

GÜNCEL FARMAKOLOJİ

Fizyoloji Temelinde Hasta Odaklı Yaklaşım

Prof. Dr. Göksel ŞENER

Doç. Dr. Betül OKUYAN

Prof. Dr. M. Zafer GÖREN

Prof. Dr. Berrak Ç. YEĞEN



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ

GÜNCEL FARMAKOLOJİ

Fizyoloji Temelinde Hasta Odaklı Yaklaşım

GÜNCEL FARMAKOLOJİ

Fizyoloji Temelinde Hasta Odaklı Yaklaşım

Copyright © 2022

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: 978-975-277-909-9

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

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

Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kahramankazan / Ankara

Telefon: 0312 802 00 53-54

Sertifika No: 49599

UYARI

Tıbbi bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editör bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir. Aşağıdaki yazarların ilgili firmalarla olan bağlantıları nedeniyle çıkar çatışması beyanları bulunmaktadır. Andaç Salman (Novartis, Menari ve Sanofi), Burak Demirel (Novo Nordisk, Roche, Sandoz, Eli Lilly), Erhan Kılıçoğlu (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Roche, Sandoz), Salih Gümrü (Pfizer, Has Biotech İlaç San., Amgen/Mustafa Nevzat (Gensenta) İlaç San.).

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

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

İSTANBUL

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

KADIKÖY

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

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



GÜNCEL FARMAKOLOJİ

Fizyoloji Temelinde Hasta Odaklı Yaklaşım

Editörler

Prof. Dr. Göksel ŞENER

Fenerbahçe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. M. Zafer GÖREN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Betül OKUYAN

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Prof. Dr. Berrak ÇAĞLAYAN YEĞEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

EDİTÖRLER



Prof. Dr. Göksel ŞENER

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1981 yılında mezun olan Göksel Şener 1989 yılında Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Tezli Yüksek Lisans Programını ve 1994 yılında Farmakoloji Doktora Programını tamamladı. 2002 yılında doçentlik, 2007 yılında profesörlük ünvanlarını aldı. 2021 yılında Marmara Üniversitesi'nden emekli olan Şener halen Fenerbahçe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Hipertansiyon, diyabet, kolestaz, böbrek taş hastalığı gibi modeller başta olmak üzere ilaç toksisiteleri, bilişsel fonksiyonlar üzerinde yapılmış çalışmaları ile 250'nin üstünde SCI/SCI expanded yayını, kitap bölümleri, bulunmaktadır. On dokuz adet farmakoloji yüksek lisans tezi ve on iki adet farmakoloji doktora tezi yürütmüştür.



Prof. Dr. M. Zafer GÖREN

M. Zafer Gören, 1990 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuş, tıpta zorunlu hizmetlerini tamamladıktan sonra Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Farmakoloji doktora programına başlamış, 1998 yılında farmakoloji doktoru olmuştur. 1996 yılında "TÜBİTAK-NATO A2 Projesi" ile İngiltere "Birmingham University School of Medicine"de mikrodializ, HPLC analiz teknikleri ve absans epilepsi modeli çalışmıştır. 2003 yılında doçent, 2009 yılında profesör olmuştur. Halen Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışmaktadır. Genel ilgi konuları, santral sinir sistemi farmakolojisi, depresif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, otonom sinir sistemi farmakolojisi, ilaçlar hakkında teratolojik bilgi hizmeti vermektir.

2018'den itibaren "European Network for Teratology Information Services" tam üyesidir. Pek çok SCI/SCI expanded yayını, kitap bölümleri, kitap çevirileri bulunmaktadır. Sekiz adet farmakoloji tezi yürütmüştür.



Doç. Dr. Betül OKUYAN

Betül Okuyan, 2001 yılında Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldu. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, klinik eczacılık tezli yüksek lisans programını 2004 yılında ve doktora programını ise 2010 yılında tamamladı. 2005 yılından itibaren araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığı Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalında, 2017 yılından beri doçent olarak görevini sürdürmektedir. 15 Aralık 2017 tarihinde klinik eczacılık bilim alanında doçent ünvan ve yetkisini ve ayrıca 2018 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı Klinik Eczacılık Uzmanlık Belgesi almıştır. 2017-2020 yılları arasında serbest eczanelerde yaşlı hastalara yönelik farmasötik bakım hizmeti geliştirmeyi amaçlayan bir Erasmus+ Yetişkin Eğitimi projesinde Türk Eczacıları Birliği'nin araştırmacısı olarak görev almıştır.

Ayrıca Horizon 2020 kapsamında yürütülen EUROAGEISM projesinin FIP7 programında yaşlı hastalarda ilaç güvenliği ve uygun olmayan reçeteleme ile ilgili projede Türkiye'deki sorumlu baş araştırmacı ve danışman olarak görev almaktadır. Avrupa Klinik Eczacılık Derneğinin (ESCP) Araştırma Komisyonu üyeliğini Eylül-2017 tarihinden beri sürdürmektedir. Ayrıca ESCP SIG Deprescribing Yürütme Kurulu üyeliğini 2021 yılından beri sürdürmektedir. International Journal of Clinical Pharmacy (SCI-E) dergisinin editör kurulunda yer almaktadır. Danışmanlığında on adet klinik eczacılık tezli yüksek lisans tezi ve bir adet klinik eczacılık uzmanlık tezi ve ayrıca birçok tezsiz yüksek lisans projesi tamamlanmıştır. Çalışma alanları arasında, geriatri eczacılığı, özellikle hasta tarafından bildirilen sonuç ölçeklerinin geliştirilmesi ve bu ölçeklerin ölçüm özelliklerinin değerlendirilmesi, tedavi uyumu ve hasta odaklı eczacılık hizmetlerinde teoriye dayalı modeller yer almaktadır.



Prof. Dr. Berrak ÇAĞLAYAN YEĞEN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1983 yılında mezun oldu ve 1988 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde fizyoloji uzmanlığını bitirdi. 1992 yılında doçentlik, 1999 yılında profesörlük ünvanlarını alan Berrak Yeğen, halen Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışmalarına devam etmektedir. Gastrointestinal motilite ve düzenlenmesinde rol oynayan nöral/humoral faktörler, inflamasyon modelleri, bağırsak-beyin ilişkisi ve gastrointestinal peptitlerin biyolojik etkileri ile birlikte eğitim alanında da araştırmaları vardır. Bilim Akademisi üyesidir.

ÖNSÖZ

Farmakoloji basitçe ‘ilaç bilgisi’ olarak tanımlanmaktadır ve bilindiği gibi ilaçlar hastalıkların teşhis ve tedavisinde, bazı hallerde ise hastalıklardan korunmak amacı ile kullanılan ürünlerdir. Farmakoloji esas olarak ilaçların etki mekanizmalarını incelemektedir; ancak, akılcı ilaç kullanımı için hangi durumda hangi ilacın seçilmesinin gerektiği, ilacın hangi yolla ve ne dozda kullanılacağı, olası istenmeyen etkileri, diğer ilaçlar ve/veya besinlerle etkileşimleri gibi konular da farmakoloji kapsamına girmektedir. Öte yandan, ilacın etki mekanizmasını anlayabilmek, özelliklerini en iyi şekilde değerlendirebilmek ve ilacın en doğru ve yararlı şekilde kullanılabilmesi için okuyucunun fizyoloji, biyokimya ve fizyopatoloji gibi temel tıp konularında da yeterli bilgiye sahibi olması gerekmektedir. Sayılan nedenlerle kitabın her bölümünde okuyucuya genel fizyoloji bilgisi verilmiş ve ilacın doğru kullanımı için ilacın kullanılmasının önerildiği hastalık halleri özetlenerek, kullanılan ilaçların özellikleri ve tedavi yöntemleri anlatılmıştır. Çok kapsamlı olarak hazırlanmış olan bu kitabın yararlı bir başvuru kaynağı olacağına inanıyor ve hazırlanmasına öncülük eden, derleyen ve katkıda bulunan, her biri kendi alanında derin bilgi sahibi olan meslektaşlarımı bu özverili çalışmaları için kutluyor ve başarılarının devamını diliyorum.

Prof. Dr. F. Gül AYANOĞLU DÜLGER

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Emekli öğretim üyesi

EDİTÖRLERDEN

Yaklaşık bir buçuk yıl süren, içinde COVID-19 pandemisini barındıran bir serüvenin sonuna geldik ve meyvesini siz değerli okuyucularımızla paylaşıyoruz. Bu kitabın hedef kitlesi, başta **tıp ve eczacılık fakültesi öğrencileri** olmak üzere, hastanede ya da kendi eczanesinde çalışan **eczacılar**, ilacın reçetelendiği ve uygulandığı klinik ortamlarda çalışan **hekimler, hemşireler ve klinik eczacılar**'dır. Kitap, ilaç kullanımının doğru ve güvenilir -yani akılcı- olmasını sağlamada önemli bir kaynak olmak üzere tasarlanmıştır. Bu kitapta birbirinden değerli 78 bölüm yazarı büyük bir motivasyonla görev aldı. Kitabın ileriki yıllarda güncellemelerini ve böylece uzun yıllar devamlılığını sağlamak amacıyla, deneyimli bölüm yazarları arasına genç araştırmacıları da dahil ederek dinamizmi ateşlemek bilinçli olarak planlandı.

Tıp ve farmakolojide yeni gereksinimler, bu gereksinimlere yönelik buluşlar ve klinik araştırmalarla birlikte ilaçlarla ilgili bilgiler dinamik bir süreçle artmakta ve değişmektedir. İlaç hatalarının insidansı hâlâ yüksektir ve beraberinde ölüme ya da artan sağlık maliyetlerine yol açmaktadır. İlaçla ilgili problemlerin önlenmesi ve azaltılması için, lisans eğitiminde **akılcı ilaç** kullanımı becerisinin edinilmesine önem verilmesi, sağlık çalışanlarının ilaçlarla ilgili eğitimlerinin lisans sonrasında da sürdürülmesi ve meslek içi eğitimlerle güncellenmesi önem arz etmektedir. Diğer yandan çok kompleks olan farmakoloji bilgilerinin kavranabilmesi ve ilaçların geliştirilirken hedef olan fizyolojik/ patolojik mekanizmaların anlaşılması, prototip ilaçların etki, istenmeyen etki ve etkileşimlerinin bir kısmının öngörülmesinde katkıda bulunacaktır. Bu nedenle, diğer farmakoloji kitaplarından farklı olarak, hasta odaklı yaklaşıma yönelik **gerçek olgu örneklerine** ve her bölüm başında gerekli olan **özet fizyoloji** bilgisine yer verilmiştir. Mevcut ilaçlarla ilgili güncel mekanizmalara, endikasyonlara ve advers ilaç reaksiyonlarına da ve yeni ilaçlara da (örn. antikanser, antiviral ilaçlar ve SARS-CoV-2 aşılı gibi) yer verilmiştir. Böylelikle güncel ve yararlı bilgilerin açık ve akıcı bir şekilde sunulduğunu umuyoruz.

Bölümler vücut sistemlerine göre ayrılmış, temel konular ve özel durumlarda akılcı ilaç kullanımı ile ilgili bölümlere yer verilmiştir. Her bölüme konuyla ilgili fizyoloji bakışı ile başlanmış ve ilaç etki mekanizmalarıyla ilgili fizyolojik kavramlar tanımlanmıştır. Ardından ilaç gruplarıyla ilgili temel farmakolojik bilgiler: endikasyonları, dozları, etki mekanizmaları, farmakokinetik özellikleri, kullanım sırasında dikkat edilmesi gereken durumlar, advers ilaç reaksiyonları, klinik anlamlılığı olan ilaç-ilac ve/veya besin-ilac etkileşimleri, kullanım sırasında izlenmesi gereken parametrelere yer verilmiştir. Her bölümün sonunda yer verilmiş olan olgu örnekleri; bölümde sunulan teorik bilgilerin kullanılarak akılcı ilaç uygulama becerilerini geliştirmeye yönelik olarak tasarlanmıştır.

Bu kitabın hazırlanmasında görsel öğelere önem verilmiştir. Kitabın içindeki çizimleri yapan Birsen Aracı'ya ve kitabın kapağı ile ünite kapaklarını hazırlayan medikal illüstratör Dr. Merve Evren'e yoğun emekleri için çok teşekkür ederiz. Kitabın kapağında kadınların resmedilmiş olması, kadınların ilaç kullanma konusunda daha uyumlu olduğu gerçeği ile tesadüfen çakışmıştır ve bu tesadüf de yazar, çizer ve editörlerin ahenk içinde olduklarının bir yansımasıdır. Ayrıca, kitabın özenle hazırlanmasında emekleri için Bülent Güler'e ve Murat Yılmaz başta olmak üzere Güneş Tıp Kitabevi çalışanlarına teşekkürü borç biliriz.

Umarız kitabımız siz değerli okuyucularımıza çok faydalı olur. Bu ilk baskıda mutlaka eksiklerimiz ve hatalarımız olacaktır. Kitabımızın daha iyi olabilmesi için geribildirimlerinizi bekliyoruz ve katkılarınızla geliştirmeye hazırız.

Saygılarımızla,

Editörler:

Prof. Dr. Göksel ŞENER, Prof. Dr. M. Zafer GÖREN, Doç. Dr. Betül OKUYAN, Prof. Dr. Berrak Ç. YEGEN

YAZARLAR

Doç. Dr. Alper Yıldırım

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Andaç Salman

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve
Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Acıbadem Sağlık Grubu Altunizade Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü

Prof. Dr. Ayhan Bozkurt

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Aysu Selçuk

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Doç. Dr. Batur Gönenç Kanar

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Berna Terzioğlu Bebitoğlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Berrak Ç. Yeğen

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Betül Okuyan

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bilgen Başgut

Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Buket Ertürk Şengel

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Burak Demirel

İç Hastalıkları Uzmanı

Dr. Öğr. Üyesi Büşra Ertaş

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Caner Vızdıklar

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Uzm. Ecz. Cüneyd Enver

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Doç. Dr. Çiğdem Apaydın Kaya

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Çiğdem İleri Doğan

T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Kartal Koşuyolu
Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Dilek Özbeyli

Marmara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

Uzm. Dr. Elif Cömert Özer

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Bölümü

Prof. Dr. Elif Çadırcı

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Atatürk Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Uzm. Dr. Elif Dinçses

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi
Romatoloji Kliniği

Prof. Dr. Elif Oğuz

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Emel Çelebi Çongur

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sarıyer Hamidiye Etfal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Kliniği

Uzm. Dr. Erhan Kılıçoğlu

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Opr. Dr. Erol Erkan

Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Esra Bihter Gürler

Fizyolog, Özel Klinik

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi Tuna Erdoğan

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Faize Elif Bahadır

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fatma İşli

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi

Doç. Dr. Fatma Nihan Cankara

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Fethi Gül

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Füzün Yıldız Akar

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gaye Hafez

Altınbaş Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gizem Güner Özenen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk
Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Gökçe Sarıdoğan

T.C. Sağlık Bakanlığı Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları
Hastanesi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Göksel Şener

Fenerbahçe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Emekli Öğretim Üyesi

Uzm. Dr. Gülsüm Altuntaş

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği

Doç. Dr. Hale Z. Toklu

Central Florida Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Bilimler Anabilim Dalı Florida, ABD

Dr. Öğr. Üyesi Halil Eren Sakallı

Doğu Akdeniz Üniversitesi Dr. Fazıl Küçük Tıp Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin Şahin

İstanbul Kent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Dr. Ecz. Hatice İkra Dumlu

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Hazan Özyurt

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon
Onkoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Bilgin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Opr. Dr. Leyla Semiha Şen

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi
Kliniği Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. M. Rıdvan Dumlu

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi

Prof. Dr. M. Zafer Gören

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Medine Gülçebi İdris oğlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Koç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Op. Dr. Melis Demirağ Evman

Sağlık Bakanlığı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Meltem Kolgazi

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mesut Sancar

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mine Kadioğlu Duman

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Muhammet Emin Çam

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Mustafa Sevim

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi N. İpek Kırmızı

Bahçeşehir Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nazan Dalgıç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sarıyer Hamidiye
Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Nilay Aksoy

Altınbaş Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Doç. Dr. Nuray Alaca

Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölüm

Öğr. Gör. Dr. Nurdan Tekin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp
Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ogün Köyağasıoğlu

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Spor Hekimliği Kliniği

Uzm. Dr. Ömer Demir

Tıbbi Farmakoloji ve Toksikoloji Uzmanı
Gebelikte İlaç Kullanımı Danışmanı

Doç. Dr. Özgür Korkmaz

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı Medical Park
Pendik Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Süha Beril Kadioğlu Yaman

Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Ecz. Salih Gümrü

Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Savaş Üstünova

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sedat Altuğ

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selma Arzu Vardar

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Sema Ketenci

İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Sezin Kiroğlu Uzun

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tarık Emre Şener

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Uğur Onur Kasman

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı Medical Park
Pendik Hastanesi

Prof. Dr. Uluhan Sili

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Volkan Aydın

İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası
Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yusuf Emre Gürel

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Yusuf Cem Kaplan

Serbest Araştırmacı, Berlin- Almanya

Araş. Gör. Dr. Zarife N. Özdemir Kumral

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Araş. Gör. Dr. Zatiye Ayça Çevikelli Yakut

Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi
Anabilim Dalı Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Zekeriya Doğan

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Zozan Güleken

Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

1. ÜNİTE GENEL PRENSİPLER

1.1. Genel Fizyolojik Prensipler / 3

Alper Yıldırım

1.2. Temel Farmakokinetik ve Farmakodinamik Prensipler / 7

Halil Eren Sakallı, M. Zafer Gören

1.3. İlaç Araştırma, Geliştirme ve Güvenliliği / 27

Sedat Altuğ

1.4. İlaç Uygulaması ve Doz Hesaplamaları / 32

Mesut Sancar, Betül Okuyan

1.5. Farmakogenetik / 41

Medine Gülçebi İdris oğlu

1.6. Bir Bakışta Zehirlenmeler / 47

Ömer Demir, Yusuf Cem Kaplan

1.7. İlaç Alerjisi / 57

N. İpek Kırmızı

1.8. İlaç Yönetimi ve Farmakoekonomi / 58

Mesut Sancar

1.9. Terapötik İlaç İzlemi / 60

Ömer Demir, Yusuf Cem Kaplan

1.10. Polifarmasi / 63

Çiğdem Apaydın Kaya

2. ÜNİTE

OTONOM SİNİR SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

2.1. Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisine Bakış / 71

Berrak Ç. Yeğen

2.2. Otonom Sinir Sistemi İlaçları / 77

Fürüzan Yıldız Akar

2.3. Kolinomimetik İlaçlar / 82

Fürüzan Yıldız Akar

2.4. Parasempatolitik İlaçlar (Antikolinerjik, Antimuskarinik İlaçlar) / 84

Fürüzan Yıldız Akar

2.5. Sempatik (Adrenerjik) Sistem İlaçları / 87

Fürüzan Yıldız Akar

2.6. Gangliyonlar Üzerine Etki Eden İlaçlar / 104

Fürüzan Yıldız Akar

3. ÜNİTE

OTAKOİDLER VE TERAPÖTİK HEDEFLER

3.1. Eikosanoidler, Serotonin, Histamin, Lipoksin ve Peptit Yapılı Otakoidlerin Temel Fizyolojik Etkileri / 109
Savaş Üstünoğlu

3.2. Histamin, Serotonin ve Ergo Alkoloidlerinin Klinik Farmakolojisi / 133
Elif Çadircı

3.3. Vazoaktif Peptitlerin Klinik Farmakolojisi / 142
Elif Oğuz

3.4. Eikosanoidler: Prostaglandinlerin, Tromboksanların ve Lökotrienlerin Klinik Farmakolojisi / 154
Berna Terzioğlu Bebitoğlu

3.5. Lipoksin Klinik Farmakolojisi / 162
Berna Terzioğlu Bebitoğlu

3.6. Nitrik Oksit Klinik Farmakolojisi / 164
Elif Oğuz

4. ÜNİTE

ANTİ-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR VE GUT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

4.1. İnflamasyon Fizyolojisine Bakış / 175*Faize Elif Bahadır***4.2. Non-steroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar / 186***Süha Beril Kadioğlu Yaman***4.3. Glukokortikoidler / 190***Süha Beril Kadioğlu Yaman***4.4. Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 196***Süha Beril Kadioğlu Yaman***4.5. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 202***Süha Beril Kadioğlu Yaman, Elif Dinçses*

5. ÜNİTE

KARDİOVASKÜLER SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

5.1. Kardiyovasküler Sistem Fizyolojisine Bakış / 217

Alper Yıldırım

5.2. Antihipertansif İlaçlar / 223

Göksel Şener

5.3. Koroner Arter Hastalığında Kullanılan İlaçlar / 246

Zatiye Ayça Çevikelli Yakut

5.4. Anti-Aritmik İlaçlar / 253

Batur Gönenç Kanar

5.5. Kalp Yetersizliğinde Kullanılan İlaçlar / 260

Zekeriya Doğan

5.6. Dislipidemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 267

Zatiye Ayça Çevikelli Yakut

5.7. Periferik Arter Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 280

Yusuf Emre Gürel

5.8. Antitrombotik İlaçlar: Antikoagülan, Fibrinolitik ve Antitrombositik İlaçlar / 284

Zatiye Ayça Çevikelli Yakut

5.9. Şok Tedavisi / 299

Çiğdem İleri Doğan

5.10. İnme Tedavisi / 302

Hale Z. Toklu

6. ÜNİTE

SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

6.1. Solunum Sistemi Fizyolojisine Bakış / 311

Sezin Kiroğlu Uzun

6.2. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 318

Bilgen Başgut

6.3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Kullanılan İlaçlar / 339

Bilgen Başgut

6.4. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 348

Sema Ketenci

6.5. Antitusif, Mukolitik ve Ekspektoran İlaçlar / 352

Sema Ketenci

6.6. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 358

Erhan Kılıçoğlu

7. ÜNİTE

GASTROİNTESTİNAL SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

7.1. Gastrointestinal Sistem Fizyolojisine Bakış / 365

Ayhan Bozkurt

7.2. Gastroözofageal Reflü ve Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 377

Burak Demirel

7.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Kullanılan İlaçlar / 384

Burak Demirel

7.4. Motilite Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar; Laksatif, Antidiyareik, Emetik ve Antiemetik İlaçlar / 389

