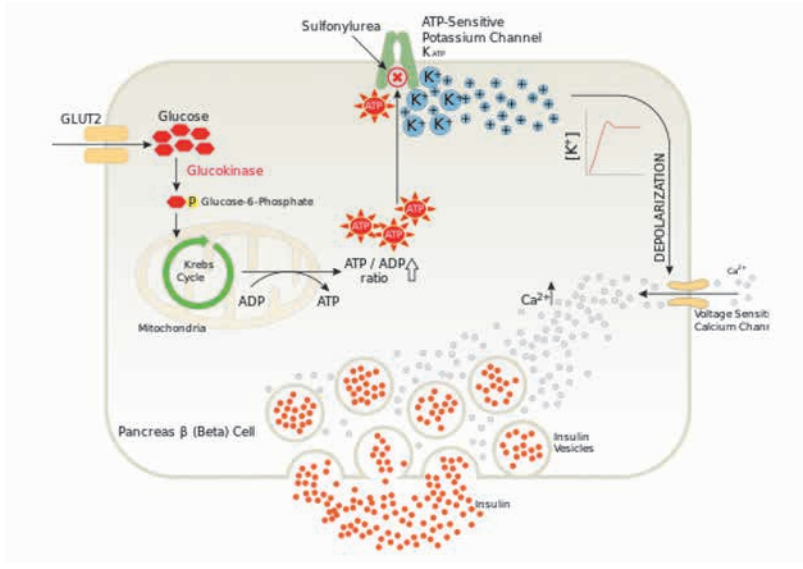


Şekil 4. İn hale insülinin etki mekanizması (Mehta RJ ve ark., 2019)



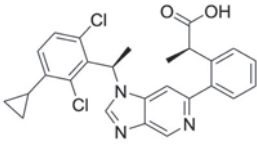
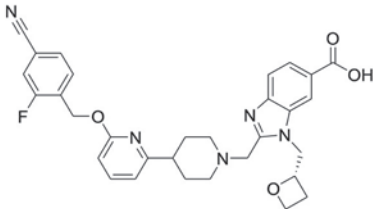
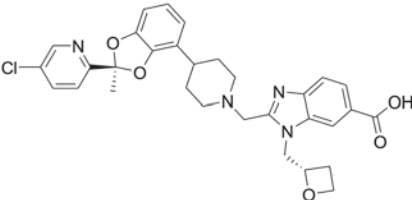
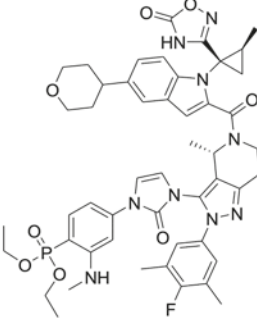
- Sülfonilüreler, kimyacı Janbon M ve arkadaşları tarafından, sülfonamid sınıfı antibiyotikler üzerinde çalışırken, deney hayvanlarında hipoglisemi gelişmesi sonucu keşfedilmiştir.
- Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılırlar. Temel etkilerini pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırarak gösterirler.

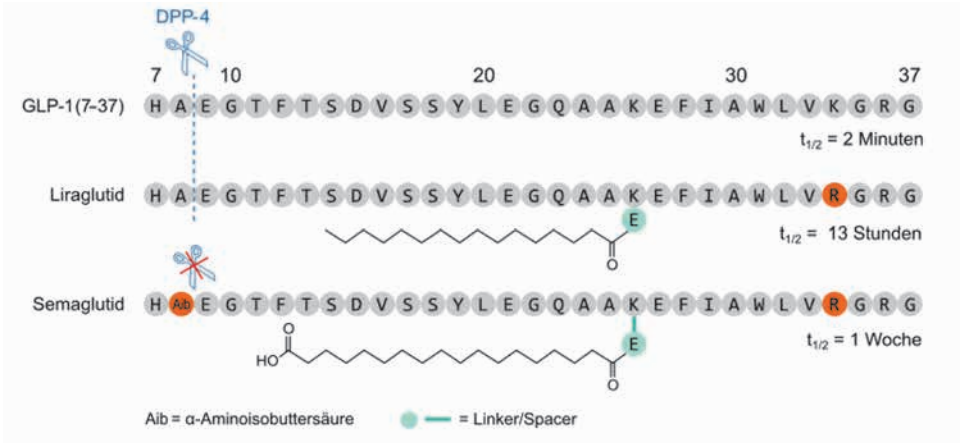
Etki Mekanizmaları



Şekil 6. Sülfonilürelerin ve glukozun pankreas beta hücrelerinden insülin salgılayma mekanizması

- Sülfonilüreler pankreasın beta hücrelerinin yüzeyinde yer alan ATP-bağımlı K^+ (K_{ATP}) kanallarına bağlanarak, hücre içinden hücre dışına hiperpolarize edici potasyum (K^+) akımını engeller. Potasyumun hücre dışına çıkamaması hücre içerisindeki elektriksel potansiyeli, hücre dışına göre daha pozitif hale getirir ve hücre depolarize olur. Bu depolarizasyon voltaj-duyarlı Ca^{2+} kanallarının açılmasına neden olur ve hücre içersine giren kalsiyum (Ca^{2+}) molekülleri, sentezlendikten sonra granüller halinde depolanmış insülinin ekzositoz yoluyla hücre dışına çıkmasına yol açar.
- Sülfonilürelerin pankreasın beta hücrelerini glukozla karşı daha duyarlı hale getirdiği, karaciğerde glukoz yapımını azalttıkları, lipolizi (adipoz dokuda, yağların enerji olarak kullanılmak üzere yağ asitlerine yıkılmaları) azalttıkları ve karaciğerde insülinin yıkılmasını azalttıkları da, olası etki mekanizmaları olarak ileri sürülmüştür.
- Pankreasın beta hücrelerinde yer alan K_{ATP} kanalı 4 tane $K_{ir}6.2$ proteini ve bu proteinlerin çevresinde yer alan 4 tane SUR1 alt ünitesinin birleşmesiyle oluşmuştur. $K_{ir}6.2$

LSN3318839		Willard FS ve ark., 2021
Danuglipron (PF-06882961)		Saxena AR ve ark., 2021
Lotiglipron (PF-07081532)		Buckerid ge C ve ark, 2024
Aleniglipron (GSBR-1290)		BioAge Labs, 2024

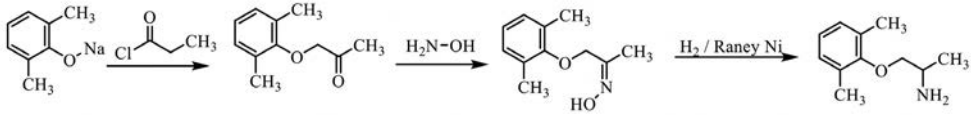


Şekil 11. Liraglutid ve Semaglutide'in, GLP-1(7-37) ile karşılaştırıldığında yapıları (<http://10>)

nat konjugatı halinde vücuttan atılır. Bileşiğin kullanımında tremor, görme bulanıklığı ve letarji gibi nörolojik yan etkilerin yanısıra gastrointestinal yan etkiler görülebilir.

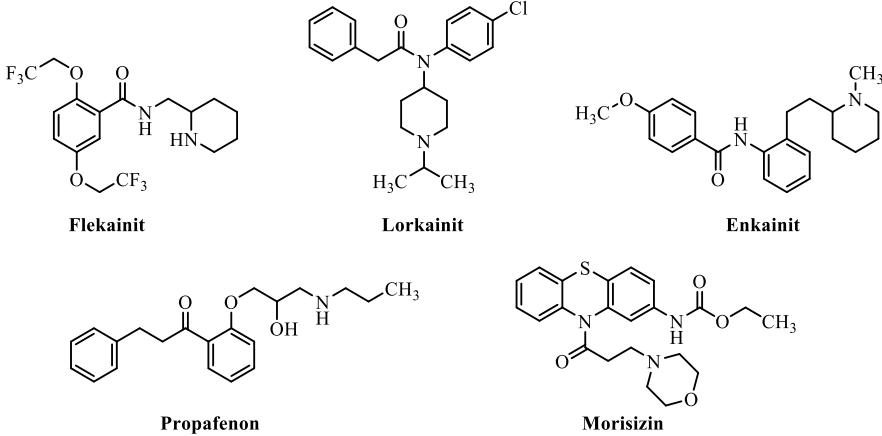
Meksiletin: 1-(2,6-Dimetilfenoksi)propan-2-amin

- Ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde ve önlenmesinde kullanılır. Tokainit gibi oral kullanılabilir, iyi oral absorpsiyon ve biyoyararlanım profiline sahiptir. Oral alınan bileşiğin % 90'ı mide-barsak kanalından absorbe edilir. EKG izlenerek intavenöz enjeksiyonla da kullanılabilir. Lidokain ve tokainit benzeri etkilere sahiptir.
- Meksiletin, 2,6-dimetilfenol sodyum tuzunun önce kloroaseton, takiben hidroksilamin ile reaksiyonu ile kazanılan 1-(2,6-dimetilfenoksi)propan-2-on'un katalitik redüksiyonu ile elde edilir. Yan etkileri de tokainit ve lidokaine benzer.