Büşra Ertaş

7.5. Portal Hipertansiyon ve Siroz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 402

Zatiye Ayça Çevikelli Yakut

7.6. Pankreatit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 408

Zatiye Ayça Çevikelli Yakut

7.7. Hemoroid Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 410

Zatiye Ayça Çevikelli Yakut

7.8. Parenteral ve Enteral Beslenme / 411

Fethi Gül, Gülsüm Altuntaş

8. ÜNİTE

RENAL VE ÜRİNER SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

8.1. Renal ve Üriner Sistem Fizyolojisine Bakış / 421

Zarife N. Özdemir Kumral, Mehmet Koç

8.2. Akut Böbrek Hasarı / 429

Salih Gümrü

8.3. Kronik Böbrek Hastalığı / 432

Salih Gümrü

8.4. Üriner İnkontinans Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 437

Salih Gümrü

8.5. Sıvı ve Elektrolit Dengesi Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar / 442

Salih Gümrü

8.6. Asit-Baz Dengesi Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar / 446

Salih Gümrü

9. ÜNİTE

ÜREME SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

9.1. Üreme Sistemi Fizyolojisine Bakış / 453

Dilek Özbeyli

9.2. Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 460

Salih Gümrü

9.3. Androjenler, Anabolik Steroidler ve İnhibitörleri / 467

Salih Gümrü

9.4. Benign Prostat Hiperplazisi: Alt Üriner Sistem Semptomlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 475

Tarık Emre Şener

9.5. Östrojen ve Progesteron / 480

Nurdan Tekin, Aysu Selçuk

10. ÜNİTE

SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

10.1. Santral Sinir Sistem Fizyolojisine Bakış / 498

Ezgi Tuna Erdoğan

10.2. Antiepileptik İlaçlar / 513

Nurdan Tekin

10.3. Anksiyolitik ve Sedatif- Hipnotik İlaçlar / 517

Gökçe Sarıdoğan

10.4. Majör Depresyon ve Bipolar Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar / 526

Berna Terzioğlu Bebitoğlu

10.5. Antipsikotik İlaçlar / 542

Gökçe Sarıdoğan

10.6. Alkol Farmakolojisi / 553

Caner Vızdıklar

10.7. Demans ve Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 556

Caner Vızdıklar

10.8. Anestezikler / 560

N. İpek Kırmızı

10.9. İlaç Suistimali / 565

Mine Kadioğlu Duman

10.10. Parkinson Hastalığı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 575

Mine Kadioğlu Duman

10.11. Ağrı Yönetiminde Kullanılan İlaçlar / 579

Çiğdem Apaydın Kaya

10.12. Sık Karşılaşılan Bazı Durumlarda Ağrı Kesici Kullanımı / 592

Çiğdem Apaydın Kaya

10.13. Multipl Skleroz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 595

Nurdan Tekin

11. ÜNİTE

KAS İSKELET SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

11.1. İskelet Sistemi Fizyolojisine Bakış / 605

Nuray Alaca

11.2. Kas Gevşetici İlaçlar / 611

Mesut Sancar

11.3. Kemik Mineral Homeostazı ile İlişkili İlaçlar / 614

Uğur Onur Kasman, Özgür Korkmaz

12. ÜNİTE

ENDOKRİN SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

12.1. Endokrin Sistem Fizyolojisi / 625

Meltem Kolgazi

12.2. Hipotalamus ve Hipofiz Bezi Hormonları / 632

Muhammet Emin Çam

12.3. Adenokortikosteroid ve Adrenokortikal Antagonist Etkili İlaçlar / 642

Muhammet Emin Çam

12.4. Tiroid ve Antitiroid Etkili İlaçlar / 648

Muhammet Emin Çam

12.5. Antidiyabetik İlaçlar / 657

Muhammet Emin Çam

12.6. Obezite Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 665

Muhammet Emin Çam

13. ÜNİTE

İMMÜN SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

13.1. İmmün Sistem Fizyolojisine Bakış / 677

Leyla Semiha Şen

13.2. Organ Transplantasyonunda Kullanılan İlaçlar / 695

Gizem Güner Özenen, Erhan Kılıçoğlu,

13.3. İmmünomodülatör İlaçlar / 700

Gizem Güner Özenen, Erhan Kılıçoğlu,

13.4. Aşılar ve İmmunoglobulinler / 705

Gizem Güner Özenen

13.5. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) Aşıları / 709

Gizem Güner Özenen

14. ÜNİTE KEMOTERAPÖTİKLER

14.1. Enfeksiyonlarda Konakçı Fizyolojisine Bakış / 718

Mustafa Sevim

14.2. Penisilinler / 721

Nilay Aksoy

14.3. Sefalosporinler / 724

Nilay Aksoy

14.4. Karbapenemler ve Monobaktamlar / 727

Hatice İkra Dumlu, Betül Okuyan

14.5. Tetrasiklinler / 730

Nilay Aksoy

14.6. Makrolidler ve Benzeri Antibakteriyel İlaçlar / 733

Mesut Sancar

14.7. Florokinolonlar / 735

Mesut Sancar

14.8. Aminoglikozitler / 738

Cüneyd Enver, Mesut Sancar

14.9. Polimiksinler / 740

M. Rıdvan Dumlu

14.10. Linkozamidler / 742

M. Rıdvan Dumlu

14.11. Sülfonamidler ve Trimetoprim / 744

M. Rıdvan Dumlu

14.12. Glikopeptitler ve Diğer Antimikrobiyal Ajanlar / 747

Cüneyd Enver, Mesut Sancar

14. ÜNİTE

KEMOTERAPÖTİKLER (devamı)

14.13. Antifungal İlaçlar / 752

Buket Ertürk Şengel

14.14. Antiretroviral İlaçlar / 758

Ulhan Sili

14.15. Viral Hepatit Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar / 764

Hüseyin Bilgin

14.16. Antiretroviral Olmayan Diğer Antiviral İlaçlar / 769

Hüseyin Bilgin

14.17. Antitüberküloz İlaçlar / 774

Emel Çelebi Çongur, Nazan Dalgıç

14.18. Antiprotozoal İlaçlar / 779

Nilay Aksoy, M. Rıdvan Dumlu

14.19. Antihelminetik İlaçlar / 787

Nilay Aksoy, M. Rıdvan Dumlu

14.20. Antiseptikler ve Dezenfektanlar / 791

Nilay Aksoy, M. Rıdvan Dumlu

14.21. Antineoplastik İlaçlar / 795

Hazan Özyurt

14.22. Anti hormonal Tedaviler / 816

Hazan Özyurt

14.23. Hedef Tedavide Kullanılan İlaçlar / 835

Hazan Özyurt

15. ÜNİTE

ÖZEL DURUMLARDA AKILCI İLAÇ KULLANIMI

15.1. Gebelik, Çocukluk ve Yaşlılık Dönemlerinde Fizyolojik Değişiklikler / 867

Hasan Hüseyin Şahin

15.2. Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı / 871

Fatma İşli

15.3. Çocuklarda Akılcı İlaç Kullanımı / 875

Volkan Aydın, N. İpek Kırmızı

15.4. Gebe ve Emziren Kadınlarda Akılcı İlaç Kullanımı / 877

Volkan Aydın

15.5. Reçetesiz İlaç Kullanımı / 880

N. İpek Kırmızı

15.6. Vitamin ve Mineraller / 881

Gaye Hafez

15.7. Prebiyotik ve Probiyotikler / 894

Erhan Kılıçoğlu

15.8. Hematopoetik Büyüme Faktörleri / 897

Fatma Nihan Cankara

15.9. Egzersiz Fizyolojisi / 906

Selma Arzu Vardar

15.10. Sporcularda Akılcı İlaç Kullanımı / 910

Ogün Köyağasıoğlu

15.11. Deri Fizyolojisine Bakış / 917

Zozan Güleken

15.12. Deri Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar / 924

Andaç Salman

15.13. Bit ve Uyuz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar / 933

Andaç Salman, Elif Cömert Özer

15.14. Göz, Kulak ve Ağız Fizyolojisine Bakış / 938

Esra Bihter Gürler

15.15. Göz Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar / 946

Erol Erkan

15.16. Kulak Burun Boğaz Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar / 951

Melis Demirağ Evman

Olgu Çözümleri / 961

İndeks / 969

GENEL PRENSİPLER

1

ÖĞRENİM HEDEFLERİ

- Vücudun farklı sıvı bölmelerini (hücre içi sıvı, interstisyel sıvı, plazma) tanımlayabilmek,
- Pasif difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon, kanal proteinleri ve birincil / ikincil aktif taşıma kavramlarını açıklayabilmek,
- Vücut sıvılarının elektrolit özelliklerini tanımlayabilmek,
- Ödem ve mekanizmalarını tanımlayabilmek,
- P glikoprotein yapı ve işlevlerini açıklayabilmek,
- Asit-baz dengesini ve hastalık durumlarındaki değişikliklerini tanımlayabilmek,
- Farmakokinetik olayları sayarak ilacın vücutta izlediği yazgıyı anlatabilmek,
- Farmakodinamik süreçler kapsamında ilaç etkilerini açıklayabilmek,
- İyi Klinik Uygulamaları tanımlayabilmek, klinik araştırmaların fazları ve özellikleri ile klinik araştırmalar, ile gözlemsel çalışmaların farklarını, biyolojik ilaçlar ile kimyasal yapıda olan konvansiyonel (klasik) ilaçların farklarını karşılaştırabilmek,
- Farmakovijilans kavramının önemini açıklayabilmek,
- İlaç yanıtında bireyler arası değişkenliğe yol açan faktörleri sayabilmek,
- Farmakogenetik tanımını yaparak farmakogenetik çalışmaların hedeflerini açıklayabilmek,
- Genetik polimorfizmlerin ilaç yanıtında neden olduğu değişimleri ve bireye özgü ilaç tedavisinde farmakogenetik yaklaşımın önemini açıklayabilmek,
- Zehirlenmelerin tanınmasını yapabilmek, toksidromlar ve tedavi yaklaşımlarını belirleyerek ve örnek zehirlenmelere yaklaşımı anlatabilmek,
- İlaç alerjisi tanımını yapabilmek, atopi, çapraz alerji, haptan ve yarım-antijen gibi kavramları açıklayabilmek,
- İlaç alerjisini etkileyen risk faktörlerini sayabilmek,
- Gell ve Coombs'a göre ilaç alerjilerinin sınıflandırılmasını yapabilmek,
- İlaç yönetimi kavramını tanımlayabilmek,
- Hastane formüllerinin ilaç yönetimi içindeki önemini ve hastanelerde ilaç yönetimi organizasyonunu açıklayabilmek,
- Farmakoeкономи ile ilişkili kavramları açıklayabilmek,
- Terapötik ilaç izleminin hangi ilaçlara yapılacağını, analiz yöntemlerini ve klinikte faydalarını açıklayabilmek,
- Polifarmasinin tanımını yapılabilmesi, riskli durumları ve yol açabileceği problemleri sıralayabilmektir.

1.1.GENEL FİZYOLOJİK PRENSİPLER

Vücut Sıvıları

Yaşamı üreten tüm temel biyokimyasal süreçlerin gerçekleştiği ortam vücut sıvılarıdır. Yeni doğanların vücudun kütlece yaklaşık %75'i su ve yetişkinlerde ise kütlece %50-60'ı sudur. Ayrıca, vücudun çeşitli bölümlerinde uygun konsantrasyonları korumak için sıvı her zaman çeşitli düzenleyici mekanizmalar aracılığıyla akış halindedir. Sıvıların dağılımı, ozmotik olarak aktif çözünen maddelerin konsantrasyon gradyanlarını takiben pasif difüzyon yoluyla büyük ölçüde düzenlenirken, hidrostatik basınçlar, boşluklar arasındaki sıvı hareketini etkileyebilir.

Sıvıların vücuttaki dağılımı iki genel kategoriye ayrılabilir: hücre içi sıvı ve hücre dışı sıvı. Hücre içi sıvı, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %40'ıdır. Öncelikle hücrelerin sitoplazması olarak tanımlanan hücreler içindeki toplam alandır. Genel olarak, hücre içi sıvıların hacmi sabittir ve hızlı değişikliklere hemen uyum sağlamaz. Hücre içi, kimyasal reaksiyonların çoğunun meydana geldiği yerdir ve bu nedenle uygun bir ozmolariteyi korumak önemlidir. Hücre dışı sıvı, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %20'sini oluşturur ve plazma (%12) ve interstisyel boşluk (%5) olarak alt kategorilere ayrılır (Şekil 1.1). Patolojik durumlarda ek sıvı boşluklarının oluşması mümkündür. Bulunduğu yere ve etiyo-lojiye göre kategorize edilir ve konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu gibi hastalıklarda *transüda* veya birçok kanserde, pnömöni ve tüberkülozda olduğu gibi *eksüda* olarak isimlendirilir.

Vücut sıvısının kimyasal bileşimi oldukça değişkendir ve vücudun hangi kısmının ve vücudun hangi organının sıvıyı içerdiğine bağlı farklılık gösterir. Hücre dışı sıvı ve interstisyel sıvı, bileşim açısından benzerdir. Hücre dışı boşluklar yüksek konsantrasyonlarda sodyum, klorür, bikarbonat ve protein içerir, ancak potasyum, magnezyum ve fosfat nispeten daha düşük orandadır. İnterstisyel sıvılar ise fizyolojik olarak düşük protein konsantrasyonuna sahip olma eğilimindedir. Hücre içi sıvı, yüksek seviyelerde fosfat, magnezyum, potasyum ve proteinler ile daha düşük sodyum, klorür ve bikarbonat içerir (Tablo 1.1).

Sıvı, yarı geçirgen zarları pasif bir şekilde geçerek vücuttaki hücresel ortamlarda hareket eder. Ozmolarite, litre sıvı başına düşen parçacık sayısı olarak tanımlanır. Fizyolojik kan plazma ozmolaritesi yaklaşık 286 mOsmol / L'dir. Bundan daha azı hipoozmotiktir ve daha fazlası hiperozmotiktir. Hücresel ozmotik konsantrasyon gradyanları, büyük ölçüde transmembran iyon taşıma proteinleri aracılığıyla

Bazı farmakolojik veya toksikolojik etkilerin de kuvantal etki olma özelliği vardır. Kuvantal etki “var ya da yok” tarzında çalışır. Bu durumda popülasyonda ne kadar etki oluştuğunun hesaplanması gerekmektedir. Maddenin etki gücü, popülasyonun %50’sinde etki oluşturan dozun hesaplanması ile belirlenir. Bu doza ED_{50} (medyan efektif doz) denilir. Farklı doz gruplarında etkinin ortaya çıkma yüzdelelerinden hesaplanır. Benzer şekilde bir popülasyonun %50’sini öldüren letal doz (LD_{50}), medyan toksik doz (TD_{50}) de aynı mantık ile hesaplanır. İlaçlar hangi yoldan verilirlerse verilsinler, etki göstermeleri için kanda belirli bir konsantrasyona yani ‘**minimum etkin konsantrasyon**’a (MEK) ulaşmalıdırlar. İlaç konsantrasyonunun belirli bir düzeyi aştığında toksik etkilere yol açmasına sebep olan ‘**minimum toksik konsantrasyon**’ (MTK) da her ilaç için farklıdır. Etkili ve güvenli bir tedavi için ilacın plazmadaki konsantrasyonunun MEK değeri ile MTK değeri arasında kalması önemlidir. Bu ara ilacın güvenlik aralığıdır ve ‘terapötik pencere’ diye adlandırılır (Şekil 1.15).

EFİKASİTENİN DEĞİŞMESİNE NEDEN OLAN DİNAMİK DURUMLAR

Etkinin azalması (hiporeaktivite)

Kronik olarak bir ilacın uygulanması sonucunda, aynı doz verilmesine rağmen eskiden elde edilen etkin elde edilememesine **tolerans** adı verilir. Toleransın oluşmasında kinetik faktörlerin rolü vardır. Yani reseptöre ulaşan madde miktarında, yıkımının artması sonucunda azalma olabilir. Reseptör miktarının değişmesi, endojen agonist düzeyinin değişmesi, fizyolojik adaptasyon gibi faktörler de tolerans gelişimine dinamik faktörlerle katkıda bulunur. Toleransın çok hızla geliştiği durumlara ise adı verilir ki bu durum **desensitizasyon** ile ilişkilidir.

Desensitizasyon

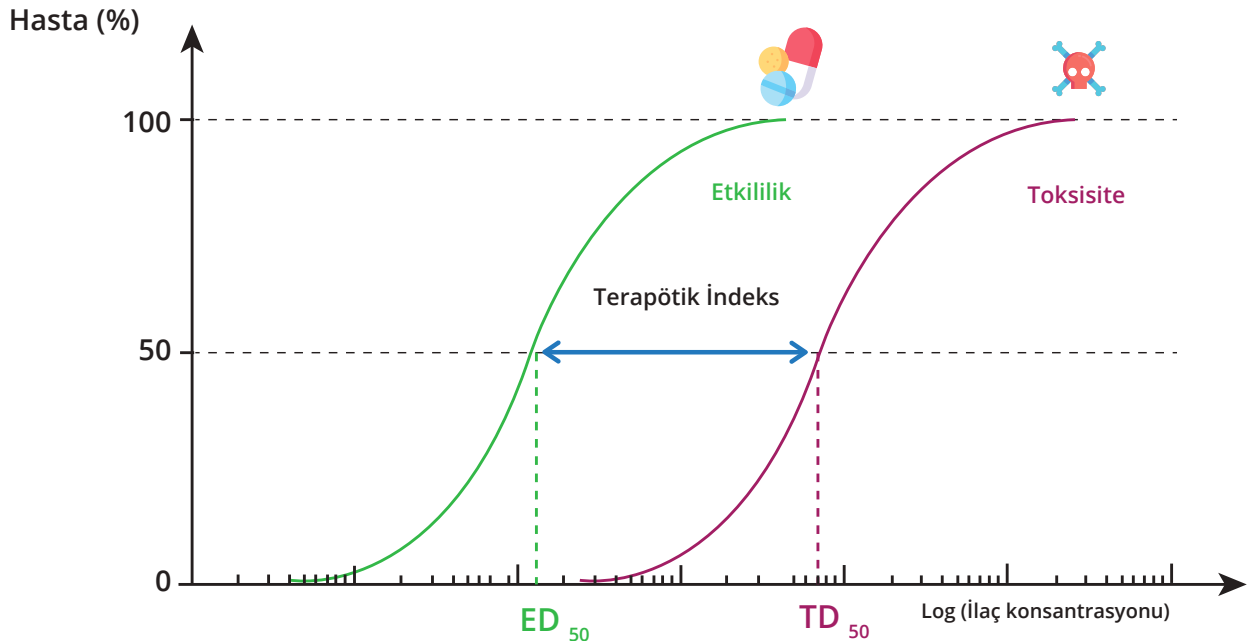
Özellikle G-proteinine kenetli reseptörler uyarıldıkları zaman hızlı desensitizasyon gelişebilir. Burada rol oynayan enzimler, G-proteinine kenetli reseptör kinazlardır (GRK). Bu kinazlar reseptörleri fosforilleyerek, β -arestin isimli proteine bağlanmasını ve sessiz kalmasına neden olur. Böylece sessiz kalan reseptörler, yanıt vermeyerek desensitizasyona neden olmuş olur. GRK gibi spesifik enzimlerin rol aldığı desensitizasyon sürecine “**homolog desensitizasyon**” denir. Bazen de protein kinaz A gibi, spesifik olmayan kinazlarla da desensitizasyon gelişebilir. Bu duruma da “**heterolog desensitizasyon**” denilir.

“Down-regülasyon” ve “Up-regülasyon”

Pek çok reseptörün, kronik olarak maddelere maruz kalması, aktif reseptör sayısında ve ortaya çıkan etkinin değişmesine yol açabilir. Agonist maddelerin uzun süre uygulanmaları sonucunda reseptör sayısı azalır, reseptörler fosforillenerek inaktif duruma geçer. Bu duruma “down-regülasyon” denilir. Antagonist olarak davranan maddelerin kronik kullanımı ise reseptör sayısında artmaya neden olur. Bu duruma “up-regülasyon” denir ve antagonistin uygulanmadığı durumlarda endojen agonist, aşırı yüksek bir etki oluşmasına neden olabilir. Buna verilecek en güzel örnek beta adrenerejik reseptör blokörlerinin aniden kesilmesi sonucu kalp hızının ve kan basıncının aniden yükselmesidir. Up-regülasyon, hiperreaktivite olarak da bilinir.

Mediyatörlerin azalması

Kronik olarak uygulanan bazı maddeler mediyatörlerin havuzunun tükenmesine ve yanıtsızlığın ortaya çıkmasına neden olabilir.



Şekil 1.15— Terapötik pencerenin gösterilmesi.

İnfüzyon Hızı Doz Hesaplamaları

Bazı ilaçlar 24 saatlik infüzyonla intravenöz olarak verilebilmektedir. Dakika veya saatte mililitre olarak hesaplamaların yapılması gerekebilir.

1.5. FARMAKOGENETİK

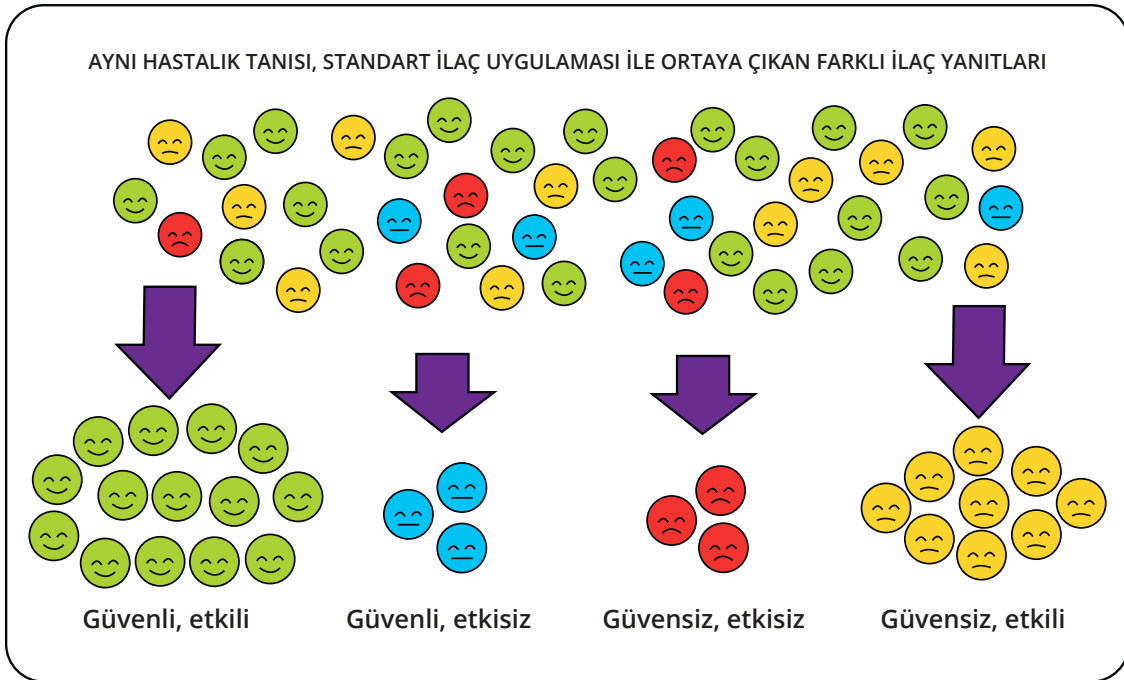
İlaç yanıtında bireyler arası değişkenlik

İdeal bir farmakolojik tedavide ilaçların herhangi istenmeyen bir etkiye neden olmadan hastalığı tedavi etmesini ya da önlemesini isteriz. Ancak aynı ilaca verilen yanıt her bireyde aynı olmayabilir. Klinik araştırmalar sonucunda belirli bir endikasyon için karar verilen standart ilacın ve/veya ilaç dozunun uygulanması ile ilaç etkileri şu şekillerde ortaya çıkabilir; İstenen etki, yetersiz etki, istenmeyen etki ya da hayatı tehdit edici etki. Aynı ilaç tedavisinin uygulandığı bir

grup hastada ilaç, hastaların bir kısmı istenen etkiyi gösterirken, bir kısmı ilaca hiç yanıt vermeyebilir ya da bir kısmında ilaca bağlı istenmeyen etkiler gözlenebilir (Şekil 1.18).

İlaç yanıtlarını araştıran bilimsel çalışmaların sonuçları günümüzde çok sık kullanılan ilaçların etkilerinde bireyler arası değişkenlik oranlarının azımsanmayacak derecelerde olduğunu göstermektedir. Örneğin depresyon tedavisinde yaygın bir kullanıma sahip olan sertralin ya da fluoksetin gibi selektif serotonin geri alım inhibitörleri endikasyon olan durumlarda kullanıldığında hastaların % 10-25'inde etkisiz olabilmekte ya da istenmeyen ilaç reaksiyonları nedeniyle problem yaşanabilmektedir (Tablo 1.3). Kolesterol düşürücü ilaçlar olarak bilinen statin grubu ilaçlarda ise bu oranın % 30-70'lerde olduğu göze çarpmaktadır (Tablo 1.4).

İlaç yanıtında bireyler arası değişkenlik klinik tedavide ve ilaç geliştirilmesinde önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. İlaça bağlı olarak ortaya çıkan ciddi istenmeyen etkiler % 6,7, fatal ilaç reaksiyonları % 0,32 oranlarında gözlemlenirken, istenmeyen ilaç reaksiyonları ölüm nedenleri

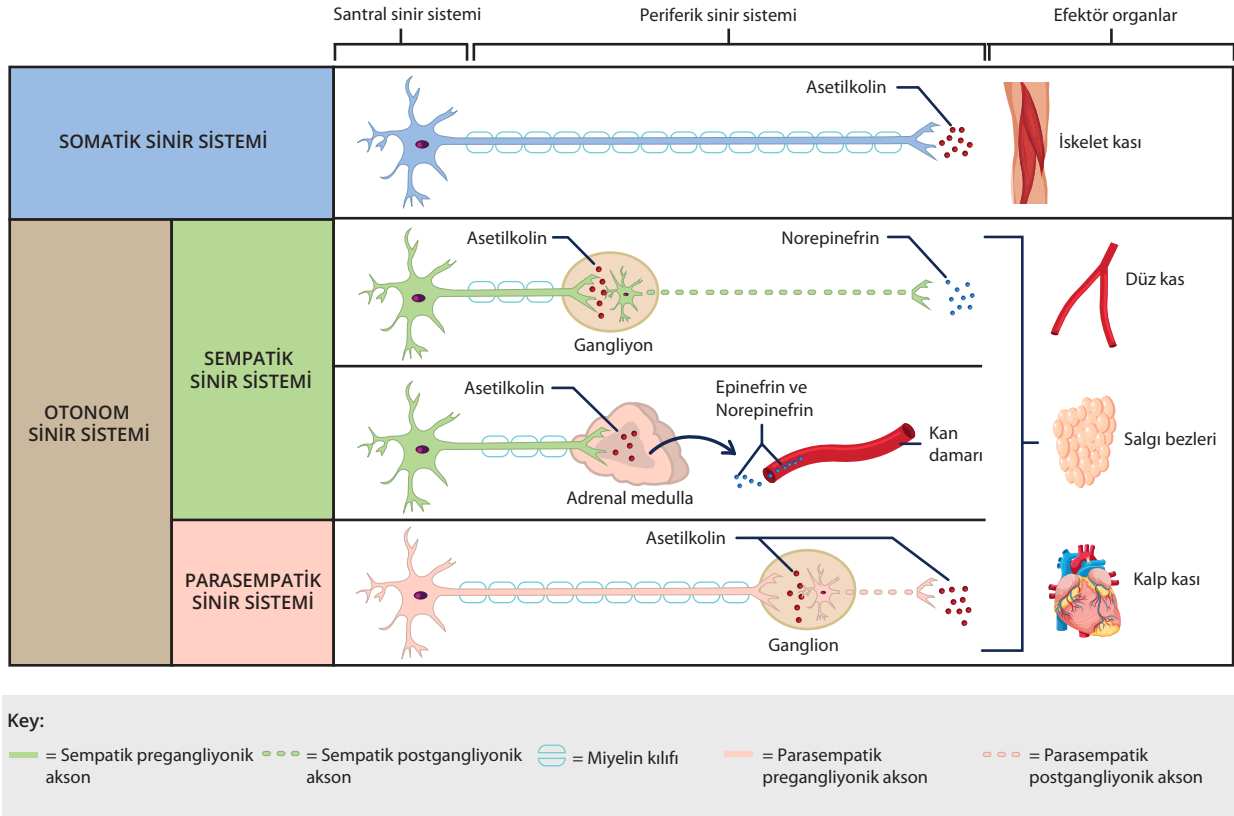


Şekil 1.18— İlaç yanıtında bireyler arası değişkenlik.

Tablo 1.3 • Child-Pugh Kriterleri ve Puanlaması

Kriterler	Puanlama		
	1	2	3
Toplam bilirübin (mg/dl)	<2 (34,2 µmol/L)	2-3 (34,2-51,3 µmol/L)	>3 (51,3 µmol/L)
Albümin (g/dl)	>3,5 (35 g/L)	2,8-3,5 (28-35 g/L)	<2,8 (28 g/L)
Assit	yok	hafif	orta
Ensefalopati (evre)	yok	1 ve 2	3 ve 4
Protrombin zamanındaki uzama süresi (saniye)	<4	4-6	>6

Evre A: <7 puan; Evre B: 7-9 puan; Evre C: 10-15 puan



Şekil 2.1— Somatik sinir sistemi ve otonom sinir sisteminin bileşenleri ve ilgili nörotransmitterler.

Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik nöronların hücre gövdeleri spinal kordun intermedyolateral hücre kolunu veya lateral boynuzlarda yer alır (Şekil 2.2). Presinaptik lifler spinal korddan anterior köklerden çıkar ve T1-L2 spinal sinirlerin ön dallarına ve oradan da beyaz rami kommunikantes üzerinden sempatik gövdelere girer. Lifler buradan sempatik gövdede yukarı veya aşağı doğru ilerleyip süperior ve inferior paravertebral ganglionları oluşturarak gri rami kommunikantes aracılığıyla komşu anterior spinal sinir köküne geçerler veya sinaps yapmadan gövdeyi geçerek bir abdominopelvik splanchnik sinir üzerinden prevertebral gangliyonlara ulaşırlar. Sempatik gangliyonlar daha merkeze yakın oldukları için presinaptik lifler postsinaptik bölümlerine kıyasla daha kısadrlar.

Paravertebral gangliyonlar sempatik gövde boyunca spinal kolonun hemen yanında nodüller şeklinde bulunur ve buralarda pre- ve post-gangliyonik nöronlar sinaps yaparlar. Sayıları kişiden kişiye değişebilir de genellikle 3 servikal, 12 torasik, 4 lumbal ve 5 sakral gangliyon bulunur. Servikal gangliyonlar süperior, orta ve inferior servikal gangliyon olarak isimlendirilir. Inferior servikal gangliyon birinci torasik gangliyonla birleşebilir ve stellat gangliyonu oluşturur.

Paravertebral gangliyonların distalindeki tüm sinirler splanchnik sinirlerdir ve SSS ile organlar arasında afferent ve efferent liflerle bağlantı sağlarlar. *Kardiyopulmoner splanchnik sinirler* torasik boşluğu hedefleyen postsinaptik lifleri taşır.

Abdominal ve pelvik organları innerve edecek olan sinirler sinaps yapmadan paravertebral gangliyonlardan geçerek

abdominopelvik splanchnik sinirleri oluştururlar. Presinaptik sinirler sonunda hedef organlarına yakın olan prevertebral gangliyonlarda sinaps yaparlar. Prevertebral gangliyonlar aortun dallarını çevreleyen sinir ağlarının parçasıdır. Bunlar *çölyak*, *aortikorenal*, ile *süperior ve inferior mezenterik* gangliyonlardır. Çölyak distal özofagus, mide, proksimal duodenum, pankreas, karaciğer, biliyer sistem, dalak ve adrenal bezleri innerve eder. Süperior mezenterik gangliyon ise distal duodenum, jejunum, ileum, çekum, apendiks, çıkan kolon ve proksimal transvers kolonu innerve ederken, distal transvers, inen ve sigmoid kolon, rektum ve üst anal kanal, mesane, dış genitaler ve gonadların sempatik innervasyonunu inferior mezenterik gangliyon sağlar.

Sempatik ve parasempatik sinir sistemi devreleri için genel olarak geçerli olan 2-nöron kuralının iki istisnası vardır: ESS'de sinaps yapan sempatik ve parasempatik postgangliyonik nöronlar üç veya daha fazla nöron diziliminin parçasıdır. Adrenal medullayı hedefleyen presinaptik sempatik lifler ise çölyak gangliyonundan geçerek doğrudan postgangliyonik lifler gibi işlev gören kromaffin hücreler ile sinaps yaparlar.

Postgangliyonik sempatik nöronların çoğunluğu noradrenerjiktir; ancak nöropeptit Y, somatostatin gibi peptitleri de serbestler. Peptitlerin kolinerjik sempatik postgangliyonik nöronlarla da ilişkisi vardır. Bu nöronlar ter bezlerinde ve iskelet kasının prekapiller direnç damarlarında bulunur ve ACh ile birlikte vazodilatör intestinal polipeptit (VIP) sentez ederler. Potent bir vazodilatör olan kalsitonin geni-ilişkili peptit (CGRP) de paravertebral sempatik nöronlarda bulunmuştur (Tablo 2.1).

tromboksanlar) ortak öncüsü prostaglandin H₂'ye (PGH₂) dönüşmesine neden olur.

ii) Lipoksijenazlar (LOX'lar), AA'nın konjuge çift bağlara sahip lökotrienler, lipoksinler ve hepoksilinler gibi polienlere ve AA'nın hidroksitlerine veya hidroperoksitlerine (HETE'ler ve HpETE'ler) dönüşümüne neden olur.

iii) Sitokrom P450 epoksijenazlar AA'nın diğer hidroksit (örn., 20-HETE) ve epoksit türevlerini oluşturan monohidroksile yağ asitlerinin oluşumuna yol açar.

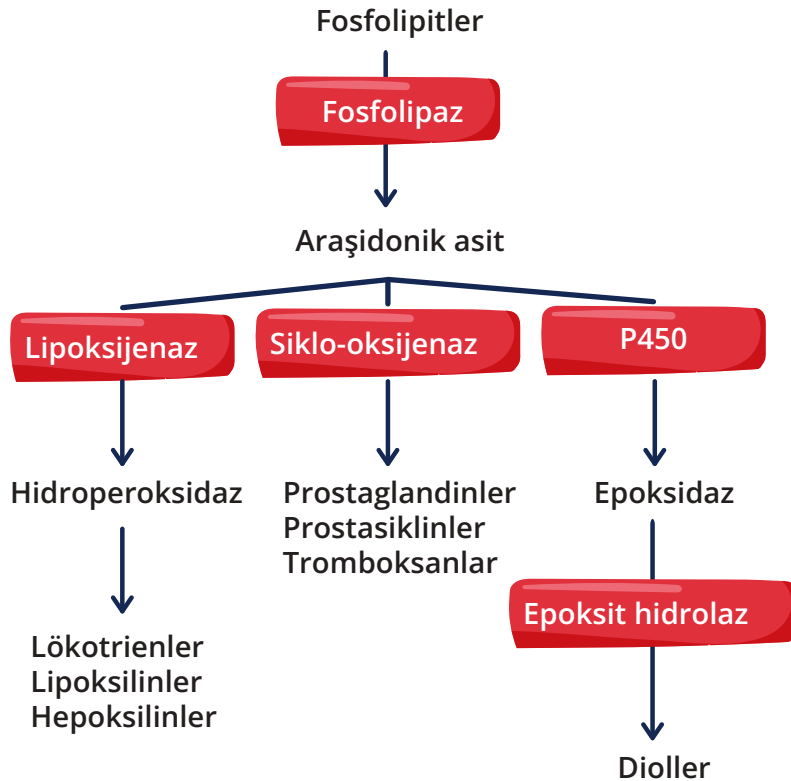
PLA₂'nin katalize ettiği bu reaksiyon, hücre içi membranlarda, özellikle nükleer zarf ve endoplazmik retikulumda meydana gelir. Reaksiyonun ürünleri, araşidonik asit ve lizofosfolipittir. Sitoplazmadan bir zara hareket eden birçok protein gibi, PLA₂ de bir Ca²⁺ fosfolipit bağlanma alanına sahiptir. Çalışmalar, bu alanın enzimi COX ve LOX içeren zar alanına hedeflemeye işlev gördüğünü göstermiştir. Spesifik serin kalıntılarının fosforilasyonu, PLA₂ katalitik aktivitesini artırır. Bu nedenle, bir dizi hücre dışı sinyalden herhangi biri tarafından uyarılabilen bu iki hücre içi mesaj, belirli bir hücrede eikosanoid kaskadını başlatarak fosfolipaz A₂'nin maksimum aktivasyonunu sağlar (Şekil 3.2). Bir hücrenin belirli bir prostanoidi üretme yeteneği, substratın, örneğin AA'nın yanı sıra COX'in ve gerekli olan spesifik sentazın mevcudiyetine bağlıdır.

Siklooksijenaz Yolu

Siklooksijenaz (COX) enziminin, iki ayrı gen tarafından kodlanan iki izoformu vardır. Bu iki siklooksijenaz, COX-1

ve COX-2 olarak adlandırılır ve aynı reaksiyonu, yani AA'dan PGH₂ oluşumunu, katalize ederler. Ancak ekspresyon ve düzenleme kalıpları önemli ölçüde farklılık gösterir. COX-1, homeostatik fonksiyonlarda rol oynayan biyoaktif lipitleri ürettiği pek çok hücre tipinde yapısal olarak ekprese edilir. Ancak, COX-2 ekspresyonu, inflamatuvar olayların başlangıcında sitokinler dahil çeşitli uyaranlara yanıt olarak hızlı bir şekilde spesifik olarak indüklenir ve patofizyolojik durumlarda rol oynayan eikosanoidlerin oluşumunu düzenler. Bu nedenle COX-2 indüklenebilir siklooksijenaz olarak da adlandırılır.

Temel olarak COX'lar AA zinciri üzerinde iki oksijen molekülünün (O₂) birleşmesini katalize eder. Başlangıçta, siklooksijenaz enzimi, karbon 13 üzerindeki hidrojeni (13 pro S hidrojeni) ayırır ve karbon 11 üzerine bir O₂ molekülü ekler. Oksijen girişi, hidrojenin soyutlandığı düzlemin karşısındaki düzlemden gerçekleşir. Bu aşamada, araşidonik zincirin 12 ve 13 numaralı karbonları arasında bir çift bağ oluşturulur ve eklenen O₂'den bir oksijen atomu, AA'nın C8 - C9 çift bağını ortadan kaldırarak C9 ile bir bağlantı oluşturur. Elektronların yeniden konumlandırılması, AA zinciri içinde siklopentan halkasının oluşumuna yol açar. İkinci oksijen molekülü, AA zincirinin karbon 15'ine yerleştirilir. C15 üzerine eklenen oksijen bir hidroperoksit (-OOH) formunda kalır ve böylece prostaglandin G₂ (PGG₂) oluşur. Siklooksijenaz daha sonra pozisyon 15'teki hidroperoksiti bir hidroksil grubuna (-OH) indirger ve prostaglandin H₂ (PGH₂) meydana gelir. Bu indirgeme, COX enziminin ikinci enzim



Şekil 3.2— Araşidonik asit yolağı. Substrat araşidonik asitten üç yol, çeşitli eikosanoidlerin oluşumuna yol açar. Siklooksijenaz, prostaglandinleri ve tromboksanları içeren prostanoidleri oluşturur. Lipoksijenaz yolu, HPETE'ler, HETE'ler, lökotrienler, hepoksilinler ve lipoksinlerin oluşumuna yol açar. P450 yolu, EET'leri ve HETE'leri oluşturur.

edilerek bir ara ürün olan lökotrien A₄ (LTA₄) üretilmesine neden olur. Bu yol, sadece lökositler tarafından yürütülür, çünkü 5-LO'nun dağılımı büyük ölçüde bu hücre tipleri ile sınırlıdır. LTA₄, bitişik hücelere kolayca aktarılır ve genellikle diğer LT'lere işlenmesine yol açar. Bununla birlikte, yapışan trombositler tarafından salınan 12-LO aracılığıyla, lökositlerden salınan LTA₄ LXA₄ ve LXB₄'e dönüşür. Lipoksin biyosentezinin ikinci ana yolu, AA'nın 15-LO ile 15 (S)-HPETE'ye ilk dönüşümünü içerir. Bu enzim, solunum veya gastrointestinal yolları kaplayan epitel hücrelerinde ve ayrıca eozinofiller, monositler ve makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli lökositlerde bol miktarda bulunur. Salgılamadan önce, 15(S)-HPETE nötrofiller veya monositler tarafından alınır ve 5-LO/FLAP bağımlı bir mekanizma yoluyla hızla LXA₄ ve LXB₄'e dönüştürülür. Ek olarak, LXA₄ ve LXB₄ epimerleri aspirin tedavisi sonrasında da üretilebilir. Aspirin, COX-2'yi geri döndürülemez bir şekilde asetile ederek, prostanoit üretme kabiliyetini inhibe eder. Bununla birlikte, asetillenmiş COX-2, AA'ı 15(R)-HPETE'ye metabolize edebilir, bu daha sonra 5-LO tarafından "aspirin tarafından tetiklenen" LX'e dönüştürülebilir.

Diğer otakoidler gibi, LX'ler de lokal olarak etki etmek üzere hızla oluşturulur ve diğer eikosanoidlerle paylaşılan yollar aracılığıyla metabolik enzimler tarafından hızla inaktive edilirler. LX'ler öncelikle, LXA₄'ü 15-okso-LXA₄'e ve LXB₄'ü 5-okso-LXB₄'e dönüştüren dehidrojenasyon yoluyla inaktive edilir. Bunu daha sonra ketona bitişik çift bağın spesifik indirgenmesi izler. 15-hidroksiprostaglandin dehidrojenaz (15-PGDH), LXA₄ ve LXB₄'ün oksometabolitlerine oksidasyonunu katalize eder. Bu bileşik biyolojik olarak inaktiftir ve 15-okso-LXA₄ durumunda, eikosanoid oksidoreduktaz etkisiyle 13,14-dihidro-15-okso-LXA₄'e dönüşür. 15-okso grubunun 15-PGDH ile indirgenmesi, bu enzim için ek bir katalitik aktivite ortaya çıkaran 13,14-dihidro-LXA₄ verir. Lipoksin dehidrojenasyonu, doğal LXA₄ ile karşılaştırıldığında oldukça stereospesifiktir. 15-epi-LXA₄, 15-okso-metabolitine daha az etkili bir şekilde dönüştürülür. 15-epi-LX'ler üretildiğinde, biyolojik yarılanma ömürleri

LXA₄'ten yaklaşık iki kat daha fazla artar ve böylece biyolojik cevapları uyandırma yetenekleri artar. LXB₄, LXA₄ ile ortak bir inaktivasyon yolunu paylaşır. LX biyosentetik enzimleri 5-LO ve 15-LO'nun ekspresyonu ve aktivitesi, inflamasyon bölgelerinde LX biyosentetik kapasitesini arttırmak için seçilmiş sitokinler ve erken yanıt lipidleri (örn. PGE₂) dahil olmak üzere inflamatuvar araçlar tarafından düzenlenir.