Sınıf IC Alt Grubu Taşiaritmik İlaçlar

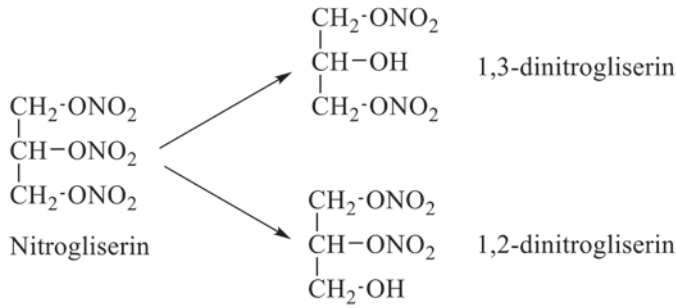
- Bu alt gruptaki ilaçlar, Purkinje liflerinin ve miyokard hücrelerinin esas itibarıyla depolarizasyon (faz 0) hızını azaltırlar ve iletimi yavaşlatırlar. Ventriküler taşikardilere karşı kullanılırlar.



Şekil 4. Sınıf IC grubu taşiaritmik ilaçlar

Flekainit: N-(Piperidin-2-ylmetil)-2,5-bis(2,2,2-trifloroetoksi)benzamid

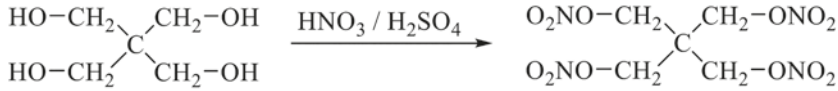
- Primer olarak ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılır. Sodyum kanallarının yanı sıra potasyum kanallarını da kuvvetli bir şekilde bloke ederek atriyal aritmilerde etkinlik gösterir. Miyokard enfarktüsü geçirmiş kişilerde kontrendikedir.
- Flekainit, 2,5-dihidroksibenzoik asit ve 2,2,2-trifloroetil triflorometan sülfonat ve takiben 2-aminometilpiridin ile reaksiyona sokulması ve takiben redüksiyonu sonucu elde edilir.



Şekil 4. Nitroglicerine metabolitleri

Pentaeritritol tetranitrat: (2,2-bis(hidroksimetil)-1,3-propandiol tetranitrat; 2,2-bis-[(nitrooksi)metil]-1,3-propandiol dinitrat)

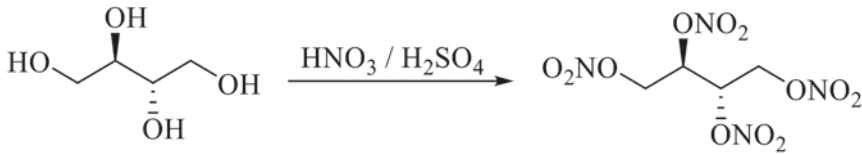
- Kronik kalp yetmezliği için kullanılan uzun etkili bir nitrovazodilatördür. Angina pectoris ataklarını önler ve seyrini kolaylaştırır. Bu nedenle angina pectoris profilaksisinde kullanılır.
- Pentaeritritolün nitrik asit ve sülfirik asit karışımında nitrolanması ile elde edilir. Ancak, nitroglicerinden farklı olarak başlangıç maddesi olarak gliserol yerine 2,2-bis-(hidroksimetil)-1,3-propandiol kullanılarak sentezlenir.



Şekil 5. Pentaeritritol tetranitrat sentezi

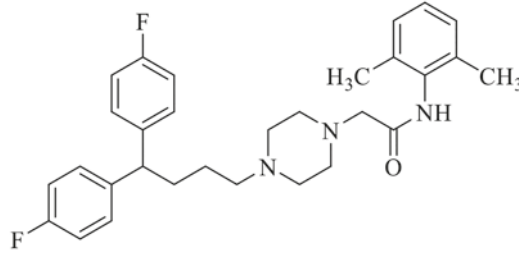
Eritritol tetranitrat: (1,2,3,4-Butantetrol tetranitrat; (2R,3S)-butan-1,2,3,4-tetraol tetranitrat; [(2R,3S)-1,3,4-trinitrooksibutan-2-il] nitrat; eritritil tetranitrat, eritrol tetranitrat)

- Eritritolün nitrik asit ve sülfirik asitli ortamda nitrolanması ile elde edilir.



Şekil 6. Eritritol tetranitrat sentezi

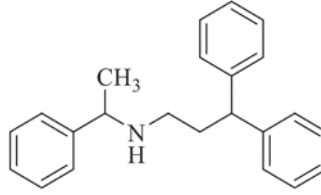
İzosorbit mononitrat ve İzosorbit dinitrat: İzosorbit mononitrat (1,4:3,6-Dianhidrosorbitol 2-nitrat) ve izosorbit dinitrat (1,4:3,6-dianhidrosorbitol-2,5-dinitrat) molekülleri, D-sorbitolün asit ortamda intramoleküler dehidrasyonu ile elde edilen izosorbit bileşiğinin nitrik asit ve sülfirik asit karışımında sırasıyla hidroksil gruplarından birisinin nitrolanması ile ISMN ve her ikisinin nitrolanması ile ISDN elde edilir.



Şekil 21. Lidoflazin

- Lidoflazin bir piperazin türevidir. Janssen Pharmaceutica'da 1964 yılında keşfedilen ve angina pectoris, akut koroner sendromu, atriyal fibrilasyon tedavisinde kullanılan bir kalsiyum kanal blokörüdür.

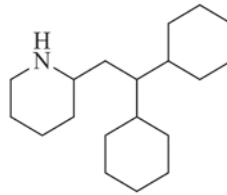
Fendilin: 3,3-difenil-N-(1-feniletıl)propan-1-amin



Şekil 22. Fendilin

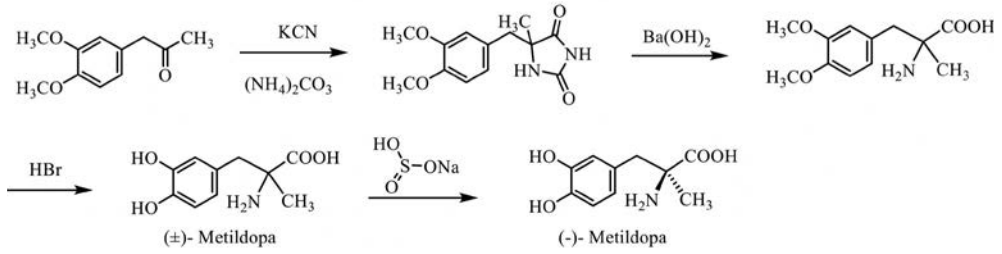
- Fendilin, L- tipi kalsiyum kanallarını inhıbe eden antianjinal bir bileşiktir. Kalsiyum aracılı kardiyak aksiyon potansiyellerini inhıbe ederek etki gösterir.

Perheksilin: 2-(2,2-Disikloheksıletıl)piperidin

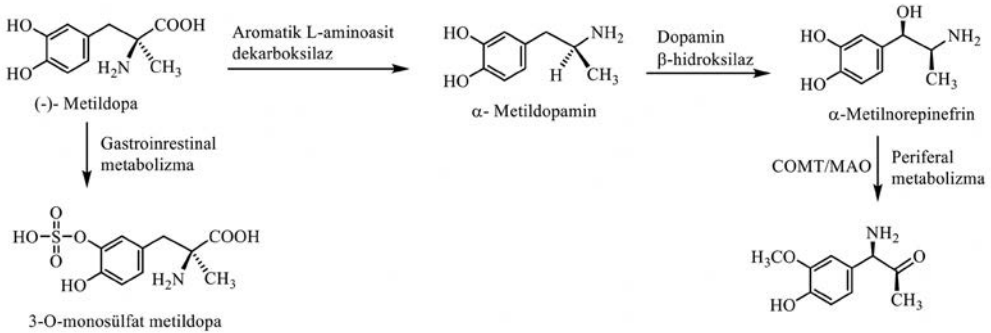


Şekil 23. Perheksilin

- Bir piperidin türevi olan perheksilin (Pexsig), ilk olarak 1970'lerde bir antianginal ilaç olarak geliştirilmiştir. Angina için etkili bir bileşik olmasına rağmen şiddetli hepatoksisite ve nörotoksisite raporları 1980'lerin sonlarına doğru küresel kullanımın azalmasına neden olmuştur. Bununla birlikte perheksilin, dirençli angina pectorisli hastaların veya diğer tedavilerin kontrendike olduğu anginalı hastaların tedavisinde onaylandığı Avustralya ve Yeni Zelanda dahil olmak üzere birçok ülkede reçete edilmeye devam etmektedir. Ayrıca kalp yetmezliğinde ve hipertrofik kardiyomiyopatide miyokardiyal enerjiyi arttırmaktadır.