Lipoksin Reseptörleri

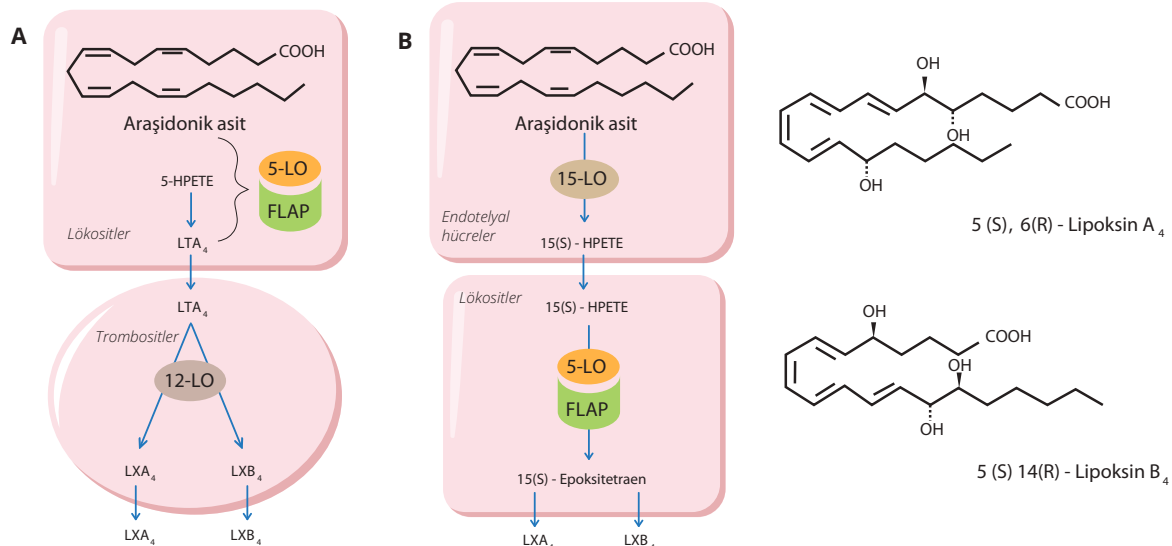
LX'lerin etkileri, üç potansiyel mekanizma ile bir veya daha fazla spesifik reseptördeki etkileşimlerle ortaya çıkar. Bunlar; 1. kendi spesifik reseptörlerine etki ederek; 2. LTD₄ reseptörlerinin bir alt sınıfı (yani, CysLT1) ile etkileşim yoluyla; veya 3. taşıma ve alımdan sonra (veya üretildiği hücre içinde) hücre içi tanıma bölgelerine etki ederek gerçekleşir.

Lipoksin A₄ (LXA₄) spesifik reseptör ALX'i aktive ederek *in vivo* olarak hücreyel yanıtları ortaya çıkarır ve lökosit trafiğini düzenler. ALX, hücre tipine özgü sinyal yolları gösterilmiş, lipoksijenaz yolu ile üretilmiş eikosanoidler için klonlanan ve GPCR olarak tanımlanan ilk reseptördür.

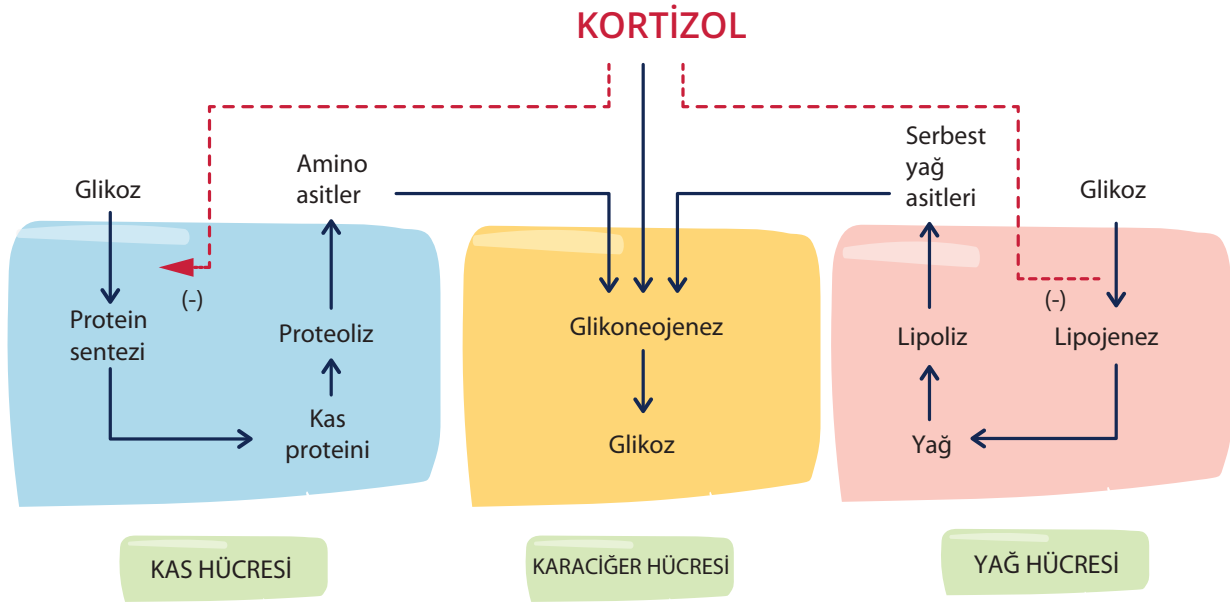
Spesifik LXA₄ bağlanma bölgeleri ilk olarak insan polimorf nüveli lökositleri (PMN)'nde tanımlanmıştır. DNA seviyesinde ALX, N-formilpeptid reseptörüne dizi homolojisine sahiptir. Bu nedenle formil peptid benzeri reseptör-1 ve formil peptid benzeri reseptör-2 olarak da bilinir. İnsanda monositler, enterositler, sinoviyal fibroblastlar, fare dalağı ve akciğeri ile sıçan lökositleri dahil olmak üzere diğer birçok memeli hücresinde ve dokusunda eksprese edilir.

Lipoksinlerin Biyolojik Etkileri

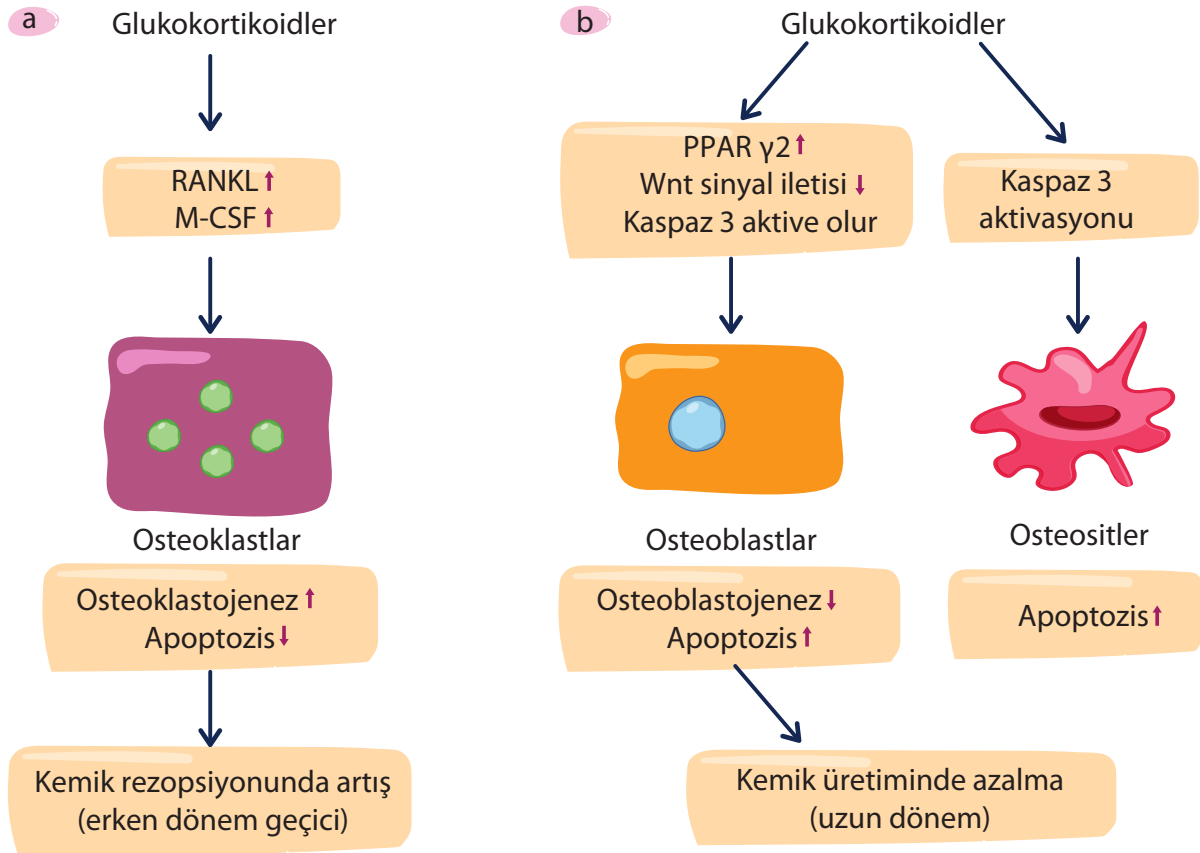
LXA₄, bir yandan nötrofil kemotaksisi, adhezyon, transmigasyon, azurofilik granül degranülasyonu ve süperoksit anyon oluşumu için güçlü bir durdurma sinyali iken, diğer yandan monosit hareketi, yapışması ve apoptotik PMN'lerin monosit kaynaklı makrofajlar tarafından fagositozu için ise



Şekil 3.8— Lipoksin biyosentezi ve yapısı. LXA₄ ve LXB₄'ün sentezi, (A) lökosit-trombosit veya (B) endotelial hücre / lökosit-lökosit işbirliğini içerir. (C). LXA₄ ve LXB₄, AA'nın trihidroksi türevleridir.



Şekil 4.10— Kortizolün kas, karaciğer ve yağ hücrelerine etkileri.



Şekil 4.11— Kortizolün kemik dokusu üzerine etkileri.

nötropeni, agranülositoz ve enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Etkileşim mekanizması bilinmemekle birlikte, böbrek fonksiyonlarının bozulması predispozan bir faktör olabilir.

Allopurinol, Febuksostat ve Ksantin Oksidaz Substratları: Allopurinol ya da febüksostat gibi ksantin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldıklarında, azatioprin, merkaptopürin ve teofilin gibi ksantin oksidaz substratlarının plazma konsantrasyonları önemli ölçüde artabilir ve toksik etkiler meydana gelebilir.

Alüminyum hidroksit, allopurinolün serum konsantrasyonunu azaltabilir. Bu nedenle beraber kullanılmasının gerektiği durumlarda allopurinol, alüminyum hidroksitten 3 saat önce uygulanmalıdır.

Kıvrım diüretikleri, allopurinolün serum konsantrasyonlarını ve dolayısıyla toksik etkilerini artırabilir.

Probenesid ve Metotreksat: Probenesid, metotreksatın renal eliminasyonunu inhibe eder. Özellikle yüksek doz metotreksat alan hastalarda metotreksatın toksik etkilerinde artış meydana gelebilir.

Probenesid ve Penisilin: Probenesid, penisilinlerin renal tübüler sekresyonunun inhibisyonu ile penisilin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Bu etkileşim genellikle penisilin antibakteriyel etkisini arttırmak için kullanılabilir, ancak özellikle IV olarak ve yüksek dozda uygulandığında toksisite riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Lesinurad ve Valproik asit: Lesinurad, valproik asitin serum konsantrasyonlarını artırabilir.

Lesinurad ve Hormonal Kontraseptif İlaçlar: Lesinurad hem östrojen hem de progestin türevlerinin serum konsantrasyonlarını azaltabilir. Lesinurad tedavisi alan hastalar için hormonal olmayan ek bir kontraseptif yöntem kullanılması önerilir.

Kolşisin ve CYP3A4 İnhibitörleri: CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlar (eritromisin, ketokonazol vb.), kolşisinin serum konsantrasyonunu artırır ve bu nedenle kolşisin dozunun azaltılması gerekmektedir. Renal ve hepatik yetmezliği olan kişilerde ise CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçlar ile kolşisin birlikte kullanılmamalıdır.

Kolşisin ve 3-hidroksi-3-metil-glutaril-Koenzim A (HMG-CoA) Redüktaz İnhibitörleri: Kolşisin ve bazı HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, CYP3A4 enziminin substratlarıdır ve aralarında meydana gelen yarışmalı inhibisyon sonucunda ilaçların atımında azalma meydana gelebilmektedir. Kolşisin, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile gelişebilecek olan miyopati (rabdomiyoliz) riskinde artışa neden olabilir.

Kolşisin ve B12 Vitamini: Kolşisin, B12 vitamininin (siyanokobalamin) absorpsiyonunu azaltarak serum konsantrasyonlarında düşüklüğe neden olabilir.

Olası Besin-İlaç Etkileşimleri

Kolşisin ve Greyfurt: Greyfurt CYP3A4 enzim inhibitörü olduğundan, kolşisinin serum konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.

Hastaya Verilecek Eğitim ve Danışmanlık-Anahtar Bilgiler

Allopurinol serum ksantin ve hipoksantin düzeylerini 4-5 katına çıkarır. Allopurinol ile tedavisine başlanan hastanın fazla su içmesi tavsiye edilir. Hastalar alkol ve kırmızı et tüketimini sınırlandırmalıdır.

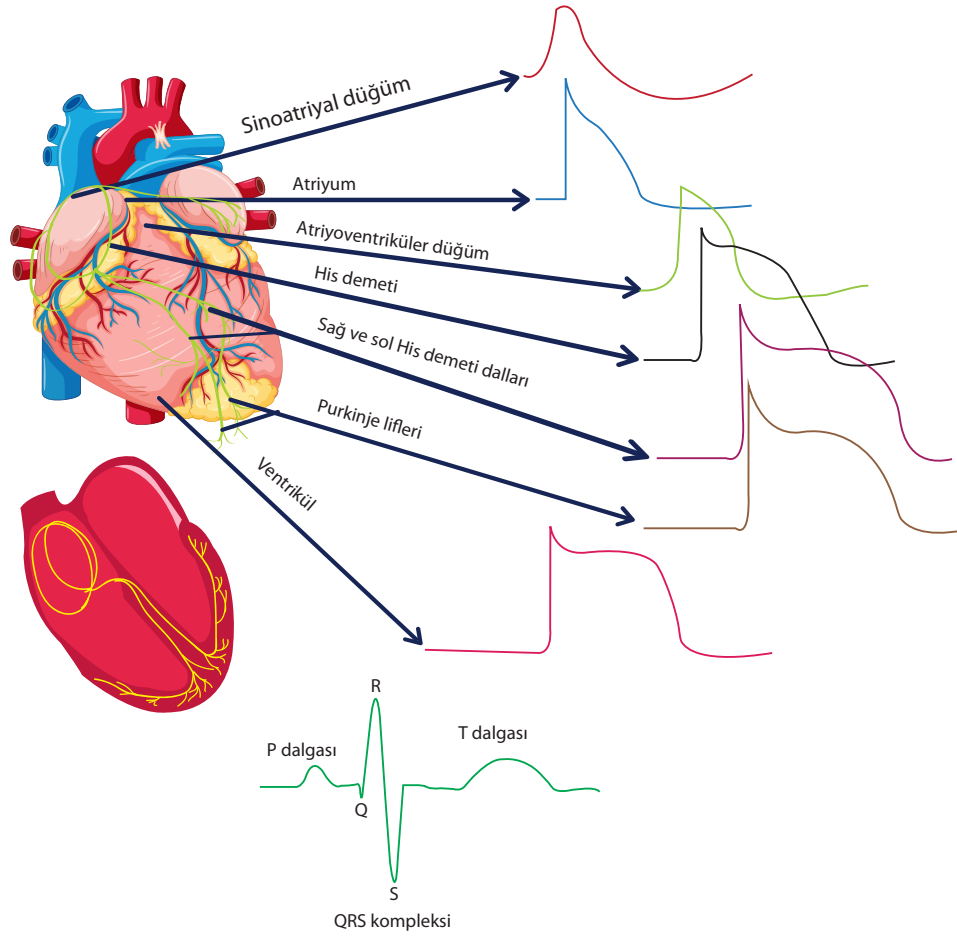


Resim 4.1— Romatoid artrit hastasında el ve ayak görünümü. (F. Elif Bahadır'ın kendi koleksiyonundan).

4.5. ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Romatoid artrit (RA), simetrik eklem tutulumları yanında sistemik bulgularla seyreden, kronik, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle el ve ayak eklemlerinde ağrı ve şişlik bulguları ile kendini gösterir (Resim 4.1). Şişlikler öncelikle el bileklerinde, metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerde görülür. Buna sabahları genellikle 30 dakikayı aşan ve uzun saatler devam edebilen eklem tutukluğu eşlik eder. Küçük eklemlerin yanında dirsekler, omuzlar, dizler, ayak bilekleri ve kalça gibi büyük eklemler de etkilenebilir. Eklem dışı tutulumları ise romatoid nodüller, plevral efüzyon, interstiyel akciğer hastalığı, göz bulguları, perikardit, nöropati, vas-külit, kemik iliği baskılanması oluşturmabilir.

RA patofizyolojisi, eklem kıkırdığını ve jukstaartiküler kemiği tahrip edebilen sinoviyal membranın kronik inflamasyonunu içerir. Sinoviyal membranda T lenfositler, sitokinler ve antijen sunucu hücreler tarafından aktive edilir. Sinovit oluşumu sürecinde neovaskülarizasyon (yeni kan damarlarının oluşumu) meydana gelir. T hücreleri, B hücreleri ve monositlerin sinoviyuma infiltrasyonu sonrasında oluşan sinoviyum hiperplazisi "pannus" adını almaktadır. B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşması ile otoantikör salıverilmesi gerçekleşir. Oluşan otoantikolar, otoantijenlerle bir kompleks oluşturur ve bu komplekslerin Fc bölgeleri ile diğer B hücrelerinin, immün kompleksleri genişleten ve kompleman aktivasyonunu arttırabilen anti-IgG antikörleri (romatoid faktör) oluşturmaları sağlar. İmmün kompleksler, Fc reseptörleri ve kompleman reseptörleri aracılığıyla makrofajlara ve diğer hücrelere bağlanabilir. Böylece makrofajlar tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), interlökin-1β (IL-1β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve diğer inflamasyon aracılarının salgılanması için aktive edilebilir.



Şekil 5.2— Kalp iletisi sistemi, kalbin farklı bölümlerindeki aksiyon potansiyelleri.

uzanan iki dal ile aşağı iletir. Bu dallar sağ ve sol demet dalları olarak adlandırılır. Sağ ve sol demet dalları, ventriküllerin çoğunu kat eden ve besleyen birçok demete sahiptir. Sağ ve sol demet dallarının devamında ise, kalan ventriküler boşluk boyunca uzanan ve elektriksel geçişi sağlayan birçok küçük daldan oluşan Purkinje lif sistemi bulunur (Şekil 5.2).

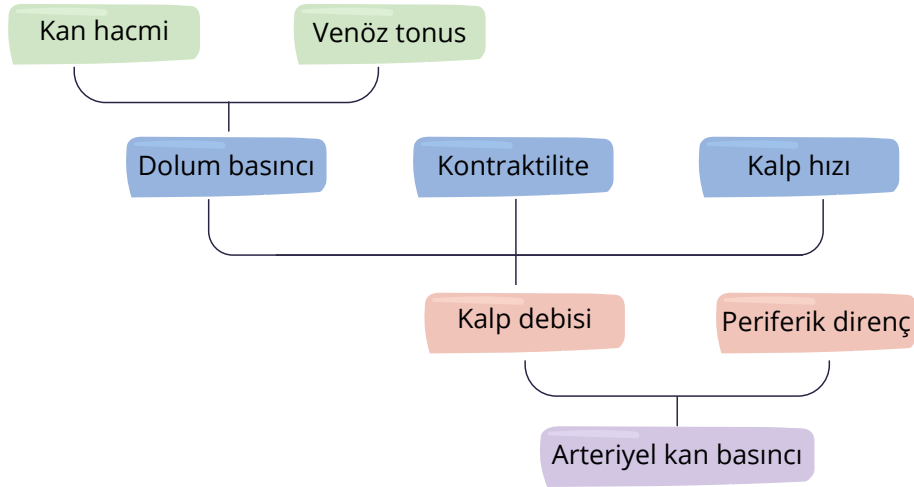
Diyastol, kalp döngüsünün ventriküllerin gevşemesi ve kanla doldurulmasından oluşan aşaması, sistol ise kalp döngüsünün ventriküllerin kasılması ve kanın dışarı atılmasından oluşan aşamasıdır. Ön yük, kalbin diyastol sonunda en çok kanla dolu olduğu hacim olarak tanımlanır; bu değer diyastol sonu hacme (EDV) eşittir. Sistol-sonu hacim (ESV), sistol sonrası ventriküllerde kalan kan hacmidir. Son yük, sistol sırasında kanın aorta fırlatılması için sol ventrikülün üstesinden gelmesi gereken basınçtır. Kalp atım hızı (KH), kalbin dakikadaki atım sayısıdır; normal değerler dakikada 60 ila 100 atım olarak kabul edilir. Atım hacmi (stroke volüm, SV), sistolün sonunda sol ventrikülden fırlatılan kan hacmidir. Kalp debisi (kardiyak output; CO), kalp hızının (KH) atım hacmi (SV) ile çarpımı olarak tanımlanır. SV ise $SV = EDV - ESV$ formülü ile hesaplanabilir.

Kalp Döngüsü

Kalbin sağ tarafı, inferiyor vena kava (IVC) ve superiyor vena kava (SVC) yoluyla vücuttan görece düşük oksijenli kan almaktan ve oksijenlenmek için pulmoner arter yoluyla akci-

ğerlere göndermekten sorumludur. Kalbin sol tarafı, akciğerlerden pulmoner damarlar yoluyla oksijenlenmiş kanı alır ve aort yoluyla vücuttaki dokulara pompalar. Pulmoner damar sistemi aorttaki basınca göre daha düşük bir kan basıncına sahip olduğundan, kalbin sağ tarafı, kalbin sol tarafına göre önemli ölçüde daha düşük basınca sahiptir. Kalbin sol tarafı, daha büyük bir basıncın (sistemik dolaşım basıncı) üstesinden gelmesi gerektiği için, kalbin sağ tarafındakinden daha yüksek bir basınca sahiptir. Basınç fizyolojisi kavramı daha sonra tartışılacaktır; ancak temel ilke, kanın bir bölgeden diğerine geçmesi için bir sonraki bölgedeki basıncın üstesinden gelmesi gerektiğidir. Herhangi bir patoloji durumunda, ilişkili sistemler etkilendikçe, kalp dokulara yeterince oksijen sağlamak için bu yeni duruma uyum sağlayacaktır.

Sağ kalpte diyastol ile harekete başlayan kan, SVC ve IVC'den sağ atriyumda serbestçe akar. Sağ atriyumda kan biriktiği için, triküspit kapakta (TV) basınç oluşumunu artırır. Kalp içindeki kan akışında temel ilke, bir bölgedeki basıncın kanın ilerleyeceği diğer bölgedeki basıncın üstesinden gelmesi gerektiğidir. Öncelikle, sağ atriyumda basınç arttıkça ve sağ ventriküldeki basıncı aştıkça triküspit kapak açılacak ve kan sağ ventrikülü doldurmaya başlayacaktır. Kanın sağ ventrikülü doldurmasından sonra, ventrikül basıncı kapalı durumda bulunan pulmoner kapağın diğer tarafındaki damar basıncının üstesinden gelebilmelidir. Sağ atriyum diyastolde pasif dolum ve atriyal kasılma ile sağ ventrikül basıncının üstesinden gelebilmesine rağmen, sistol



Şekil 5.6— Kan basıncını etkileyen faktörler.

Tablo 5.1 • Yetişkinlerde kan basıncının sınıflandırılması

Sınıflandırma	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120-139	ve/veya	80-89
Hipertansiyon	≥ 140	ve/veya	≥ 90
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	ve/veya	≥100

da kan basıncı aşırı yükselmiştir. Hipertansif acil durumda ek olarak akut veya ilerleyen hedef organ hasarı mevcuttur.

Sistolik kan basıncı 50 yaş üzeri erişkinlerde kalp damar hastalıkları için bir öngördürücüdür. Diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin altında olup sistolik kan basıncı değerleri ≥140 mmHg olan hastalarda **izole sistolik hipertansiyon** vardır. İzole sistolik hipertansiyonun, yaşlanma ile artan ve arter yapısında yaşa bağlı olarak gözlenen patofizyolojik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu değişiklikler arter duvarının uyumunu azaltır ve bu hastalarda morbidite ve mortalite riskini yükseltir.

Hipertansiyon hastalarının %90'ından fazlasında kan basıncını yükselten patoloji kesin olarak belirlenemez; bu tip hipertansiyona **esansiyel veya primer hipertansiyon** denir. Esansiyel hipertansiyon tedavi edilemez, fakat kan basıncı kontrol altına alınabilir. Hümorale faktörlerde, nöronal düzenlemede, periferik otonöregülatör düzenlemede, damar endotelinde ve elektrolit düzeylerinde meydana gelen anormallikler primer hipertansiyonda rol oynayabilir. Hipertansiyon hastalarının az bir kısmında kan basıncını yükselten spesifik bir neden vardır; bu da **sekonder hipertansiyon** olarak adlandırılır. Altta yatan neden belirlenerek sekonder hipertansiyon tedavi edilebilir. Kronik böbrek hastalığı, Cushing sendromu, feokromositoma, primer aldosteronizm, renovasküler hastalık, tiroid hastalığı ile adrenal steroidler, amfetaminler, östrojenler, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) gibi bazı ilaçların kullanımı sekonder hipertansiyonun nedenleri arasındadır.

Esansiyel Hipertansiyonda Rol Oynayan Faktörler

Çevresel Faktörler

Fazla sodyum ve yetersiz potasyum tüketimi, kötü beslenme, fiziksel aktivitenin yeterli olmaması ve stres esansiyel hipertansiyona neden olur.

Genetik Yatkınlık

Esansiyel hipertansiyona neden olan mutasyonlar ve tek nükleotid polimorfizmleri tespit edilmiştir. Liddle sendromu'nda epitelyal sodyum kanalındaki mutasyon tutulumunu artırır.

Hümorale Mekanizmalar

Anjiyotensin-II direkt vazokonstriktör etkiye sahiptir. Ayrıca adrenal medulladan katekolamin salıverimini uyarak ve santral sinir sisteminde sempatik merkezleri aktive ederek sonuçta kan basıncını yükseltir. Anjiyotensin-II'nin adrenal korteksten aldosteron salıverimini uyarması da plazma hacmini artırarak kan basıncı artışına neden olur. Kalp ve beyin lokal renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'ne sahiptir. Kalpte anjiyotensin-II bir başka enzim, anjiyotensin konvertaz (şimaz) ile de oluşur ve bu aktivasyon kalpte kontraktile artışına ve hipertrofiye neden olur. Beyinde bulunan

Aritmi Patogenezi

Aritminin oluşumunda üç temel mekanizma mevcuttur.

1. Artmış otomatiste: Otomatiste miyositlerin başka bir elektriksel uyarıya ihtiyaç duymadan kendiliğinden bir AP başlatabilmesidir. Anormal otomatiste maksimum diyastolik potansiyeli azalmış (membran potansiyelleri -50mV' dan daha pozitif olduğunda) hücrelerde oluşmaktadır.
2. Tetiklenmiş aktivite: Bir önceki AP'nin sonucu olarak meydana gelen membran voltajındaki depolarize osilasyonların başlamış olduğu yeni elektriksel impulstur. Tetiklenmiş aktivite ard-depolarizasyonlar (*after-depolarization*) ile oluşur. Ard-depolarizasyonlar kendinden önceki bir veya birkaç AP ile indüklenen ve membran voltajında depolarizasyona yol açan dalgalanmalardır. Dolayısıyla tetiklenmiş aktivitenin oluşumu otomatistinin aksine kendinden önceki vurulara bağlıdır. Ard-depolarizasyonlar Faz-3'ü (erken ard-depolarizasyon) veya Faz-4'ü (geç ard-depolarizasyon) aksatan geçici depolarizasyonlardır.
3. Re-entry: İlk miyosit depolarizasyonundan sonra yayılan AP dalgası yayılmaya devam ettiğinde gerçekleşir. Aritmilerin patogenezinde en çok *re-entry* yer almaktadır.

ANTIARİTMİK TEDAVİ

Ritim bozukluklarının güncel tedavisinde kullanılan antiaritmik ilaçlar hücre membranında bulunan iyon kanallarını (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) bloke ederek veya beta adrenerejik reseptörleri inhibe ederek etki gösterirler. Antiaritmik ilaçlar AP (depolarizasyon veya repolarizasyon safhalarına) üzerine etkileri göz önüne alınarak Vaughan-Williams sınıflandırması ile 4 sınıfa ayrılmıştır (Tablo 5.11).

I. Na^+ kanal blokajı: Aksiyon potansiyelinin Faz 0'ını basırlar.

a. **Sınıf IA:** AP süresini uzatır.

b. **Sınıf IB:** AP süresini kısaltır

c. **Sınıf IC:** AP süresine minimum etkisi mevcuttur.

II. Sempatolitik etki: Bu sınıftaki ilaçlar kalpte β adrenerejik etkiyi bloke ederler.

III. K^+ kanal blokajı: AP süresini uzatırlar.

IV. Ca^{2+} kanal blokajı: Bu etki AP'nin yukarı çıkan fazının Ca^{2+} a bağlı olduğu dokularda iletimi yavaşlatır (Örn. SA ve AV düğümler; SAD, AVD).

1. SINIF I ANTIARİTMİK İLAÇLAR: SODYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Antiaritmik ilaçların ilk kullanılan grubudur ve hala günümüzde kullanılmaktadırlar. Antiaritmik etkileri yanında lokal anestezik etkileri de mevcuttur.

Tablo 5.11 • Antiaritmik ilaçların sınıflandırılması

Vaughn-Williams		İlaç	EKG üzerine etki	Kanallar			Reseptörler			Klinik etkiler		
				Ca ²⁺	Na ⁺	K ⁺	α	β	AChR	PAR	LVF	KH
I	IA	Kinidin	PR↑,QRS↑, QT↑		O	O	D		O	Y		
		Prokainamid			O	O			O			
		Disopramid			O	O		O	D	↓↓		
	IB	Lidokain	PR↔, QRS↔, QT↓		D				D			
		Meksiletin			D			D				
	IC	Propafenon	PR↑,QRS↑, QT↑		Y			O	O	↓↓	↓	
		Flekainid	PR↑,QRS↑, QT↔		Y				Y	↓↓		
II		β blokörler	PR↑,QRS↔, QT↔					Y		D	↓	↓↓
III		Amiodaron	PR↑,QRS↑, QT↑↑↑	D	D	Y	O	O	O	D	↔	↓
		Dronedaron	QRS↑↑	D	D	Y	O	O	O	D	↓	↓
		Sotalol	PR↑,QRS↑↑, QT↑			Y		Y		Y	↓	↓
		İbutilid	QT↑↑			Y			Y			
		Dofetilid	QT↑↑			Y			Y			
IV		Verapamil	PR↑, QRS↔, QT↔	O						D	↓↓	↓
		Diltiazem	PR↑, QRS↔, QT↔	O						D	↓	↓
		Adenozin								D		↓

AChR: asetilkolin reseptörü, **PAR:** proaritmik etki, **LVF:** sol ventrikül fonksiyonu, **KH:** kalp hızı. **Y:** yüksek, **O:** orta, **D:** düşük. ↑: artırır, ↓: azaltır, ↔: etkisiz.

Şilomikronlar

Şilomikronlar, besinler ile alınan trigliseritlerin (ekzojen trigliseritler) ince bağırsaktan diğer dokulara taşınması ile ilişkili olan lipoproteinlerdir. İnce bağırsak epitel hücrelerinin düz endoplazmik retikulumunda sentezlenip, torasik kanal aracılığı ile vena kava superiora ulaşana kadar lenfatik sistemde dolaşırlar. Ana yapısal proteini, apolipoprotein B-48 (Apo B-48)'dir. Apo B-48 proteini sadece şilomikronlarda bulunur. Bunun dışında yapısında ApoA-I, ApoA-II ve ApoA-IV proteinleri de yer alır. Sağlıklı bireylerde, yağlı bir yemek tüketildikten sonra 3-6 saat boyunca plazmada bulunurlar. Adipoz doku, iskelet ve kalp kası ve emziren kadınlarda meme dokusu dahil olmak üzere lipoprotein lipaz sentezleyen dokuların kapillerlerinin lümen tarafındaki yüzeyinde metabolize edilirler (Şekil 5.14).

Şilomikronlar, lenf ve kandaki dolaşımları sırasında taşıdıkları lipitleri yüksek yoğunluklu lipoproteinlerle (HDL) değiştirirler. HDL, apolipoprotein C-II (Apo C2) ve apolipoprotein E (Apo E)'yi şilomikronlara aktarır. (Apo C2), lipoprotein lipaz (LPL) ve şilomikron etkileşiminde kofaktördür ve bu etkileşim sayesinde trigliseritler parçalanarak yağ asitleri ortaya çıkar.

Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler

Serbest yağ asitlerinin düzeyi arttığında karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) sentezlenirler ve endojen trigliserit bakımından oldukça zengindirler (Şekil

5.15). VLDL'nin protein bileşenleri karaciğerde sentezlenen Apo B-100, Apo E ve Apo C-I, -II ve -III'tür.

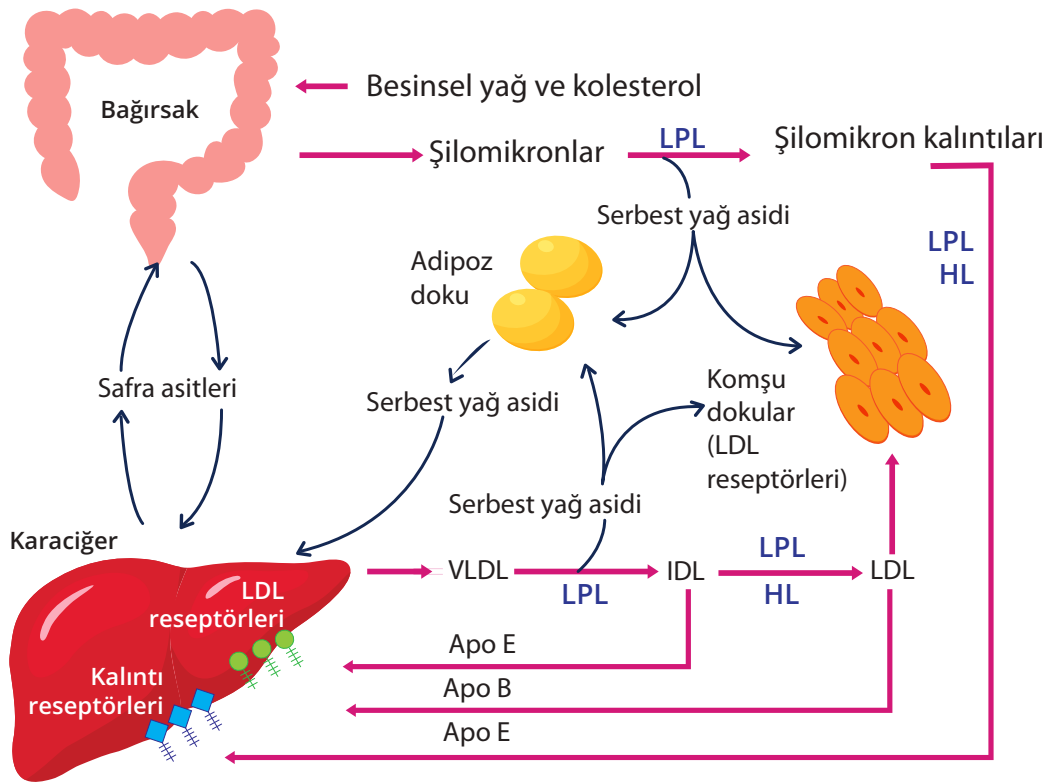
Trigliseritler diğer lipit bileşenleri ile birlikte endoplazmik retikulumda sentezlenir ve mikrozomal trigliserit transfer protein (MTP) tarafından; Apo B-100 bulunan alanlara taşınır ve prekürsör VLDL sentezlenir. Prekürsör VLDL'ler karaciğerden plazmaya salgılandıktan sonra HDL'den apoproteinler dahil edilir. Az miktarda apo E ve Apo C apoproteinler öncü yapılara karaciğerde plazmaya salgılanmadan önce dahil edilir.

Plazmadaki VLDL kapiler yatakta lipoprotein lipaz ile metabolize edilerek trigliserit hidrolizi meydana gelir. Bundan sonra VLDL kalıntıları olan orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) kapiler endotelden salınıp dolaşıma girer. Apo B-100 içeren küçük VLDL ve IDL'lerin %40-60'ı; Apo B-100 ve Apo E ile düzenlenen LDL reseptör ve lipoprotein lipaz etkileşimi aracılığıyla karaciğer tarafından plazmadan uzaklaştırılır. Lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzimleri aracılığı ile IDL'den trigliseritler uzaklaştırılarak LDL oluşur (Şekil 5.14).

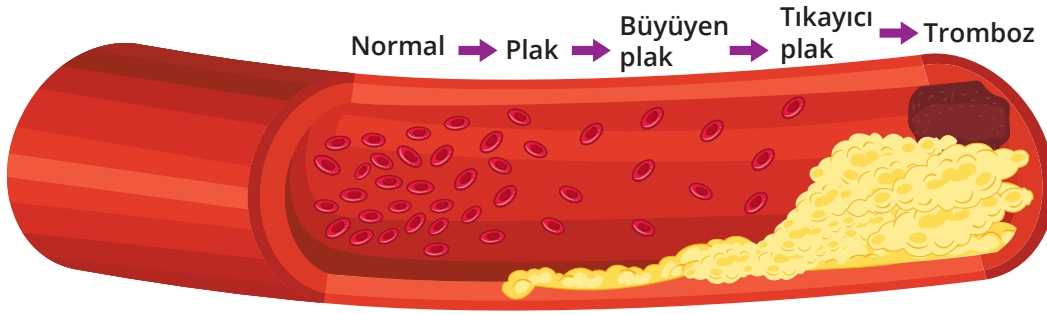
MTP mutasyonları trigliseritlerin karaciğerde Apo B-100 veya bağırsakta Apo B-48'e transferini engeller; VLDL ve şilomikron oluşumu engellenir ve genetik bir bozukluk olan abetalipoproteinemi meydana gelir.

Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler

Dolaşımdaki LDL partiküllerinin neredeyse tamamı VLDL'den türetilir. Trigliserit içerikleri çok az, kolesterol ve



Şekil 5.14— Bağırsakta sentezlenen şilomikronların ve karaciğerde sentezlenen VLDL'lerin vücuttaki metabolizma yolları **LPL:** Lipoprotein lipaz, **HL:** Hepatik lipaz, **IDL:** Orta yoğunluklu lipoprotein, **VLDL:** Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein.



Şekil 5.18— Ateroskleroz oluşumu.

ile ise kalp-damar hastalığı riski ters ilişkilidir. Tablo 5.18’de plazma lipid düzeylerinin sınıflandırması yapılmıştır.

Genetik bozukluklar **primer dislipidemi**’de rol oynar; diabetes mellitus, alkol ve sigara tüketimi, hipotiroidizm, şiddetli nefrotik sendrom, östrojenler, glikojen depo hastalığı, hipopitüitarizm, akromegali, immüno globulin-lipoprotein kompleks hastalığı, lipodistrofi, proteaz inhibitörleri ise **sekonder dislipidemi** nedenleridir. Hipolipidemik ilaçlar esas olarak primer hiperlipidemilerin tedavisi için kullanılırlar. İkincil hiperlipidemilerin tedavisinde öncelik nedene yönelik olup primer etkenin düzeltilmesi hedeflenir.

Primer Dislipidemi

Fredrickson sınıflandırmasına göre primer dislipidemi tipleri

Tip 1: Plazma şilomikron düzeyleri yüksektir. Lipoprotein lipaz veya kofaktörü Apo C-II’nin resesif eksikliği şiddetli dislipidemiye neden olur.

Tip 2a (Ailesel Hiperkolesterolemi): LDL reseptör eksikliği nedeniyle trigliseritten zengin lipoproteinler plazmadan uzaklaştırılmaz. Plazma LDL düzeyleri yüksektir. Homozigot ve heterozigot olarak 2 ayrı şekilde görülebilir. Heterozigotların çoğunda, kolesterol seviyeleri 260-500 mg/dL aralığındadır. Trigliseritler genellikle normal düzeylerdedir. Homozigot ailesel hiperkolesterolemide kolesterol genellikle 1000 mg/dL’nin üzerindedir.

Tip 2b (Ailesel Kombine Dislipidemi): Farklı apolipoprotein ve lipoprotein lipaz genlerinde kusur vardır. Plazma LDL ve VLDL düzeyleri yüksektir.

Tip 3 (Ailesel Disbetalipoproteinemi): Apo E geninde kusur vardır. Plazma IDL düzeyleri yüksektir.

Tip 4 (Ailesel Hipertrigliseridemi): Plazma VLDL düzeyleri yüksektir. VLDL üretimi artmış, yıkımı azalmıştır.

Tip 5 (Hiperprebetalipoproteinemi ve şilomikronemi): VLDL ve şilomikron düzeyleri yüksektir. VLDL üretimi artmıştır, lipoprotein lipaz aktivitesi azalmıştır.

Tedavisi

Dislipidemi tedavisinde amaç miyokard enfarktüsü ve inme gibi aterosklerotik kardiyovasküler olayların gelişmesini azaltmaktır. İleri yaş (erkeklerde >45 yaş, kadınlarda >55 yaş), ailede koroner kalp hastalığı öyküsü, sigara kullanımı, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol düzeyleri (erkeklerde ve kadınlarda <40 mg/dL), obezite, tip 2 diabetes mellitus aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için risk faktörleridir.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için; LDL kolesterol düzeyleri düşük, HDL kolesterol düzeyleri yüksek tutulmalıdır. Belirli bir koroner veya periferik vasküler hastalığı olmayan dislipidemi vakalarında ilaç tedavisi öncesinde diyet kısıtlamaları uygulanır. Ailesel hiperkolesterolemi veya ailesel kombine hiperlipidemi bulunan hastalarda ilaç tedavisi gerekir. Günlük toplam kalorinin yağdan alınan oranı %20-25’in, doymuş yağlardan alınan oranı

Tablo 5.18 • Plazma lipid düzeylerinin sınıflandırılması

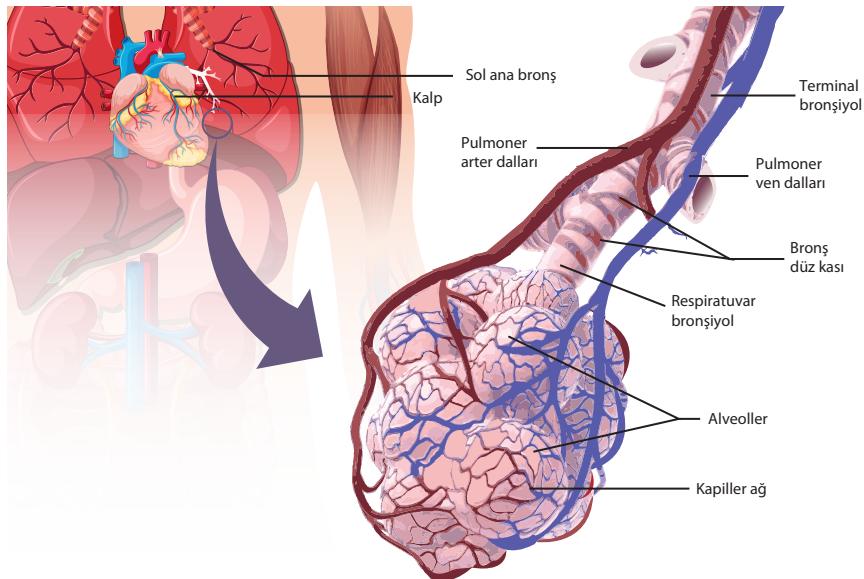
HDL olmayan Kolesterol (mg/dL)		HDL Kolesterol (mg/dL)		LDL Kolesterol (mg/dL)		Trigliseritler (mg/dL)	
<130	Hedef değer	<40	Düşük (kadınlarda < 50 mg/dl düşük)	<70	Yüksek riskte ideal	<150	Normal
130–159	Hedef değer üzerinde	>60	Yüksek (hedef, negatif risk nedeniyle)	<100	Hedef değer	150–199	Sınırdaki yüksek
160–189	Sınırdaki yüksek			100–129	Hedef değer üzerinde	200–499	Yüksek
190–219	Yüksek			130–159	Sınırdaki yüksek	≥500	Çok yüksek
≥220	Çok yüksek			160–189	Yüksek		
				≥190	Çok yüksek		

epitel içinde ekzokrin hücrelere rastlanır. Başlıca fonksiyonları *sürfaktan* sekresyonu, detoksifikasyon, antimikrobiyal peptit ve sitokinlerin salınması olan bu hücreler lokal immün sistemin bir parçasıdır. Terminal ve respiratuvar bronşiyoller düzeyinde goblet hücrelerinin yerini Clara hücreleri alır. Sekretuar özellikteki silyasız bu hücreler sürfaktan salgırlar. Sürfaktan lipoprotein yapıda yüzey gerilimini azaltan bir maddedir. Küçük havayolları ve alveollerin kollabe olmasını engeller. Clara hücreleri hasar görmüş ya da kaybolmuş bronşiyal epitel hücrelerinin rejenerasyonundan da sorumludur. Bunların dışında alveoller ve interalveoler septum içerisinde alveoler makrofajlar bulunur. Bu hücreler hasarlanmış kapiller damarlardan sızan eritrositleri ve havayolu ile gelen partikülleri fagosite eder. Alveollerin içinde yer alan bronkoalveoler sıvı bakteristatiktir. İçeriğinde Clara hücreleri, tip 2 pnömositler, alveoler makrofajlardan salınan immün koruyucu maddeler ve lizozim bulunur.