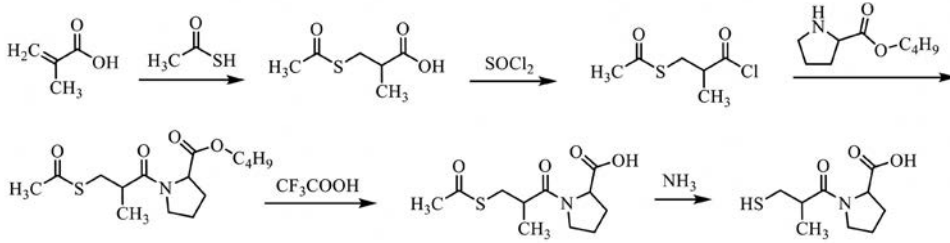


- Metildopa yapısal olarak L-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) ve kateşolaminlere benzerdir. Bir ön ilaç olan metildopanın etkisi norepinefrin biyosentezini inhibe ederek değil, dopa dekarboksilaz enzimi ile α2-adrenerjik agonist etkili α-metilnorepinefrine metabolize olmasından kaynaklanmaktadır. Parenteral uygulamayı sağlayabilmek amacıyla sudaki çözünür etil ester hidroklorür tuzu halinde metildopat ismiyle tedaviye girmiştir.
- Sinir hücre veziküllerinde, α-metilnorepinefrin halinde depolanır. Bir uyarı halinde, norepinefrin gibi boşalır ve α-reseptörleri uyarır. Bu uyarı, noradrenalinin neden olduğu uyarıdan çok daha zayıf olup kan basıncının düşmesine neden olur. Metildopa, kan-beyin engelini kolay geçer, biyoyararlanımı %20-50 arasında değişir. Çoğu hastada optimal kan basıncı cevabı 12-24 saatte oluşur. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.
- Metildopa oral olarak alındığında gastrointestinal ilk geçiş metabolizması ile 3-O-monosülfat metabolitine dönüşerek idrarla atılır, böbrek yetersizliği olan hastalarda konjugasyon hızı düşmektedir. Periferik olarak, aromatik L-aminoasit dekarboksilaz ve dopamin β-hidroksilaz enzimleri ile α-metilnorepinefrine dönüşür. Periferik biyotransformasyon, monoamin oksidaz ve kateşol-O-metiltransferaz enzimi ile devam eder.



Şekil 3. Metildopanin metabolizması

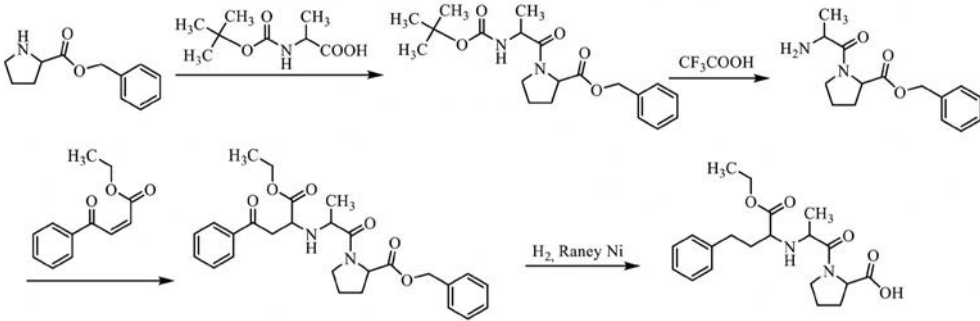
boksilat ile reaksiyona sokularak pirol azotu açılır. Ester grubunun hidrolizini takiben amonyak ile asetil grubu uzaklaştırılarak kaptopril kazanılır.



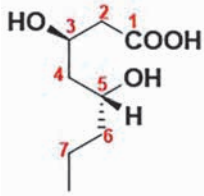
- Kaptopril gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olur. İlaç, % 30 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plazma yarı ömrü iki saattir. Esansiyel ve renal hipertansiyonun yanı sıra konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır. Uzun etkili olup periferik damar direncini azaltarak etkisini gösterir. Kaptopril, büyük oranda (% 45) değişmeden idrarla atılır. Başlıca metabolitleri, disülfür dimer ve kaptopril-sistein disülfürlerdir. Oluşan bu metabolitlerin inaktif olduğu görülmektedir.

Enalapril: (2S)-1-[(2S)-2-[(2S)-1-etoksi-1-okso-4-fenilbutan-2-il]amino}propanoil]pirolidin-2-karboksilik asit

- Benzil prolinatın (ter-bütoksikarbonil)alanin ile reaksiyonuyla kazanılan bileşiğin trifluoroasetik asit ile reaksiyonuyla benzil alanilprolinat elde edilir. Bu bileşiğin önce etil 3-benzoilakrilat ile reaksiyonu, takiben katalitik hidrojenasyonu sonucu enalapril kazanılır.



- Enalapril, bir ön ilaçtır. Kendisi aktif olmayıp oral olarak alındığında organizmada serum esterazları ile hidroliz olarak dikarboksil yapısı taşıyan aktif metabolit enalaprilata (enalaprilik asit) dönüşür. Oral alındığında % 60 oranında absorbe olur, plazma yarı ömrü 35 saattir. Büyük oranda feçesle atılır.

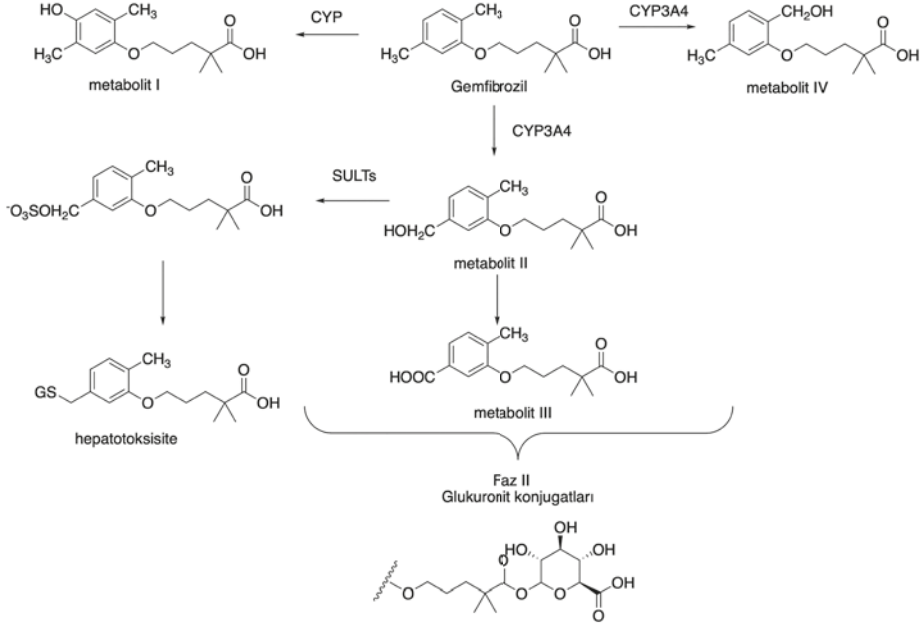


- Hidroliz olduğunda 3,5-dihidroksi asit yapısını açığa çıkaran lakton yapısı veya açık zincirli 3,5-dihidroksikarboksilik asit farmakoforu HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivite için gereklidir.
- Lakton veya açık zincirli 3,5-dihidroksikarboksilik asit farmakoforu HMG-KoA redüktaz enziminin aktif bölgesi ile stereoselektif etkileşim gösterir. Bu nedenle C3- ve C5-hidroksil gruplarının absölu konfigürasyonu etkileşim için önemlidir. C3 pozisyonu *R* konfigürasyonunda iken C5 pozisyonu 3,5-dihidroksiheptanoik asit statinlerinde *R* (mevastatin, lovastatin ve simvastatin), 3,5-dihidroksiheptenoik asit statinlerinde (fluvastatin, pitavastatin ve rosuvastatin) ise *S* konfigürasyonundadır.
- 3,5-Dihidroksikarboksilik asit farmakoforu etilen köprüsü ile hidrofobik halka sistemine bağlanır. Ara zincirin uzaması veya kısalması aktivitede azalmaya neden olabilir. Ara zincirde 6 ve 7 numaralı karbonlar arasında çift bağ içerebilir. Tip I statinlerde ve bazı Tip II statinlerde (atorvastatin) etil ara zinciri, bazı Tip II statinlerde (fluvastatin, pitavastatin ve rosuvastatin) ise etenil ara zinciri optimal aktiviteyi sağlar.



- Statinlerin hidrofobik halka yapısı HMG-KoA redüktaz enziminin aktif bölgesinde hidrofobik ve polar bölgelerle etkileşir. Tip I statinlerde dekalın yapısı aktivite için şarttır. Mevastatinin dekalın halkası ve ester süstitüenti üzerinde yapılan metil süstitüsyonları ile lovastatin ve simvastatin elde edilmiştir. Dekalin halkası üzerinde hidroksil süstitüsyonu ile daha hidrofilik ve daha az yan etkiye sahip pravastatine ulaşılmıştır. Dekalin halkasının sikloheksan halkası ile değıştirilmesi, aktivitede 10.000 katlık bir azalmaya neden olur.
- Ester yan zincirinin stereokimyası aktivite için önemli değildir; ancak, esterin bir etere dönüştürülmesi aktivitede bir azalmaya neden olur.
- R_2 pozisyonundaki metil süstitüsyonu aktiviteyi artırır (Simvastatin lovastatinden daha etkilidir).
- R_1 pozisyonundaki β -hidroksil grubu süstitüsyonu hidrofiliteyi artırır.

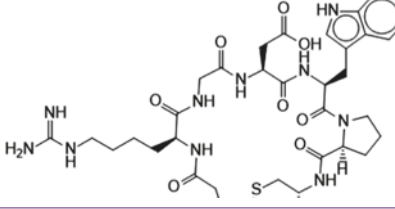
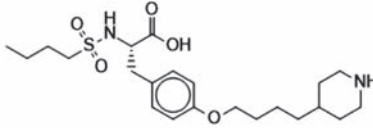
razlar tarafından sülfatlandığı ve biyolojik tiyollere karşı reaktivite gösterdiği düşünülmektedir (Şekil 15). Bu bulgular, gemfibrozilin neden olduğu hepatotoksisite için bir açıklama sağlamaktadır.



Şekil 15. Gemfibrozilin metabolitleri

Yan Etkiler

- Fibratların hafif yan etkileri olmakla birlikte genellikle iyi tolere edilirler. En yaygın görülen yan etkileri miyopati, karaciğer enzim yüksekliği ve safra kesesi taşıdır.
- Tek başlarına kullanıldığında fibratların miyopati riski statinlerden 5,5 kat daha yüksektir. Statinlerle kombine edildiğinde gemfibrozil, glukuronidasyon yolağında statinlerin metabolizmasını yavaşlatır ve statinin plazma konsantrasyonunun artmasına neden olur.
- Fenofibrat, farklı farmakokinetik yolları kullandığı için statinlerle kombine kullanıldığında miyopati riski çok daha azdır.
- Fenofibrat nadiren kreatin fosfokinaz düzeylerinde artışa neden olur, ancak karaciğer enzimlerinde artış etkisi sıklıkla görülür. Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve toplam bilirubinin başlangıçta ve tedavi sırasında periyodik olarak izlenmesi gereklidir ve karaciğer hasarının belirti veya semptomları gelişirse ilacın kesilmesi önerilir.
- Fibratlar gastrointestinal rahatsızlık yaratabilir ve deri döküntülerine neden olabilirler.

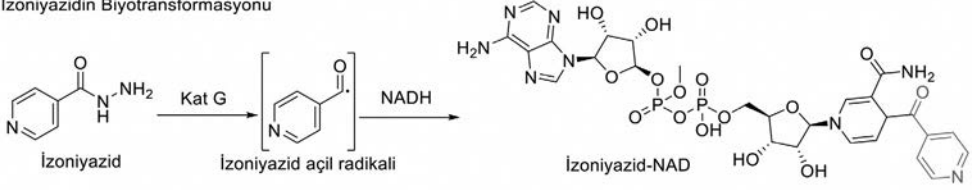
Eptifibatid		Trombositler üzerinde bulunan ve fibrinojene bağlanarak agregasyon yapmasını sağlayan GPIIb-IIIa reseptör antagonisti	Kanama, trombositopeni
Tirofiban		GPIIb-IIIa antagonisti	Kanama, trombositopeni
Absiksimab	Kimerik Fab fragmanı monoklonal antikorudur.	GPIIb-IIIa antagonisti	Kanama, trombositopeni

- Pıhtılaşma ile ilgili tedavilerde çok fazla ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, ideal antitrombotik ilaç keşif çalışmaları hala devam etmektedir. Özellikle sürekli laboratuvar takibi veya ebeveyn uygulaması gerektiren, hastalığın nüksetmesine, çoklu yan etkilere ve/veya kanama komplikasyonlarına neden olan eski geleneksel antitrombotik ilaçların yerini alacak bir ilaç bulma konusunda büyük bir ilgi vardır. Günümüzde dikkatler, doğrudan hedeflere yüksek özgüllükle bağlanan ve öngörülebilir farmakokinetik ve farmakodinamik profile sahip farklı kategorilerdeki oral ilaçların geliştirilmesine odaklanmıştır. Klinik çalışmalara dayanarak, mevcut yeni antitrombotik ilaçların uzun vadeli tromboz yönetimi için eski ilaçların yerini alması beklenmektedir. Yeni gelişmeler sayesinde tromboza karşı hızlı etki eden, güvenli ve etkili ilaçların listesi gelecekte genişleyecektir.

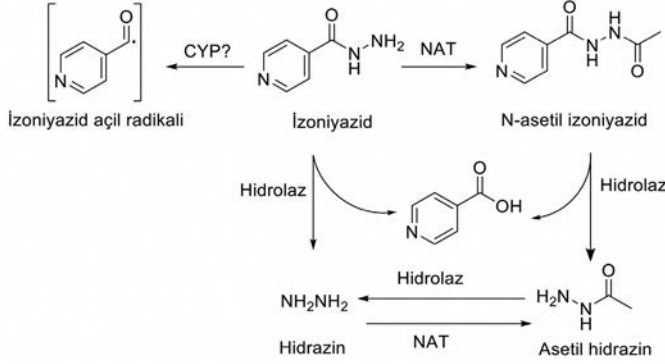
KAYNAKLAR

- Adams RLC, Bird RJ.. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrol.* 2009;14(5):462–470.
- Akgün H ve diğerleri. Hemostatik İlaçlar. Şafak C, Palaska E, editörler.Farmasötik ve Medisinal Kimya 2, 5. Baskı, Ankara. Hacettepe Üniversitesi Yayınları;2019a. p.1084-1086.
- Akgün H ve diğerleri. Antikoagülan İlaçlar. Şafak C, Palaska E, editörler.Farmasötik ve Medisinal Kimya 2, 5. Baskı, Ankara. Hacettepe Üniversitesi Yayınları;2019b. p.1086-1094.
- Akgün H ve diğerleri. Antitrombotik İlaçlar. Şafak C, Palaska E, editörler.Farmasötik ve Medisinal Kimya 2, 5. Baskı, Ankara. Hacettepe Üniversitesi Yayınları;2019c. p.1094-1103.
- Ali AM, Abbassi MM, Sabry NA, Fawzi M, Mousa S. The effect of vitamin K4 supplementation on insulin resistance in individuals with type 2 diabetes: A double-blind randomised placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr.* 2023; 62(8):3241–3249.
- Alonso N, Meinitzer A, Fritz-Petrin E, Enko D, Herrmann, M. Role of Vitamin K in Bone and Muscle Metabolism. *Calcif Tissue Int.* 2022;112(2):178–196.
- Badreldin HA, Alsuhbany N, Alzahrani M, Alshehri AM, Aldoughaim M, Alqifari S, Yassin O, Alfehaid L, Alqahtani T. Abelacimab: A leap forward in anticoagulation with FXI and FXIa Inhibition. *CRPHAR.* 2024;6:100179.