Respiratuvar kısmın esas görevi gaz alışverişinin sağlanması olduğundan kapiller damarlar ile yakın temas halindeki alveol epiteli burada oldukça incidir (Şekil 6.2). Gaz değişiminin devamı için bu ince epitelin oluşturduğu alveol duvar yapısının korunması şarttır. Alveol epiteli incelendiğinde 2 farklı tipte alveol hücresine rastlanır. *Tip 1 pnömositler* kapiller endotel ile beraber ince bir tabaka halinde kan-bariyerini oluştururlar. *Tip 2 pnömositler* ise sekretuar hücrelerdir ve sürfaktan salınmasından sorumludurlar. Soluk havasındaki oksijenin dolaşıma geçebilmesi için *solunum membranını* oluşturan şu yapılardan sırasıyla geçmesi gerekir: sürfaktan içeren sıvı tabakası, alveol epiteli, alveolün bazal membranı, interstisyel alan, kapiller bazal membran, kapiller endotel (Şekil 6.3). Bu yapılardan herhangi birinde meydana gelen değişiklikler solunum membran yapısını bozacağından çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynarlar.

		Sayı	Silya	Düz	Kıkırdak
İletici bölüm	Trakea	1	Var	Var	Var
	Bronşlar	2	Var	Var	Parçalı
	Bronşiyol	4	Var	Var	Yok
	Bronşiyol	8	Var	Var	Yok
Respiratuvar bölüm	Respiratuvar bronşiyoller	-	Az	Az	Yok
	Alveoler kanallar	-	Yok	Az	Yok
	Alveol kesecikleri	6x10 ⁸	Yok	Yok	Yok
	Alveol kesecikleri	6x10 ⁸	Yok	Yok	Yok

Şekil 6.1— Havayollarının yapısı; farklı seviyelerdeki yapısal elemanlar.



Şekil 6.2— Pulmoner kapiller ağ ve alveol ilişkisi.

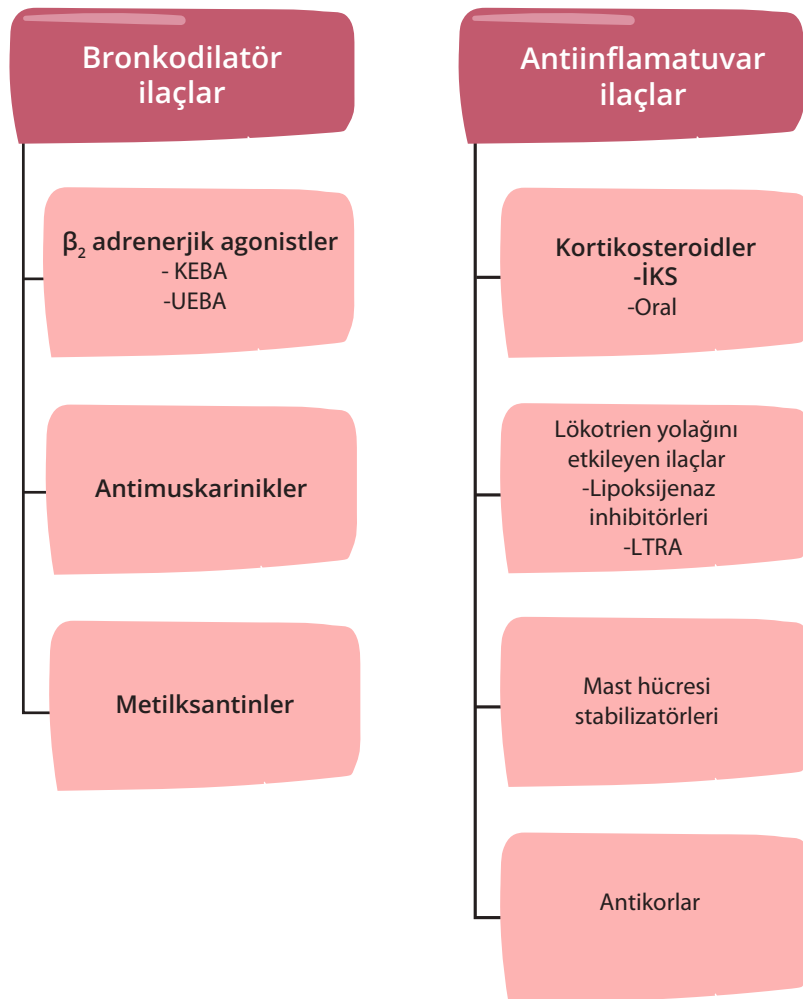
1. Kontrol edici ilaçlar: Havayolu inflamasyonunu azaltmak, belirtileri kontrol etmek ve hastalık sürecindeki riskleri (alevlenmeler, akciğer fonksiyonlarında azalma vb.) azaltmak için kullanılırlar. İnhal kortikosteroidler (İKS), uzun etkili bronkodilatörler (β_2 -adrenerjik agonistler ve antimuskarinikler), İKS ve uzun etkili β_2 -adrenerjik agonist (UEBA) kombinasyonları, metilksantinler (teofilin), lökotrien yolağını etkileyen ilaçlar ve bazı hastalarda kullanılabilen biyolojik ilaçlar (anti-IgE antikorları, omalizumab; anti-IL5 antikorları) bu grupta yer alırlar.
2. Rahatlatıcı (kurtarıcı) ilaçlar: Alevlenmeler ve kötüleşen astım dahil ani belirtilerin giderilmesi için kullanılırlar. Ayrıca egzersizle indüklenen bronkokonstriksiyonun kısa süreli önlenmesinde önerilirler. Kısa etkili bronkodilatörler, sistemik kortikosteroidler ve ipratropiyum bu grupta yer alan ilaçlardır.
3. Şiddetli astımı olanlar için ek tedaviler ise yüksek dozda kontrol edici ilaçlarla (İKS+UEBA) optimize edilmiş tedaviye ve risk faktörlerinin (çevresel faktörler, alerjenlerden kaçınma vb.) kontrolüne rağmen inatçı belirtileri ve alevlenmeleri olan hastalarda kullanılırlar.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar ayrıca uygulama yoluna göre inhalasyon yoluyla ve sistemik olarak kullanımları olmak üzere, farmakolojik etkilerine göre bronkodilatör ve antiinflamatuvar ilaçlar olarak (Şekil 6.9) ve astımın şiddetine göre [aralıklı, hafif, orta ve şiddetli inatçı (persistan) ve ciddi astmatik alevlenmeler (*acil müdahaleler*)] sınıflandırılırlar (Tablo-6.2).

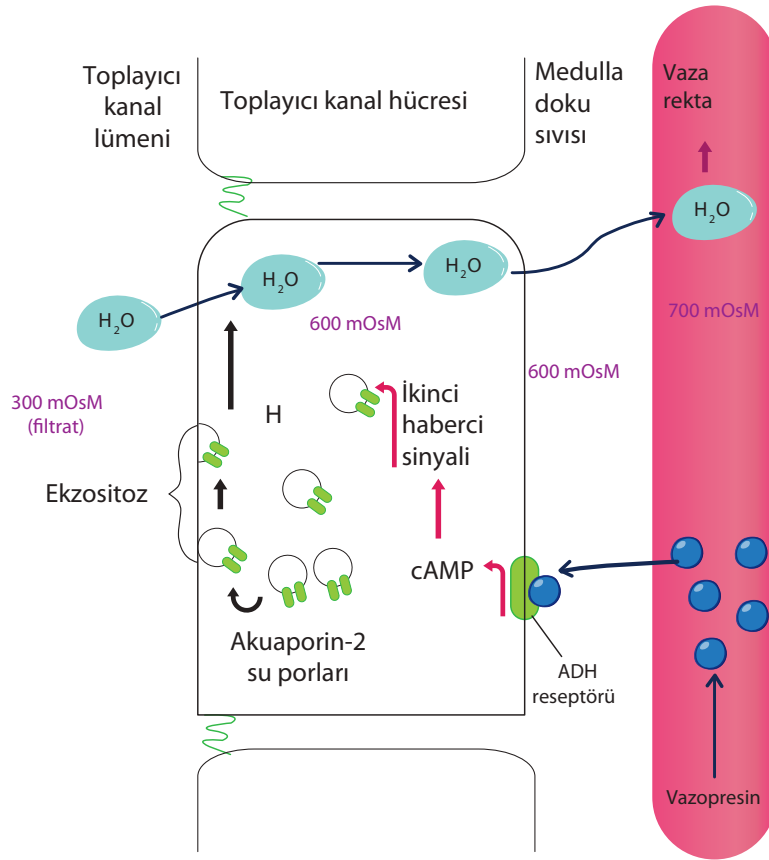
Astım tedavisinin standardizasyonunu sağlamak amacıyla dünya çapında çeşitli kılavuzlar ve raporlar geliştirilmiştir. Çoğu kılavuz, tedavi hedeflerine ulaşmak için günlük astım kontrolünü sağlamak ve alevlenmeleri (gelecekteki risk) önlemek amacıyla gereken en düşük düzeyde ilaç kullanılarak "basamaklı tedavi" yaklaşımını öngörür (Tablo 6.2). Astımda basamaklı tedavi yaklaşımından ilaç grupları anlatıldıktan sonra bahsedilecektir.

Astımda Basamaklı Tedavi Yaklaşımı

Hali hazırda bir veya daha fazla kontrol ilacı kullanan hastalar için, tedavi basamaklı şekilde düzenlenir. Astım kontrol edilene kadar ilaç artırılır ve ardından olumsuz etkileri en



Şekil 6.9— Astım tedavisinde kullanılan ilaç grupları. Aralıklı astımın başlangıç tedavisi, persistan astım ve şiddetli astmatik alevlenmelerde (acil müdahalelerde) en sık kullanılan ilaç grupları koyu renkle yazılmıştır. **KEBA:** inhalasyonla kullanılan kısa etkili β_2 adrenerjik agonistler, **UEBA:** inhalasyonla kullanılan uzun etkili β_2 adrenerjik agonistler, **İKS:** inhalasyonla kullanılan kortikosteroidler, **LTRA:** lökotrien reseptör antagonistleri.



Şekil 8.2— Toplayıcı kanallarda antidiüretik hormon (ADH) varlığında suyun geri emilimi.

geçiş ek olarak, doğrudan hücre üzerinden potasyum emilimini sağlayan $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ aktif pompası yer alır. Bu kısımda da glomerüler filtrattaki potasyumun yaklaşık %10-20'si geri emilir. Bundan sonraki nefron segmentleri olan distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı kanallarda ise tübül lümenine potasyum sekrete edilir. Buna ilaveten, distal kıvrımlı tübülün ilk kısımlarında yoğun miktarda bulunan tiyazid duyarlı NaCl kotransport kanalları yüksek plazma potasyumu varlığında inhibe olabilmekte ve sodyum ve potasyum içerikli tübül sıvısının distaldeki aldosteron duyarlı segmentlere doğru ulaşmasına olanak sağlayabilmektedir. Distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı kanallarda aldosteron duyarlı hücrelerde bir yandan epitelyal sodyum kanalı (ENaC) üzerinden sodyum geri emilimi olurken, diğer yandan potasyum ise tübül lümenine sekrete edilebilmektedir. Toplayıcı kanallarda bulunan esas hücreler potasyum atılımında, ara hücreler (interkale- tip A hücreler) ise potasyum emiliminde rol alırlar. Atılım ya da emilim, diyetle alınan potasyum, plazma potasyum konsantrasyonu ve distal tübüle olan akım ve başta aldosteron olmak üzere hormonlar belirler.

Yüksek plazma potasyum seviyeleri, $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompasının aktivitesini uyarıcı etki gösterir. Bu pompa aynı zamanda aldosterona da duyarlıdır. Bazolateral taraftaki $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompasının aktivitesinin artışı interstisyel bölgeden esas hücrelerin içine potasyum alımını artırır, hücre içi potasyum konsantrasyonlarının artışı sonucu bu hücrelerin lümenal tarafındaki potasyum kanallarını aktive ederek potasyum lümenine difüze olmasına yol açar (Şekil 8.1).

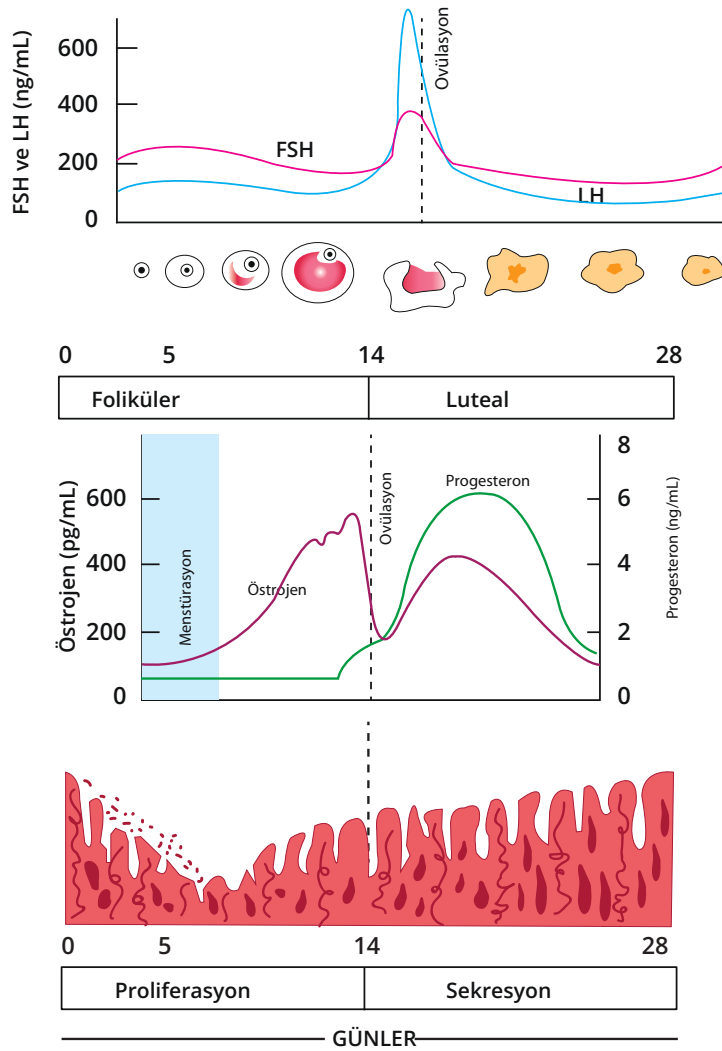
Esas hücrelerin olduğu toplayıcı kanal lümenine fazla sodyum ulaşması ile bu hücreler üzerinde bulunan sodyum

kanalları aktive olur ve sodyum hücre içine alınır, bazolateral yüzdeki $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompası ile sodyum interstisyel bölgeye atılırken hücre içine alınan potasyumun hücre içi K^+ konsantrasyonunu artırarak lümenal yüzdeki potasyum kanallarını aktive eder, böylece tübül sıvıya potasyum sekresyonu artmaktadır. Sıvı alımı arttığında ise distal nefrona gelen artmış filtrat akımı da potasyum sekrete eden aldosteron duyarlı kanalların aktivitesini artırabilmektedir. Aldosteron esas hücrelerdeki bir başka potasyum kanalı olan ROMK'yı (Renal Outer Medullary Potassium Channel) uyararak potasyum sekresyonunu artırabilir.

Ara (interkale) hücrelerin lümen bakan tarafında yer alan $\text{H}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompası da aldosteron tarafından aktive edilir. Hidrojen lümenine sekrete edilirken potasyum da hücre içine alınır. Bu mekanizma normal şartlarda çok az etkili iken, ekstraselüler potasyum kaybının olduğu durumlarda daha aktif hale gelir (Şekil 8.2).

Glikoz homeostazı

İnsan böbreği, glukoneogenez yoluyla glikoz üreterek, dolaşımdan glikoz olarak ve glikozu glomerüler filtrattan yeniden emerek glikoz konsantrasyonunun düzenlenmesine katkıda bulunur. Karaciğer ve böbrekler, emilim sonrasında (yemekten 4 ila 12 saat sonra) glukoneogenez yoluyla yaklaşık olarak eşit miktarda glikoz salgılamaktadır. Diğer dokular, glukoneogenez için gerekli enzimden (glikoz-6-fosfataz) yoksundur ve glukoneogeneze katılamazlar. Yemekten sonra endojen glikoz salımı önemli ölçüde azalmasına rağmen, renal glukoneogenez, genel glukoneogenez tarafından oluş-



Şekil 9.5— Kadın cinsel siklusunun evreleri. Ovaryum ve uterus siklusları.

nır; bu mukus siklusun 14. gününde gerçekleşecek ovülasyona doğru daha akışkan ve şeffaf hale gelir. Ovülasyona doğru azalmaya başlayan östrojen, ovülasyon sonrasında artmaya başlar ancak sekresyon evresi olarak adlandırılan ikinci 14 günlük evrede salgılanan östrojen miktarı daha azdır (Şekil 9.5). Proliferasyon evresi ovülasyonla sona erer ve ovaryum siklusunun luteal evresine karşılık gelen sekresyon evresi başlar. Sekresyon evresinde ortama progesteron hormonu hakimdir. Bu dönemin başında östrojen düzeylerinde artış olmakla beraber artan progesteronun etkisine bağlı olarak endometriyumun kalınlaşması durur ve içinde salgı bezleri gelişmeye başlar. Salgının amacı, olası bir gebelikte embriyonun endometriyum içine gömüleceği zamana kadar canlılığını devam ettirecek besleyici mikroortamı sağlamaktır. Bir gebelik gerçekleşmezse östrojen ve progesteron desteğini kaybeden endometriyum tabakası yıkılmaya başlar ve dökülen doku ve kan rahim ağzından geçerek vajina yolu ile vücut dışına atılır (Şekil 9.5).

Kadın Cinsel Aktivitesi

Kadın cinsel aktivitesi; libido, uyarılma, orgazm ve tatmin aşamalarından oluşur ve bu aşamalarının birbirleriyle örtüş-

tükleri ya da birbirlerini negatif ya da pozitif geribildirimle etkileyebildikleri kabul edilir. Kadın cinsel aktivitesinin başlamasında ve devamında erkekte olduğu gibi psikojenik, mekanik, koku, ses veya bunların birleşimi sonucu cinsel uyarılma gereklidir. Cinsiyet hormonlarının da kadın cinsel aktivitesinde önemli rolleri vardır. Östrojen vajinal mukozanın bütünlüğünü korur, vajinal hassasiyeti, sekresyonların oluşumunu sağlar. Östrojenlerin ayrıca damar koruyucu ve damar genişletici etkileri vardır, bu da vajina, klitoris ve üretradaki arteriyel kan akımında artışa neden olarak kadın cinsel yanıtının sürdürülmesinde önemlidir. Düşük testosteron seviyeleri de ayrıca cinsel uyarılma, genital duyu, libido ve orgazmdaki düşüşle ilişkilendirilmiştir.

Kadın Üreme Sistemi ile İlgili Bazı Bozukluklar

Premenstürel Sendrom Bozuklukları

Bazı kadınlarda menstrüasyondan 5-7 gün önce luteal fazda ortaya çıkan ve menstrüasyon sırasında düzelen ya da devam edebilen *premenstürel sendrom bozuklukları* olarak adlandırılan bir grup fiziksel ve psikolojik değişiklikler oluşur. Memelerde hassasiyet, baş, eklem veya kas, el ve ayaklarda ve

Alt Üriner Sistem Semptomlarının Tanımlanması

AÜSS, dolum, işeme ve işeme sonrası semptomlar olarak 3'e ayrılır. AÜSS yaşam kalitesi ölçeklerinde ciddi bir düşüşe sebep olmaktadır. Tedavide amaç yaşam kalitesini arttırmak ve ikincil komplikasyonları önlemektir. Risk faktörlerinin ve önleyici hedeflerin belirlenmesi tedavi planlamasında önemlidir.

Çoğu yaşlı erkek en az 1 tane AÜSS yaşamaktadır; bu semptomlar hafif ve rahatsız etmeyici tarzda olabilir. AÜSS genellikle dinamik bir süreçte ilerleme gösterir, uzun zaman mevcut olabilir veya tekrarlayabilir. Geleneksel bilgiler AÜSS'yi genellikle benign prostat hiperplazisine bağlı mesane çıkım tıkanıklığına bağlamıştır. Ancak, çok sayıda çalışmada, artan detrusor aktivitesi, aşırı aktif mesane, detrusor aktivitesinin azalması veya birçok diğer fonksiyonel ve yapısal değişikliğin de AÜSS'ye sebep olduğunu gösterilmiştir (Şekil 9.6).

AÜSS ile ilişkili olan durumlar:

- Akut üriner retansiyon (AÜR): Hastanın hiç idrar yapamaması, ağrı, palpabl mesane ile karakterize akut mesane patolojisini tanımlar.
- Kronik üriner retansiyon: Hastanın idrar yapabilmesine rağmen mesanenin büyük ve fizik muayenede ele gelebilir durumda olması, ağrısız bir mesane patolojisini tanımlar.
- Mesane çıkım obstrüksiyonu: Artmış detrusor basıncı ve azalmış idrar akımı ile karakterize tıkanık işeme bulgularına verilen genel isimdir.

- Benign prostat tıkanıklığı: Tıkanıklık sebebinin benign prostat hastalığı olduğu bilinen mesane çıkım obstrüksiyonu durumudur. Benign prostat hiperplazisi ise hastalığı tanımlayan histolojik bulgudur.
- Detrusor aşırı aktivitesi: Dolum fazında spontan veya dış faktörler tarafından tetiklenerek oluşan istemsiz detrusor kasılmaları ile karakterize ürodinamik bulgudur.
- Aşırı aktif mesane: İdrar yolu enfeksiyonu olmaksızın ani sıkışma semptomlarıyla (sıkışma tipi idrar kaçırma eşlik edebilir) karakterize, artmış idrar sıklığı ve noktüriyle seyreden mesane hastalığıdır.

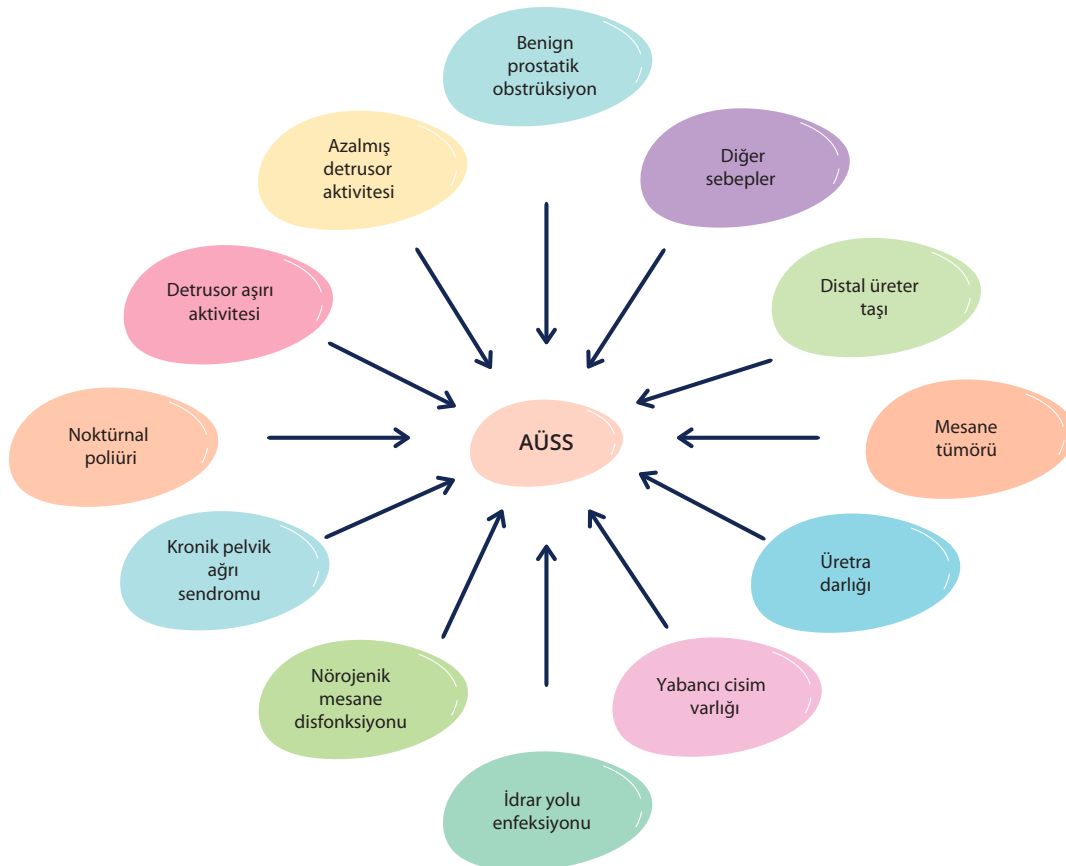
Benign Prostat Obstrüksiyonu

Erkeklerde AÜSS Sebep Olan Durumlar

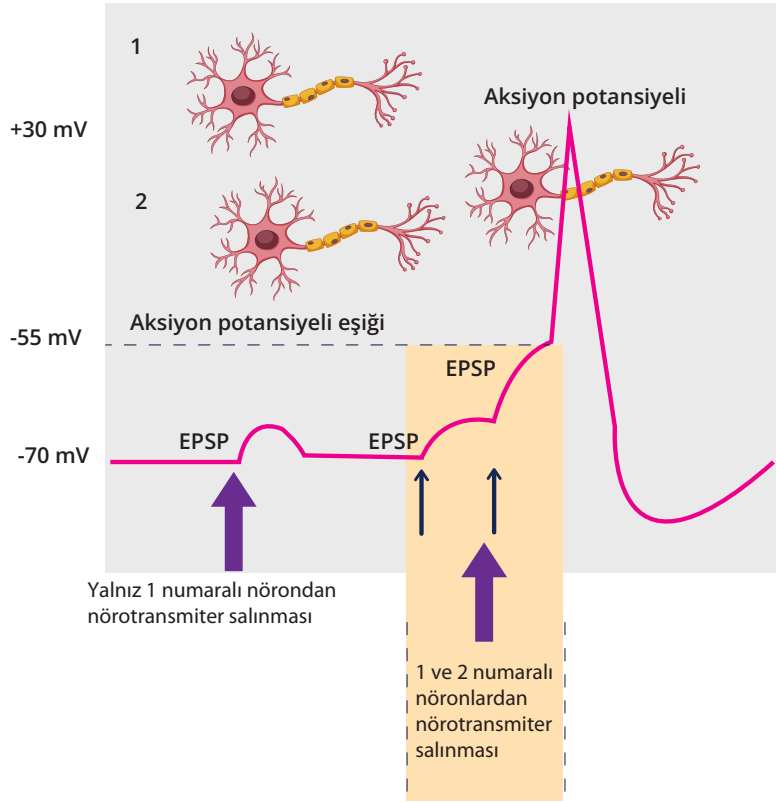
Tanısal Değerlendirme

Değerlendirmenin amacı ayırıcı tanıda önemli olan patolojileri saptamak, hastalık seyrini anlayarak tedavi planlamasını yapmaktır.

- Tıbbi anamnez
- Semptom skoru sorgulama formları
- İdrar Sıklık-Hacim çizelgeleri – İşeme günlükleri
- Fizik muayene ve rektal muayene
- İdrar tahlili
- Prostata spesifik antijen (PSA)
- Böbrek fonksiyon testleri
- İşeme sonrası kalan idrar hacmi



Şekil 9.6— Alt Üriner Sistem Semptomları Etiyolojisi.



Şekil 10.3— Sinaptik iletim sonrası nöronun dendrit veya soma membranında oluşan potansiyel değişimi.

olacağından membranda bir depolarizasyon, yani postsinaptik membranda bir EPSP ile sonuçlanır. Na^+ geçirgenliğinde bir değişim olmadan K^+ veya Cl^- kanallarının açılması ise membranda bir hiperlarizasyon, yani İPSP ile sonuçlanır. K^+ hücre dışına çıkar, Cl^- ise hücre içine doğru girer ve her iki durum da membranı hiperpolarize eder.

Postsinaptik potansiyel sinaptik aralığa yakın membranda kısa süreli bir değişime neden olur ve sonrasında membran yeniden dinlenim potansiyeline döner. Bir postsinaptik potansiyel etkisi geçmeden başka bir postsinaptik potansiyel etkisi üzerine eklenebilir. Buna zamansal toplanma da diyebiliriz. Postsinaptik membrana baktığımızda, eğer üst üste gelerek toplanan potansiyeller depolarize edici yani EPSP ise, akson tepeciğinde membran potansiyelini aksiyon eşiğine kadar yükseltebilir. Tersine, inhibitör postsinaptik potansiyeller üst üste etki ederse, aksiyon tepeciği aksiyon potansiyeli eşiğinden daha da uzaklaşır. Bu postsinaptik potansiyeller aynı sinapstan da oluşabileceği gibi nöronun, farklı nöronlarla farklı bölgelerinde yaptığı sinapslardan da kaynaklanabilir. Postsinaptik nöronun fonksiyonunu, akson tepeciğindeki membran potansiyelinin, tüm sinaptik etkilerin toplamı sonucunda hangi yönde değiştiği belirler (Şekil 10.4). Sinapsın nöron üzerindeki lokasyonu da akson tepeciğine etkisi açısından önemlidir. Dereceli potansiyeller ilerledikçe etkilerini kaybettiklerinden akson tepeciğine en yakın sinapsın etkisi de güçlü olacaktır.

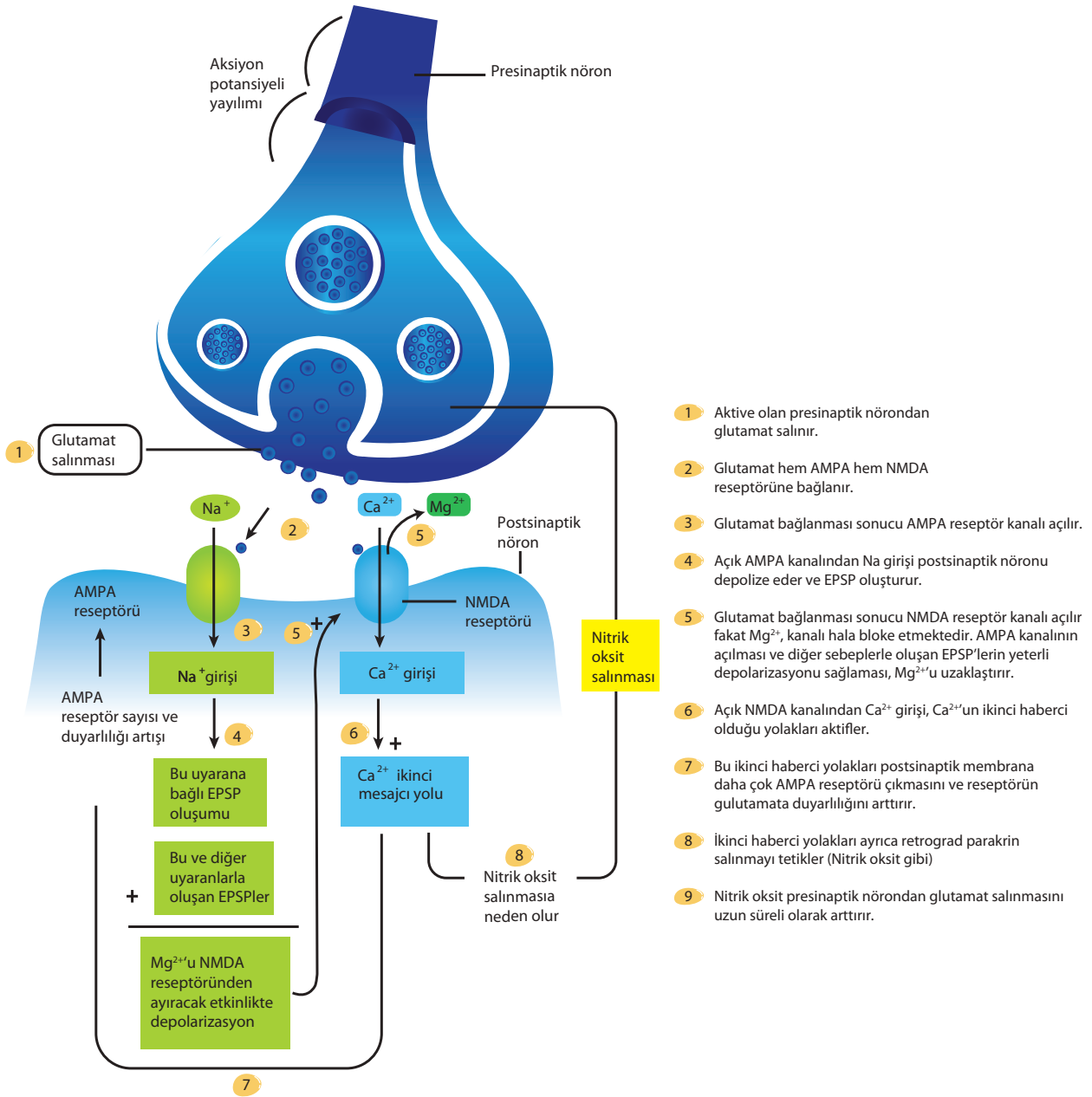
Nörotransmitterler

Nörotransmitterler biyokimyasal olarak üç sınıfta toplanır: aminoasitler, monoaminler ve polipeptitler. Önemli aminoasit

nörotransmitterler; glutamat, aspartat, glisin ve gamma-aminobütirik asit (GABA)'dır. Monoaminler öncü bir aminoasitten üretilmişlerdir. Asetilkolin, kolinden üretilir. Katekolaminler (epinefrin, norepinefrin ve dopamin) tirozin aminoasitinden üretilir. Serotonin ve histamin (5-Hidroksitriptamin) triptofandan üretilir. Polipeptit nörotransmitterler aminoasit zincirinden oluşur. En önemlileri, opioidler ve P maddesidir. Bir gaz olan nitrik oksit ve bir pürin olan adenosinin de SSS'de nörotransmitter olarak görev aldığı gösterilmiştir (Tablo 10.1). SSS'de görev alan bazı nörotransmitterler, önemli çekirdekleri (o nörotransmitteri üretilip salgılayan nöronların gövdelerinin birarada bulunduğu yerler) ve rol aldıkları önemli SSS fonksiyonlarına kısaca değineceğiz.

Asetilkolin

Asetilkolin salgılayan nöronlara *kolinerjik nöron*, tutundukları reseptöre de *kolinerjik reseptör* denir. Hücre içinde asetat ve kolinden *kolin asetiltransferaz* enzimi ile üretilir. *Muskarinik* (bir mantardan üretilen muskarin maddesinin bağlandığı) ve *nikotinik* (nikotin bağlanabildiği) olmak üzere iki çeşit reseptörü vardır. Nikotinik reseptör bir katyon kanalıdır. Asetilkolinin bağlanması ile açılarak hücre içine Na^+ girişine neden olur (K^+ çıkışı çok daha düşük düzeyde olduğundan net etki Na^+ etkisidir). Muskarinik reseptör G protein aracılı ikincil haberci sistemini kullanan bir reseptör ailesidir (M_1 - M_5). M_1 - M_3 ve M_5 hücre içi birçok fonksiyonu aktive ederken, M_2 ve M_4 dolaylı olarak membranda K^+ kanallarının açılmasını ve hücre membranının hiperpolarize olmasına neden olur. Asetilkolin salındıktan sonra sinaptik aralıktaki



Şekil 10.7— Uzun süreli potansiyasyonun mekanizması.

sistem (RAS) denir. RAS'a dahil beyin sapından kalkan kolinerjik nöronlar talamusa giderler. Talamustan serebral kortekse duysal bilgi geçişini kolaylaştırırlar. RAS'da yer alan, hipotalamus ve ön-beyin tabanından kalkan bir başka grup nöron serebral kortekse yayılırlar. Bu nöronlar monoamin nörotransmitterleri salgırlar. Bu yolların aktivasyonu ile RAS uyanıklığı sağlar. RAS, hipotalamusun ventrolateral preoptik çekirdeği (VLPO) tarafından inhibe edilir. Bu nöronlar GABA salgırlar. Derin uyku esnasında VLPO ve diğer GABAerjik nöronların aktiviteleri artar. Uyku-uyanıklık döngüsünün VLPO ile monoamin nörotransmitter salgılayan RAS nöronlarının karşılıklı ve ritmik olarak birbirlerini inhibe ederek sağlandığı düşünülmektedir (Şekil 10.8).

Uykuya geçebilmemiz için serebral kortekse ulaşan duysal uyarıların tıpkı bir radyonun sesinin kısılması gibi baskılanması gerekir. Uyku esnasında oluşan şiddetli bir

duysal uyarı ise kolaylıkla kişiyi uyandırabilir. Günlük bir ritmi olan uyku uyanıklık döngüsünü, ponstan kalkıp, orta beyinde yer alan retiküler formasyondan geçerek, talamusa ve serebral kortekse ulaşan RAS kontrol eder. RAS'ın en önemli bileşeni talamusa ulaşan *kolinerjik nöronlardır*. Bu nöronların aktivasyonu duysal bilgilerin talamustan geçişini kolaylaştırarak uyanıklığı artırır. Kolinerjik nöronların aktivitesi hem uyanıklık hem de uykunun REM (hızlı göz hareketleri) fazı ile ilişkilidir. Uyanıklığı sağlayan diğer merkezler *loкус seruleus*'ta bulunan *noradrenerjik nöronlar*; *rafe çekirdeğindeki serotonerjik nöronlar* ve hipotalamusun *histamin* salgılayan *tuberomamiller çekirdeğidir* (TMÇ). Ayrıca ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların aktivitesi de uyanıklığa katkıda bulunurlar. Tüm bu kolinerjik ve monoaminerjik nöral ağlar birlikte uyanıklığı sağlarlar. Rafe çekirdeği ve lokus seruleus aktivitesi, TMÇ tarafından kontrol

talığın ciddiyeti ve komorbid hastalık olma durumu hastaların tedavisi verdiği yanıtı etkileyebilmektedir.

Farmakokinetik Özellikler

SSRI'lar gastrointestinal kanalda iyi emilir ve 1-8 saat içinde doruk plazma düzeylerine ulaşır. Yiyecekler genellikle emilimi etkilemez. Absorpsiyonu takiben, SSRI'lar proteinlere bağlanır ve lipofilik oldukları için beyin dahil olmak üzere tüm vücuda yaygın olarak dağılır.

Metabolizma ve eliminasyon büyük ölçüde karaciğerde meydana gelir. Fluoksamin dışındaki SSRI'ların metabolizmasında farmakolojik olarak aktif metabolitler üretilir. Bununla birlikte, yalnızca fluoksetinin metaboliti (norfluoksetin), serotonin geri-alımını güçlü bir şekilde inhibe eden aktiviteye sahiptir ve plazma konsantrasyonu fluoksetinden daha yüksektir (Tablo 10.6).

SSRI'ların eliminasyon yarılanma ömrü fluoksetin ve fluoksamin dışında yaklaşık bir gündür (yaklaşık 20-35 saat arasında değişir). Fluoksetinin yarı ömrü 1-3 gün ve metaboliti norfluoksetin için 7-16 gün arasında değişmektedir. Fluoksaminin yarılanma ömrü yaklaşık 15 saattir.

Metabolizmaları karaciğerde, sitokrom P450 (CYP) enzimleri ve UDP-glukuronosil transferaz enzimleri aracılığıyla metabolize edilir. Metabolizmada rol alan başlıca izoenzimler CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9'dur. CYP'leri kodlayan genlerin çoğu oldukça polimorfiktir ve 2000'den fazla mutasyonu olduğu bilinmektedir; ancak yalnızca belirli tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) CYP aktivitesi üzerine etkisi vardır. Bu genlerdeki varyasyonlar, kodladıkları enzimlerin metabolik aktivitesinde değişikliklere (artan veya azalan aktivite) ve sonuç olarak bu ilaçları alan hastaların kanlarındaki ilaç konsantrasyonlarında bireyler arası değişkenliklere neden olabilir (Tablo 10.6).

Endikasyonları

SSRI'lar unipolar depresyonun yanı sıra diğer psikiyatrik rahatsızlıkların, örneğin panik bozukluk, obsesif-kompulsif

bozukluk (OKB), jeneralize anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, post-travmatik stres bozukluğu (PTSB), vücut dismorfik bozukluk, bulimia nervosa, aşırı yeme bozukluğu, premenstrüel disforik bozukluk ve somatoform bozuklukların tedavilerinde de kullanılmaktadır.

Ülkemizdeki SSRI'ların terapötik endikasyonları aşağıda belirtilmiştir.

Fluoksetin, OKB, bulimia nervosa ve pre-menstrüel disforik bozukluk tedavisinde endikedir.

Paroksetin ve sertralin majör depresif bozukluk yanında, PTSB, OKB, panik bozukluk ve sosyal fobi, jeneralize anksiyete bozukluğu gibi anksiyete bozukluklarının tedavisinde de endikedir. Sertralin ayrıca premenstrüel disforik bozukluk tedavisinde endikedir.

Sitalopram depresyon, agorafobi veya agorafobisiz panik bozukluğu, OKB tedavilerinde endikedir.

Essitalopram, majör depresif durumlar, agorafobi veya agorafobisiz panik bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu ve OKB tedavilerinde endikedir.

Fluoksamin majör depresif bozukluğun ve OKB tedavisinde endikedir.

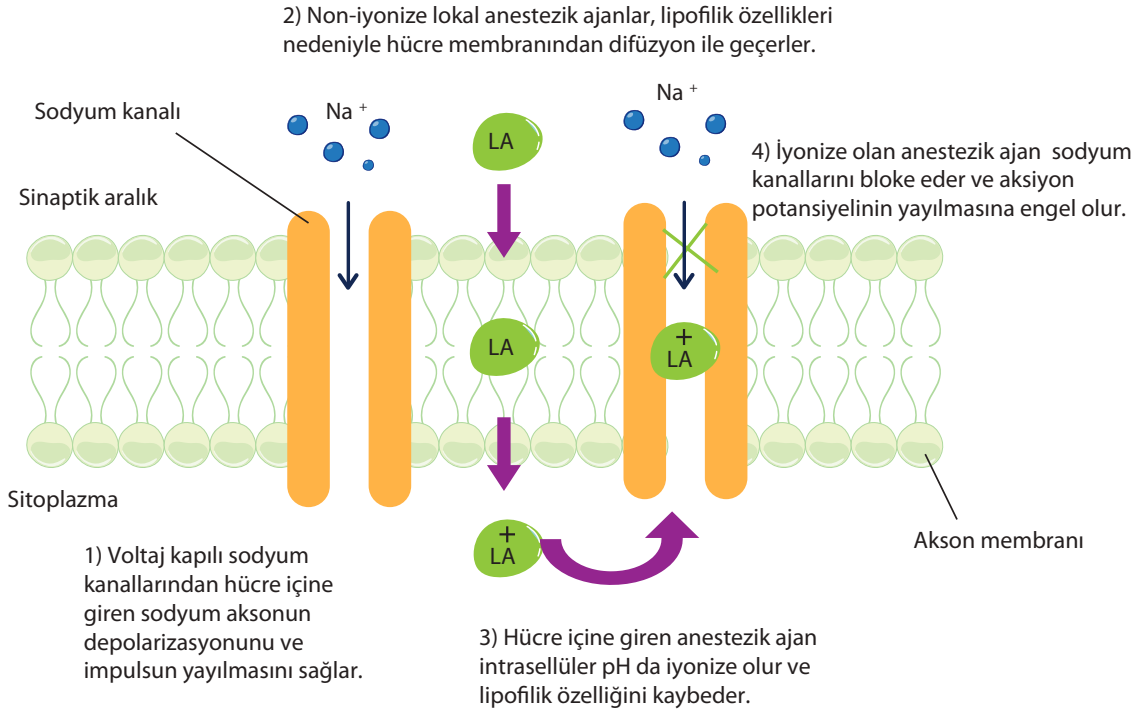
SSRI'ların istenmeyen etkilerinden kaçınmak için, en düşük minimum etkili dozla başlanması ve gerektiğinde dozun yavaşça artırılması gereklidir. Eliminasyon yarılanma ömürleri yaklaşık 24 saat civarında olduğundan çoğu SSRI günde bir defa alınmalıdır. Fluoksamin yarılanma ömrü kısa olduğu için, günde 100 mg üzerinde verilmesi gerektiğinde ikiye bölünmüş dozlar şeklinde uygulanmalıdır. Anti-depresan etki için ilaçların başlangıç dozları şu şekildedir: sitalopram 20 mg, essitalopram 10 mg, fluoksetin 20 mg, fluoksamin 50-100 mg, paroksetin 20 mg, sertralin 50 mg.