İzoniyazidin Biyotransformasyonu



İzoniyazidin Metabolitleri



Şekil 2. İzoniyazidin Kat G ile aktivasyonu ve metabolizması

■ İzoniyazidin yapı-etki ilişkileri incelendiğinde (Şekil 3);

- piridin üzerindeki azot atomunun kaldırılması,
- piridin üzerindeki azot atomunun farklı konumlara getirilmesi ile elde edilen izomerler,
- piridin halkasının heterosiklik izosterleri,
- hidrazit yapısının modifikasyonu,

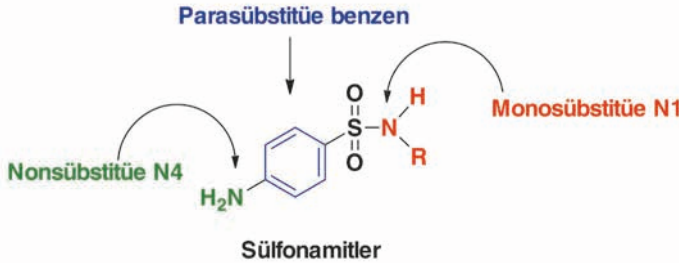
antitüberküler aktivitede azalmaya sebep olmuştur. Bunun yanı sıra piridin halkasının 2. konumuna bir metil grubunun süstitüe edilmesi ile elde edilen türev izoniyazid ile karşılaştırılabilir bir aktivite göstermiştir.

besinlerden elde edilen ve taşıma proteinleri ile hücre zarlarına taşınan folik asitten sentezlenmektedir. İnsan hücrelerinde dihidropteroat sentetaz enzimi bulunmamaktadır. Bakterilerde ise durum farklıdır. Bakteriler, taşıma proteininden yoksun oldukları için konakçı folik asitini kullanamazlar. Bu sebeple nükleik asitlerin biyosentezinde gerekli olan folat koenzimleri; insanlarda folik asitten hareketle sentezlenirken, bakterilerde ise insanlarda bulunmayan özel enzimler aracılığı ile PABA'dan hareketle sentezlenmektedir.

YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

Sülfonamit grubu antibakteriyel ilaçların yapı-etki ilişkileri incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmaktadır.

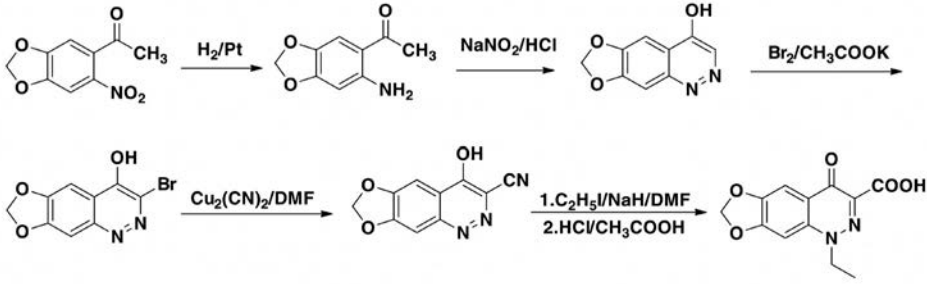
- Benzen halkası üzerindeki amino ve sülfonil grupları aktivite için gereklidir, bu gruplar birbirine göre *para* konumda olmalıdır. Aromatik halka üzerindeki ilave sübstitüsyonlar aktiviteyi ortadan kaldırmaktadır.
- Benzen halkasının 4 numaralı konumundaki amino grubu sübstituent taşınamalı ya da *in vivo* ayrılabilir bir grupta (örn., açıl) sübstitüe olmalıdır.
- Sülfonamit türevlerinin PABA'ninkine benzer pKa değerine sahip olması için N1 atomunun bir hidrojene sahip olması gerekmektedir.
- N1 atomunun çeşitli heterosiklik ya da aromatik gruplarla monosübstitüsyonu ile farmakokinetik özellikleri iyileşmiş daha aktif bileşikler oluşurken, disübstitüsyonu ile genellikle inaktif bileşikler oluşmaktadır. R, sülfonamitlerin türevlendirilebildiği tek gruptur.



Şekil 4. Sülfonamitlerin yapı-etki ilişkileri

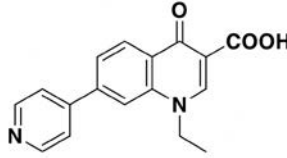
- Sülfanilamit ve PABA bileşikleri yapısal olarak benzemelerine rağmen asiditeleri (pKa değerleri) bakımından birbirinden farklılık gösterirler. PABA'daki karboksilik asit grubunun pKa'sı 4,9 iken, sülfanilamit pKa'sı 10,4'tür. Bu durumda, fizyolojik pH'da (pH=7,4), PABA %99'dan fazla iyonize olurken sülfanilamit %0,1 oranında iyonize olmaktadır. Sülfonamit grubunun PABA'nın iyonize formunu tam olarak taklit edememesi bileşiğin hedef enzime bağlanma yeteneğini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca, 5 ila 6 aralığında olan normal idrar pH'sı sülfonilamit bileşiğinden çok daha asidiktir ve bu sebeple bileşik idrarda ağırlıklı olarak noniyonize formda bulunmaktadır.

- **Sentezi:** 4,5-Metilendioksi-2-nitroasetofenonun hidrojen/platin katalizi ile indirgenmesiyle elde edilen amin türevi diazolandırılarak heterosiklizasyon gerçekleştirilir ve 4-hidroksi-6,7-metilendioksisinnolin elde edilir. Bu bileşik, bromlandıktan sonra bakır siyanürle reaksiyona sokularak, brom siyano grubu ile yer değiştirilir. Birinci konum sodyum hidrür varlığında etil iyodür ile etillenir ve son olarak nitril grubu, hidroklorik asit ve asetik asit ile hidroliz edilerek sinoksazin elde edilir.

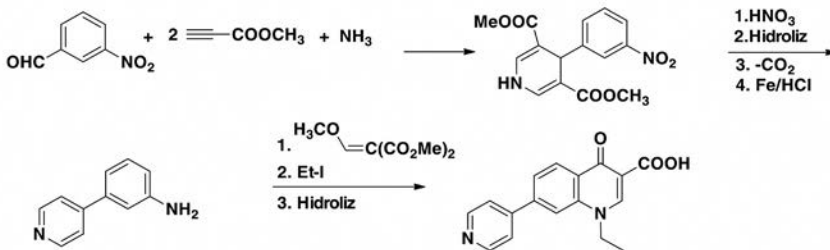


Şekil 11. Sinoksazinin sentezi

- **Rosoksazin:** 1-Etil-4-okso-1,4-dihidro-7-(piridin-4-il)-3-kinolinkarboksilik asit

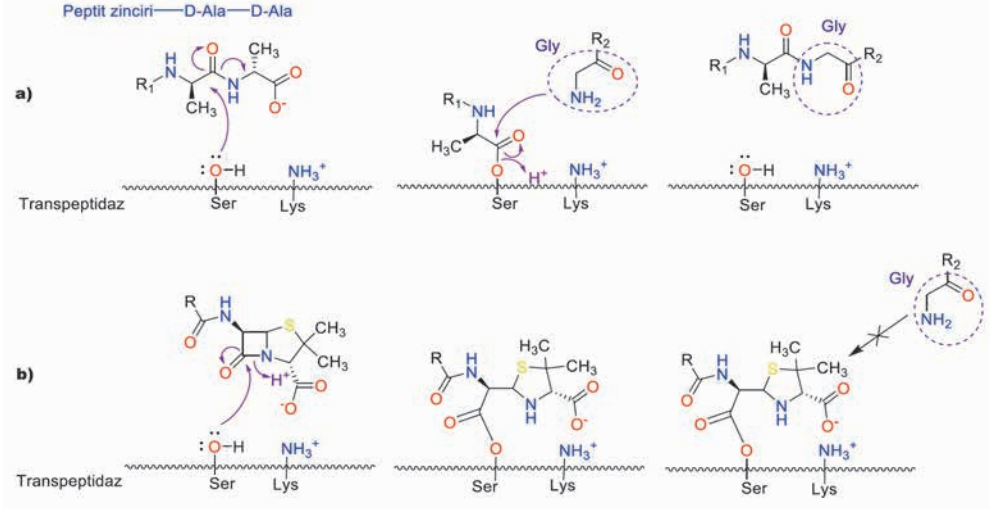


- **Sentezi:** Rosoksazin sentezi 3-nitrobenzaldehit, iki katı eşdeğer oranda metil propiyolat ve amonyağın reaksiyonuyla modifiye Hantzsch piridin sentezi ile başlar. Oluşan dihidropiridin nitrik asitle oksidasyonu sonrası; hidroliz, dekarboksilasyon ve indirgeme reaksiyonları ile 3-(4-piridil)anilin oluşturulur. Bu ara ürün Gould-Jacobs reaksiyonuna göre metoksimetilenmalonat ester ile reaksiyona sokularak 4-kinolon türevi, sonrasında etil iyodürle alkilleme ve son basamakta hidroliz ile karboksilat karboksilik aside dönüştürülür.



Şekil 12. Rosoksazinin sentezi

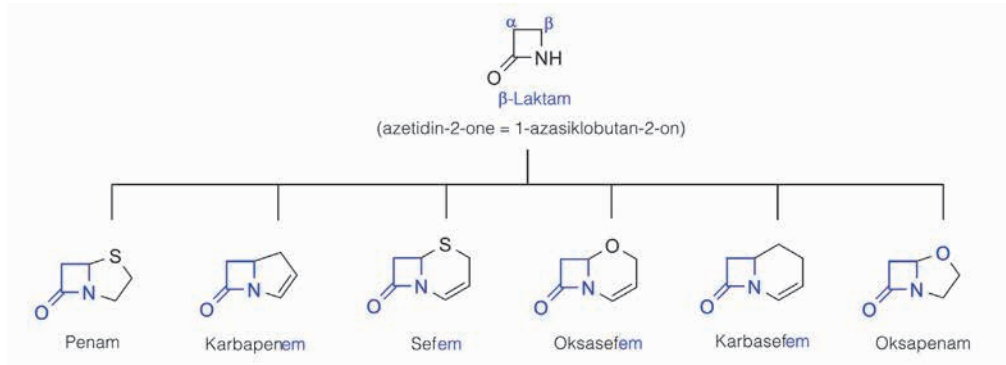
bağ oluşturur (Şekil 3). β -Laktam karbonili ile açillenen enzim, irreversibl olarak inhibe edilmiş olur. Enzim inhibisyonunda kilit rol oynayan β -laktam halkası, β -laktam antibiyotikler olarak adlandırılan sınıfın ana farmakofor grubudur.



Şekil 3. a) Transpeptidaz enziminin pentapeptit yapısından D-Ala parçasını çıkartması ve pen-taglisin ile birleştirerek çapraz bağlanmayı sağlaması. b) Transpeptidaz enziminin β -laktam halkası ile kovalen bağ oluşturarak enzimi bloke olması.

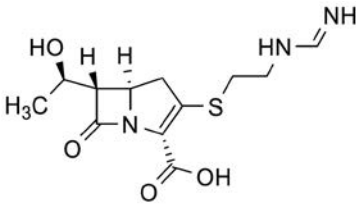
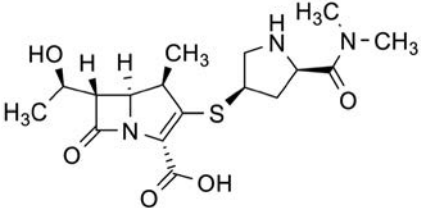
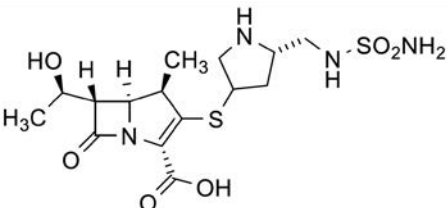
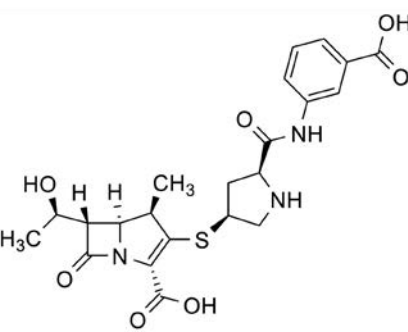
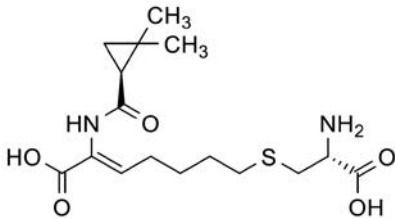
β -Laktam grubu antibiyotikler aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

- Penisilinler
- Karbapenemler
- Sefalosporinler
- Oksasefemler
- Karbasefemler
- Monobaktamlar
- β -Laktamaz inhibitörleri



Şekil 4. β -Laktam halkasının ikinci halka ile kondenzasyonu sonucunda oluşan ve ilaç moleküllerinde bulunan bisiklik halka sistemleri.

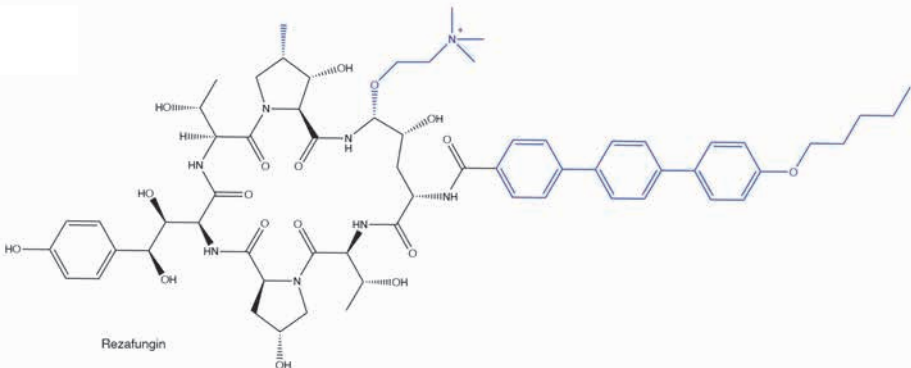
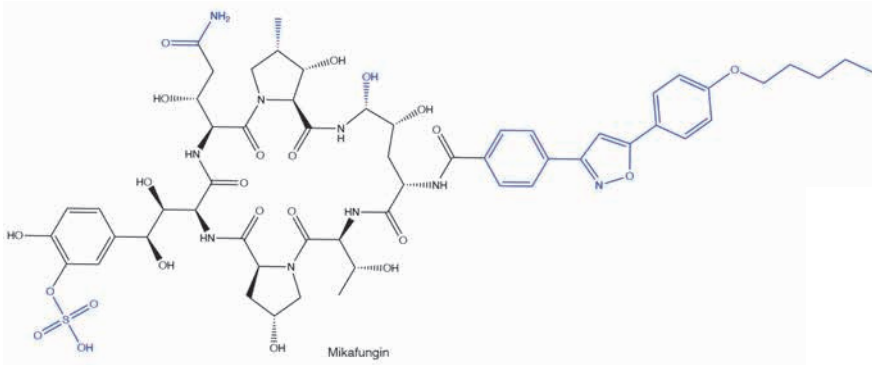
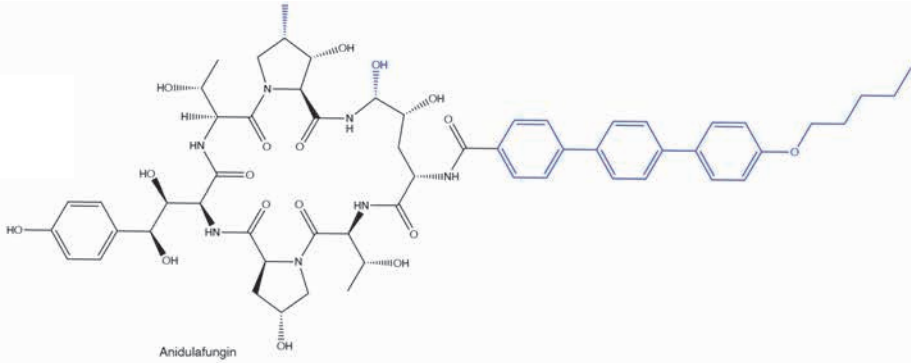
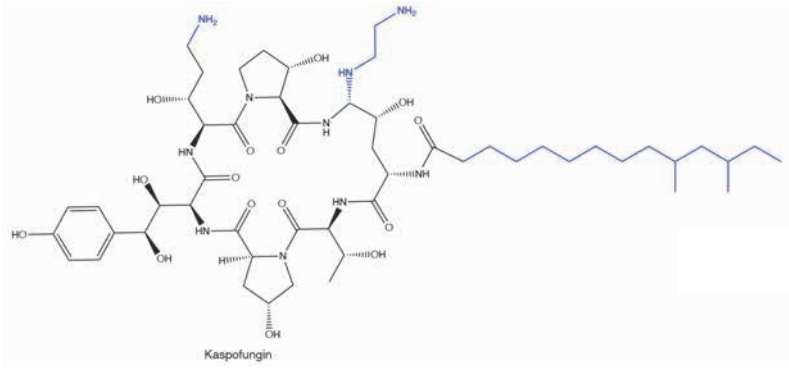
Tablo 2. Karbapenem türevi antibiyotikler

İLAÇLAR	MOLEKÜL FORMÜLÜ	KİMYASAL İSMİ
İmipenem (iv)		(5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-[(1 <i>R</i>)-1-Hidroksietil]-3-[[2-[(iminometil)amino]etil]sülfanil]-7-okso-1-azabisiklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksilik asit
Meropenem (iv)		(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-[(1 <i>R</i>)-1-Hidroksietil]-3-[[[(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(dimetilaminokarbonyl)pirolidin-3-il]sülfanil]-4-metil-7-okso-1-azabisiklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksilik asit
Doripenem (iv)		(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(1-Hidroksietil)-4-metil-7-okso-3-[[[(5 <i>S</i>)-5-[(sülfamoyl amino)metil]pirolidin-3-il]sülfanil]-1-azabisiklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksilik asit
Ertapenem (im/iv)		(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-[(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(3-karboksifenil)karbamoyl]pirolidin-3-il]sülfanil-6-[(<i>R</i>)-1-hidroksietil]-4-metil-7-okso-1-azabisiklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksilik asit
Silastatin		(<i>Z</i>)-7-[(2 <i>R</i>)-2-Amino-2-karboksietil]sülfanil-2-[[[(1 <i>S</i>)-2,2-dimetilsiklopropan karbonyl]amino]hept-2-enoik asit

Uzun etkili tetrasiklinler (Yarı sentetik türevler)		
Doksisiklin (oral, parenteral)		(4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(Dimetilamino)-3,5,10,12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11-diokso-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidronaftasen-2-karboksamid
Minosiklin (oral, parenteral)		(4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4,7-Bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroksi-1,11-diokso-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidronaftasen-2-karboksamid
Tigesiklin (iv)		(4S,4aS,5aS,6S,12aS)-9-(2-(terbutilamino)asetamido)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroksi-1,11-diokso-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidronaftasen-2-karboksamid
Eravasiklin (iv, oral)		(4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(Dimetilamino)-7-floro-3,10,12,12a-tetrahidroksi-1,11-diokso-9-[2-(pirolidin-1-il)asetamido]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidronaftasen-2-karboksamid
Omdasiklin (iv, oral)		(4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4,7-Bis(dimetilamino)-9-[(2,2-dimetilpropilamino)metil]-3,10,12,12a-tetrahidroksi-1,11-diokso-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidronaftasen-2-karboksamid

Genel Sentezleri

- Metasiklin ve doksisiklin sentezi için fermentasyonla biyosentetik olarak elde edilen oksitetrasiklin kullanılır. Oksitetrasiklinin N-klorosüksinimit ile 11a-12 numaralı konumlarındaki çift bağına klor katılır. HF ile yapıdan su eliminasyonu sonucunda 6-metilen türevi elde edilir. Bu türevin sodyum tetratiyonat ile redüksiyonundan metasiklin elde edilir. Metasiklinin de tiyofenol ile reaksiyonunun ardından redüksiyonu Doksisiklini verir.

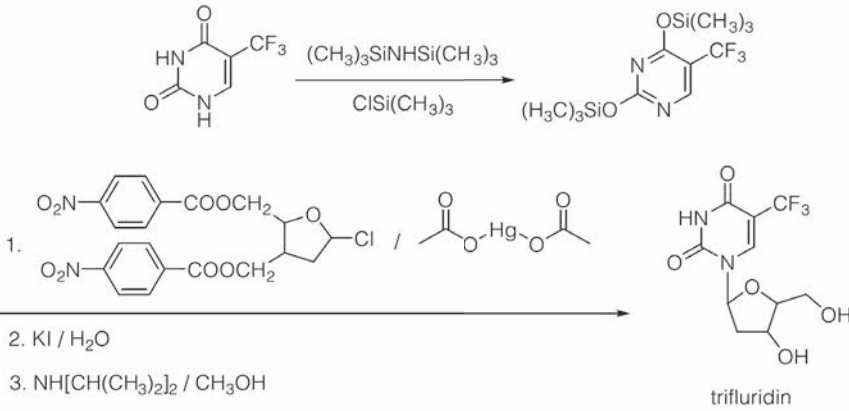


Şema 5. Ekinokandin antifungal ilaçların kimyasal yapıları

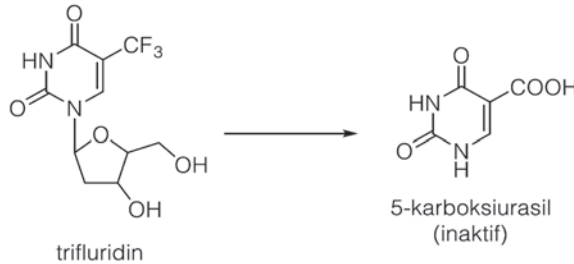
Trifluridin ve İdoksüridin

- **Trifluridin** ve **İdoksüridin** 2'-deoksitimidin analogu viral DNA polimeraz inhibitörü bileşiklerdir (Tablo 3).
- Viral ve hücrel timidin kinazlar tarafından eşit oranlarda fosforile edilerek aktif formları olan trifosfatlarına dönüştürülürler, bu nedenle diğer nükleozid analoglarına göre enfekte olan hücrelere seçicilikleri düşük, konak hücreye de toksisitesi yüksektir.
- **Trifluridin**in sudaki çözünürlüğü daha yüksektir ve HSV-1 ve HSV-2 ile VSV'e karşı etkilidir.
- Özellikle lokal uygulama ile HSV kaynaklı keratokonjunktivit tedavisinde tercih edilir.

☑ **Trifluridin sentezi:** 5-Trifluorometilurasil, okso grupları silillenerek kapatıldıktan sonra 2-deoksiribofuranozilklorür-3,5-bis(4-nitrobenzoat) ile reaksiyona sokulur ve son basamakta trifluridin elde edilir.



- Trifluridin değişmeden ya da 5-karboksiurasile (inaktif metabolit) dönüştürülerek idrarla atılır.

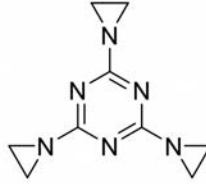


- **İdoksüridin**, trifluridine kıyasla daha az toksiktir ve etki spektrumu ve mekanizması bakımından trifluridine benzerdir.
- HSV enfeksiyonlarının yanında ZSV tedavisinde de tercih edilir. Özellikle trifluridin gibi bu enfeksiyonların neden olduğu keratokonjunktivit tedavisinde lokal olarak kullanılır.

2. Etilenimin türevleri

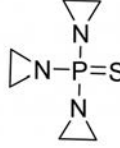
- Etilenimin türevleri oldukça reaktif alkilleyici ajanlardır. Mekloreтамine benzer şekilde guaninin N-7 pozisyonunda DNA alkilasyonu yapar. Nükleik asit metabolizmasını bozar ve mitotik hücre bölünmesini engeller. Meme ve yumurtalık kanseri, ameliyat edilemeyen tümörler ve metastazlarda kullanılır.

Trietilen melamin



2,4,6-Tris(aziridin-1-il)-1,3,5-triazin

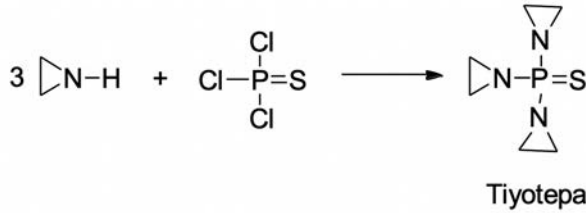
Tiyotepa



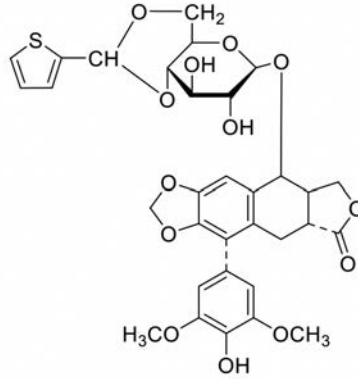
Tris(aziridin-1-il)-sülfaniliden-fosfan

- Tiyotepa birçok kanser türünde kullanılır. En iyi sonuçlar meme ve yumurtalık adenokarsinomu, papiller tiroid ve mesane kanserinin tedavisinde alınmıştır.

Sentezi:

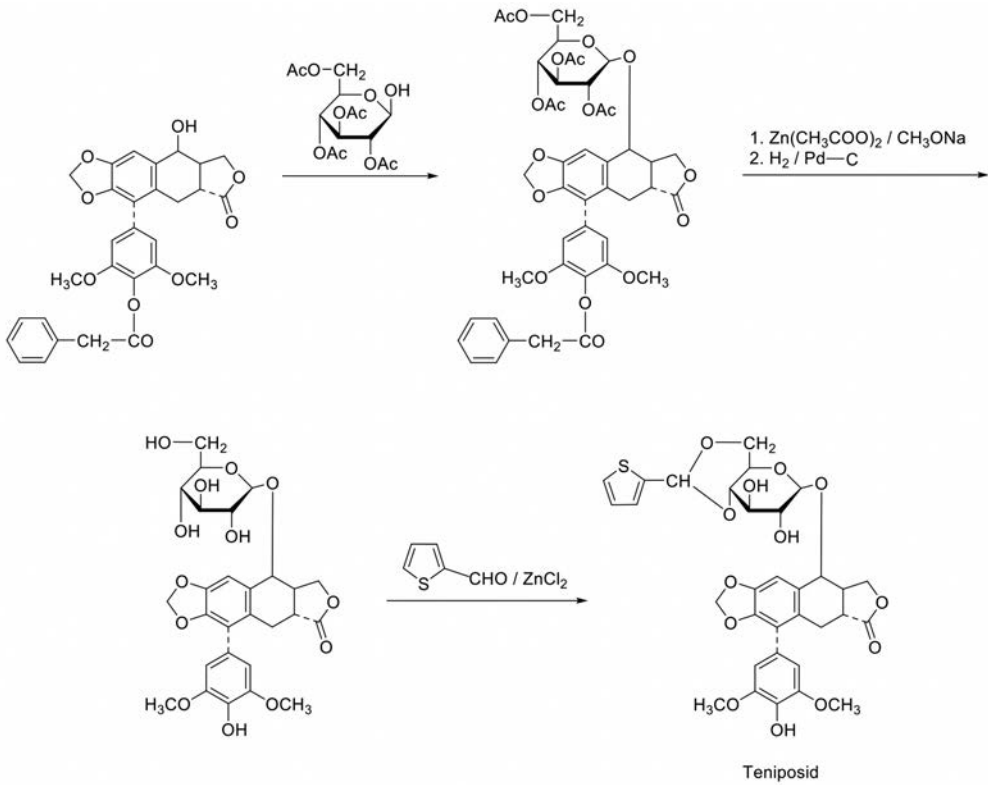


Teniposid



- Teniposid, etoposid ile aynı endikasyonlar için kullanılır; ancak etopositten 5-10 kat daha etkilidir.

Sentezi:



HELMİNTLER



NEMATODLAR:

- 1) *Ascaris lumbricoides*
- 2) *Enterobius vermicularis*
- 3) *Trichuris trichiura*
- 4) *A. duodenale*, *N. americanus*
- 5) *Trichinella spiralis*
- 6) *Wuchereria bancrofti*
- 7) *Strongyliloides stercoralis*
- 8) *Toksokara kati*, *Toksokara kanis*
- 9) *Loa Loa*
- 10) *Onchocerca volvulus*
- 11) *Drancunculus medinensis*

ASKARIAZİS

- **Etiyoloji ve epidemioloji:** *Ascaris lumbricoides*, toplumda yaygın olarak bulunan, 4 mm kalınlığında, 15-25 cm uzunluğunda krem renkli yuvarlak bir solucandır. Özellikle sıcak iklim şartlarının ve kötü çevre koşullarının olduğu bölgelerde ilk okul çağındaki çocuklarda sık rastlanmaktadır. Enfeksiyon yoğunluğu kötü sosyoekonomik şartlara bağlı olarak insan dışkıyla bulaşın olduğu yerlerde sıktır. Dişi helmintin yaptığı yumurta sayısı ve yumurtaların dış çevre şartlarına dirençli olması enfeksiyonun yaygınlığını artırmaktadır.
- **Patogenez:** Ağız yoluyla alınan yumurtaların midede açılmasıyla larvalar ortaya çıkar, ince barsağa göç eder ve barsak duvarındaki venler sayesinde venöz dolaşıma geçerek sağ kalp ve pulmoner dolaşım sayesinde akciğerden trakeye geçerek tekrar yutulup ince barsakta olgun solucan haline dönüşürler. Bu olay iki aylık bir dönemi içermektedir.
- **Klinik:** Genellikle asemptomatiktir. Larvaların akciğerlere göçü esnasında ateş, kırgınlık, bazen döküntü gibi daha çok aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişen belirtiler olabilir. Ağır olgularda dispne, spazmodik öksürük, hemoptizi ile karakterize, yineleyen röntgen grafilerinde yer değiştiren infiltrasyonların görüldüğü bir bronkopnömoni gelişebilir (loeffler infiltratı). Kan yayması yüksek oranda eozinofili gösterir. Balgamda bazen larvalar saptanabilir. Dış gıcırdatma, iştahsızlık, burun kaşınması, bazen çok sayıdaki parazitin yumak oluşturmalarına bağlı olarak obstrüktif komplikasyonlar (ileus) ile hafif ishal, karın ağrısı gibi non spesifik semptomlar olabilir. Safra yollarında tıkanıklığa bağlı ikter gelişebilir.
- **Tanı:** Direk kurtçuğun kendisi dışkı ile veya kusma ile görülür veya dışkıda yumurtalar saptanabilir.
- **Tedavi:** **Piperazin tuzları** 50 mg/kg/gün tek doz iki gün, **pirantel pamoat** 11mg/kg tek doz 1 kez olarak verilir veya 3 gün süreyle 100 mg/doz iki kez mebendazol kullanılır. **Levamisol**'ün erişkinlerde 150 mg, çocuklarda 3mg/kg tek doz halinde peroral kullanımı ile %85-100 kür sağlanır.

■ Tedavi: Prazikuantel

Organizma	Primer tedavi	Alternatif tedavi
<i>Giardia lamblia</i>	Metronidazol	Kinakrin veya furazolidon veya paromomisin
<i>Plazmodium ovale</i> , <i>P. vivax</i> ve klorokin'e duyarlı <i>P. falciparum</i>	Klorokin veya Kinidin glukonat IV	Hidroksi-klorokin
Prevention of relapse (<i>P. ovale</i> and <i>P. vivax</i>)	Primakin	
Prophylaxis	Klorokin	-
Klorokin'e dirençli <i>P. falciparum</i>	Kinin sülfat + pirimetamin-sulfadoksin	Kinin sülfat + Tetrasiklin, Klindamisin, Meflokin
Prophylaxis	Meflokinveya doksisisiklin	Klorokin + Pirimetamin-sulfadoksin
<i>Toxoplasma gondii</i>	Pirimetamin + sülfadiazin	Spiramisin
<i>Ancylostoma duodenale</i> <i>Necator americanus</i>	Mebendazol veya pirantel pamoat	-----
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Mebendazol veya Pyrantel pamoate	Piperazin
<i>Diphyllobothrium latum</i>	Prazikuantel	Niklozamid
<i>Echinococcus granulosus</i>	Mebendazol	Cerrahi eksizyon
<i>Enterobius vermicularis</i>	Pirantel pamoat, mebendazol	-----
<i>Taenina saginata</i> veya <i>T. solium</i>	Prazikuantel	Niklozamid

Antihelmintik İlaç Nedir?



- Antelmintik ilaçlar genellikle insan, çiftlik hayvanları ve ekinleri enfekte eden ve gıda üretimini etkileyen yassı kurtlar (tenyalar ve parazitler) ve yuvarlak kurtlar (nematodlar) dahil olmak üzere parazitik enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır.

Antihelmintik İlaçlar Hangi Durumlarda Kullanılır?



- Antelmintik ilaçlar, parazitik solucanların neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır. Buna hem yassı solucanlar (trematodlar ve ses-todlar) hem de yuvarlak kurtlar (nematodlar) dahildir.

Eczacılık Fakóltesi

Farmasötik Kimya Akıl Notları

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

KADIKÖY

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



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



ISBN: 978-625-6065-51-2



9 786256 065512