Komorbid anksiyete bozukluğu olan depresyon hastaları için, önerilen dozun yarısıyla başlanması ilaca daha iyi tolere edilmesini sağlar. Doz ayarlamaları hasta yanıtına, tolerabiliteye ve klinik aciliyete göre yapılır.

Etkili dozu bulmak için, ilaç başlandıktan sonra, hastanın yanıtı sonraki dört hafta boyunca izlenmelidir. Yetersiz yanıt olması durumunda, önerilen minimum etkili dozda dört haftalık tedaviden sonra hasta iyi tolere edebilmişse, doz

Tablo 10.6 • Selektif serotonin geri-alım inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri

İlaç	Biyoyararlanım (%)	Dağılım hacmi (L/kg)	Protein bağlanma (%)	İlacın yarılanma ömrü (Aktif metabolit t _{1/2})	Başlıca metabolik enzim
Fluoksetin	60-80	20-45	95	1-4 gün (7-8 gün)	CYP2D6, CYP2C9 (ek olarak CYP2C19)
Fluoksamin	53	25	77	12-15 saat (14-16 saat)	CYP2D6, (ek olarak CYP1A2)
Sitalopram	80	12	80	35 saat	CYP2C19, CYP3A4 (ek olarak CYP2D6)
Essitalopram	80	12	56	27-32 saat	CYP3A4, CYP2C19
Paroksetin	50-90	17	95	21 saat	CYP2D6
Sertralin	80-95	20	98	25-26 saat (2-4 gün)	CYP2B6 (ek olarak CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6)



Şekil 10.10— Lokal anesteziklerin (LA) etki mekanizması.

olduğu için moleküller hücre içinde iyonize şekle döner ve membranın sodyum kanallarının hücre içindeki yüzeyine bağlanarak aksiyon potansiyellerinin yayılmasını önler ve sinir iletimini durdurur. Ağrıyı ileten daha küçük sinir lifleri, büyük sinir liflerine göre daha kolay bloke edilir. Uygulanan alanda enfeksiyon gibi asiditeyi artıran durumlar ilacın iyonizasyonunu artıracığından membran geçişini ve anesteziyi de engeller.

Lokal anestezikler, cerrahi işlemler için deri, deri altı dokusu ve periferik sinirlerde anestezi oluşturmak amaçlı kullanılırlar. Lokal anestetiklerin etki süresi 30 dakika ile 12 saat arasında veya daha fazla olabilir. Bu süre uygulama yerinin kanlanması, kullanılan lokal anestezi türü ve farmasötik şekline (lipozomal preparatlar uzun süreli salınım ile uzun süreli etki) bağlıdır.

Lokal anesteziklerin sinire uygulanmasından sonra sırasıyla; (i) ağrı, (ii) sıcaklık, (iii) dokunma, (iv) basınç (propriyosepsiyon) ve (v) motor fonksiyonlar kaybolur. Zaman içinde uygulama yerinden sistemik dolaşıma absorbe olur ve etki yerindeki konsantrasyonu dolayısıyla etkisi azalır. Duyuların geri dönmesi ise yukarıdaki sıralamanın tersi şeklinde olur, yani en son ağrı geri gelir.

Lokal anestezikler kimyasal yapılarına göre ester yapılar ve amid yapılar olarak ikiye ayrılır.

Ester Yapılı Lokal Anestezikler

Kokain

Lokal anestezi etkisinin yanı sıra sempatomimetik etkisi bulunmaktadır. FDA onaylı olmamakla birlikte sadece oral, laringeal ve nazal boşlukların mukoza zarlarının topikal anestezisi için kullanılır. Nazal işlemlerde, kulak burun boğaz kliniklerinde teşhis ve terapötik yaklaşımlarda ve özel-

likle vazokonstriktör etkisi nedeni ile epistaksisin geçici olarak önlenmesi amacı ile kullanılmıştır. Toksisitesi ve süstimal edilme potansiyeli nedeniyle kullanımı topikal uygulamalarla sınırlıdır.

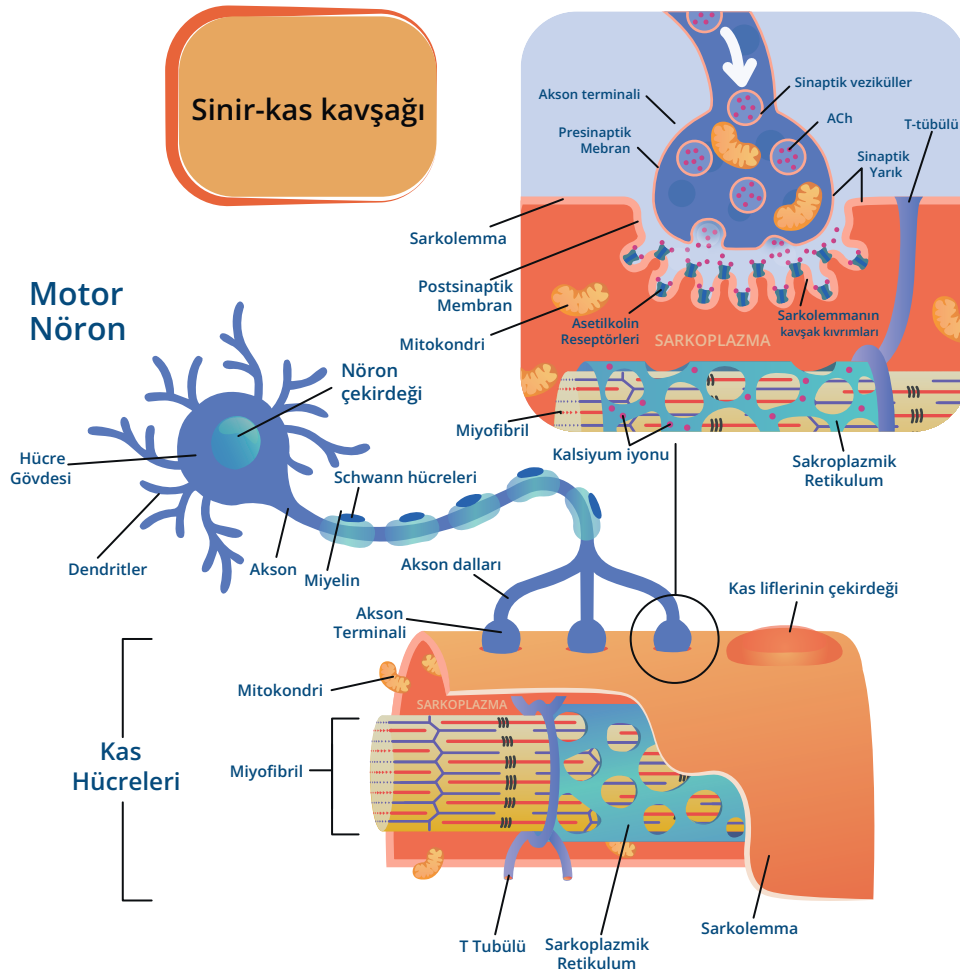
Kokain ve metabolitleri, uygulamadan saatler sonra arteriyel vazokonstriksiyona neden olabilir. Epikardiyal koroner arterlerde gelişen konstriksiyon miyokarda oksijen sunumunun azalmasına yol açar. Alfa-adrenerjik aktivasyon ve adenosin difosfat aracılı artış ile trombosit aktivasyonuna, agregasyonuna ve trombüs oluşumuna neden olur. Bu etki, mukozal kanamanın hemostazını artırarak olumlu ise de, sistemik dolaşıma geçen kokain için advers etkidir. Kokain plazminojen aktivatör inhibitörü düzeylerini artırarak da trombozu uyarır. Kokainin karmaşık toksisitesi içinde muskarinik asetilkolin, NMDA, sigma ve kappa-opioid reseptörleri üzerindeki etkileri de yer alır.

Prokain

Sentez edilen ilk lokal anestezi olduğu için modern lokal anestezi çağını başlattığı söylenebilir. Zayıf etki gücü, etkisinin geç başlaması ve yan etki potansiyeli nedeniyle yerini amid grubu lokal anestetiklere bırakmıştır. Yine de günümüzde sifiliz, pnömokokal pnömoni, kızıl, farenjit, romatizmal ateş ve glomerülonefrit tedavisi için IM penisilin ile birlikte uygulamada, diş çekimi ve kanal tedavisi gibi dental işlemlerde ve amid lokal anestetiklere aşırı duyarlılığı olan hastalarda lokal analjezi amacı ile kullanılır.

Tetrakain

Topikal uygulamalarda ve spinal anestezide kullanımı bulunmaktadır. Hızlı ve kısa etkili topikal bir oftalmik anestezi



Şekil 11.3— Nöromusküler bileşkenin yapısı.

Ca^{2+} iyonları, asetilkolin (ACh) içeren sinaptik veziküllerin presinaptik membrana doğru hareket etmesine ve ACh'nin veziküllerden sinaptik yarığa serbestlenmesine yol açar. ACh, sinaptik yarığın boyunca ACh reseptörleri ile bağlandığı motor son plağa yayılır. ACh motor son plakta nikotinik reseptörlerine bağlanır ve pozitif yüklü iyonların (en çok Na^{+} iyonu, biraz da Ca^{2+} iyonu) girişini artırır. Na^{+} iyonları kas hücresine girerek *son plak potansiyeli* denilen depolarizasyona neden olur. Depolarizasyon daha sonra sarkolemma boyunca yayılır ve aksiyon potansiyeli tüm hücre boyunca hareket ederek bir depolarizasyon dalgası yaratır. Depolarizasyon, T tübülünde bulunan *dihidropridin reseptörleri* (DHP) ile sarkoplazmik retikulumda bulunan *riyanodin reseptörlerinin* uyarılmasına yol açar. Bu durum sarkoplazmik retikulum sistenalarında depolanmış olan çok sayıda Ca^{2+} iyonlarının ince ve kalın filamentler arasında difüzyonuna neden olarak kas kasılması için filamentlerin kaymasını sağlar (Şekil 11.4). Gevşeme sırasında ise, asetilkolines-teraz enzimi sinaptik boşluklardaki ACh'i asetil ve koline parçalar. Kalsiyum serbestlenmesinden kısa bir süre sonra sarkoplazmik retikulumda yer alan aktif taşıma sistemi ile çalışan *SERCA* (sarkoplazmik / endoplazmik retikulum Ca^{2+} ATPaz) pompası ile enerji harcanarak Ca^{2+} iyonları sarkoplazmik retikuluma geri alınır. Aktin filament ve miyozin

arasındaki etkileşim azalarak sonlanır. Aktin filamentleri birbirinden uzaklaşır ve sarkomer boyunun uzamasına yol açar. Böylece *gevşeme* olayı meydana gelir. Gevşeme için çok önemli olan, bir yay gibi davranan, sarkomer kısalması sırasında sıkıca sarılmış olan ve aktin-miyozin bağları serbest bıraktığında daha sonra geri tepen titin proteinidir.

Tek tek kas liflerinde üretilen gerimin derecesi, kas lifinin enine kesit alanına ve nöral stimülasyonun sıklığına bağlıdır. Kas liflerinin kasılabilirliklerini ve metabolik olaylarını aynı düzeyde devam ettirememeleri sonucunda ya da nöromusküler bağlantıda kullanılan ACh'nin tükenmesi ile kasların uyarılamaması *yorgunluğa* sebep olabilir. Kas ve tendonlarda bulunan gerim reseptörlerinin (sırasıyla, kas içiği ve Golgi tendon organı) aktivasyonuna cevap olarak motor ünitelerin spinal refleks aracılı aktivasyonu sonucunda kasların sürekli olarak hafif kasılmış ve herhangi bir uyarana cevap vermeye hazır halde bulunmalarına *kas tonusu* adı verilir. Eklemleri stabilize etmek için ve postürü sağlamak için kas tonusu gereklidir. Kas tonusu herhangi bir problemle artarsa bu kaslarda spazm ve ağrı meydana getirir. İskelet kasının aktin ve miyozin filamentlerinde artma olması ve miyofibrillerin dallanarak sayılarını arttırması *hipertrofiyi* meydana getirir. Hipertrofide kas lifi çapı artarken, kasın uzun süre kullanılmama durumu, alçı ve felç gibi durumlarda oluşan atrofide ise kas lifi çapı küçülür.

Tablo 11.1 • Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen diğer hormonlar

Hormon adı	Görevi
Östrojen hormonu	Kemik hücrelerinin yaşam sürelerini düzenler ve osteoklastogenezisi azaltır. Osteoblastlardan osteoprotegerin serbestlenmesini stimüle ederek osteoklastların olgun hale gelmesini engeller. Osteoklast apoptozunu hızlandırır.
Büyüme hormonu	Osteoblastların olgunlaşmasını sağlar.
Tiroid hormonları	Çocuklarda kıvrımda gelişimi ve farklılaşması için gereklidir. Erişkinde ise kemik rezorpsiyonunu artırır.
Glukokortikoidler	Osteoblastlarda apoptoz artışına neden olur. Bağırsaktan kalsiyum emilimini azaltıp, böbrekten kalsiyum atılımını artırır ve hiperparatiroidiye yol açarlar. Sonuçta kemik yapımında azalma ve kemik yıkımında belirgin bir artış olur.

osteoporozda kemik yapımı ve yıkımı döngüsü, yıkım yönüne döner. Trabeküler kemik hacminde, trabekül sayısında ve kalınlığında azalma olur. Özellikle transvers trabekül bağlantılarında incelleme, kayıp ve kopukluklar oluşur.

Kemik Dokuda Mineral Homeostazi

Kemik %50-70 mineral, %20-40 organik matriks, %5-10 su ve <%3 lipidlerden oluşur. Kemik mineral içeriği çoğunlukla kalsiyum ve fosforun birlikte oluşturduğu hidroksiapatit kristalleri olup, az miktarda karbonat, magnezyum ve asit fosfat içerir. Bu mineraller kemik mekanik yüklenmelere karşı direncini sağlar. Kalsiyum kemik ana mineralidir ve vücuttaki kalsiyumun % 98'i kemikte bulunur. Homeostaz sırasında iskelet kalsiyumunun tamamının % 0,5-1 kadarı kan ile kemik dokusu arasında değişim sağlayabilir. Kandaki kalsiyumun %50'si albumine bağlı iken diğer yarısı serbest halindedir.

Günlük Ca^{2+} gereksinimi erişkinde 1000 mg, adolesanda 1200-1500 mg ve çocukta 800 mg iken kırık, yaşlılık ve hamilelik durumunda günlük gereksinim 1500 miligrama yükselir. En fazla süt ve süt ürünlerinden gıda ile alınan Ca^{2+} , duodenum ve jejunumdan emilerek dolaşıma katılır. Dolaşımdaki kalsiyumun %98'i ise böbreklerden geri emilir. Serum kalsiyum düzeyi 8,9-10,1 mg/dL'dir. Serum Ca^{2+} düzeyi düştüğünde kemikten çözülün Ca^{2+} kana geçerken, serum kalsiyum değeri yükseldiğinde Ca^{2+} kemikte depolanır.

Fosfor (P) kalsiyumdan sonra kemikte en fazla bulunan elementtir. Kemik ve diş yapımının yanı sıra, hücre içi sıvıların da temel anyonudur ve enerji üretimi ile hücre onarımı için de fosfora gereksinim vardır. Normal bir erişkinde 0,6-1 kg kadar fosfor bulunur. Fosforun % 85 kadarı kemikte fosfat formunda (%90 kalsiyum trifosfat, kalsiyum fosfat) ve hidroksiapatit kristalleri halinde depolanırken sadece %12'si plazmada proteinlere bağlıdır. Günlük fosfor ihtiyacı 2 g'dır ve özellikle sütü besinler ile alınan fosfatlar ince bağırsaklardan emilir. Erişkinde serum düzeyi 2,8-4 mg/dL olup vücuttan idrarla inorganik fosfat halinde atılır.

Kalsiyum ve Fosfor Metabolizmasını Düzenleyen Hormonlar

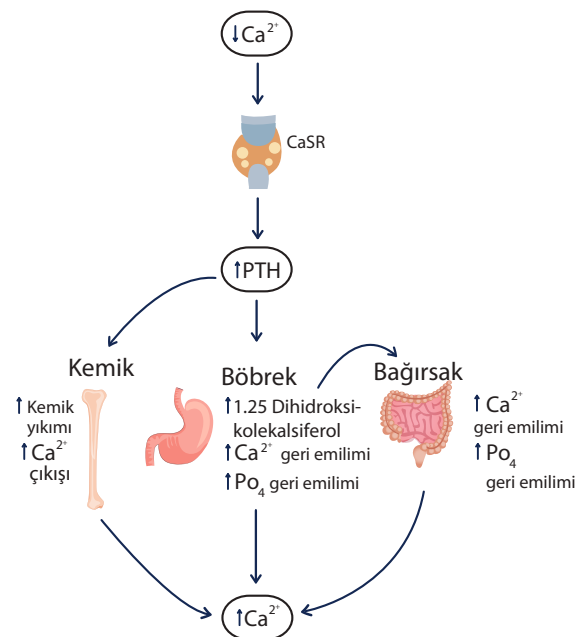
Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen temel üç hormon bulunmaktadır. Bunlar,

- Parathormon (PTH)
- Kalsitonin
- D_3 vitamini (Kalsitriol)

Diğer etkili hormonlar Tablo 11.1'de gösterilmiştir.

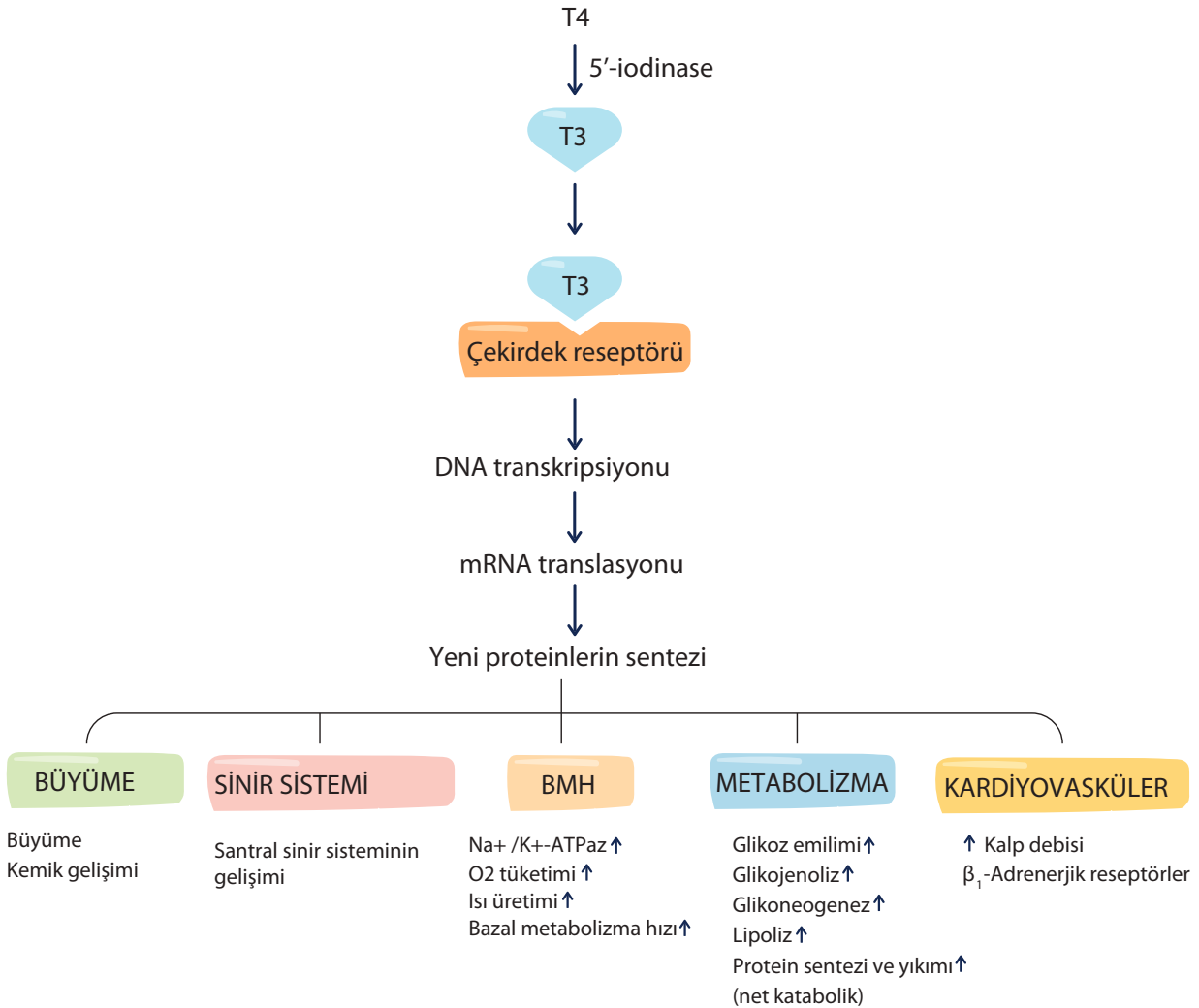
Paratiroid Hormon (PTH): Tiroid bezinin arkasında 4-6 adet paratiroid bezi tarafından üretilmektedir. Bu bezlerden

PTH salınımı serum iyonize kalsiyum düzeylerine duyarlı olan "kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR)" ile düzenlenir (Şekil 11.5). Normal serum PTH düzeyi 10-60 pg/mL kadardır. Serum kalsiyumu fizyolojik eşik değer olan 5,2 mg/dL (1,3 mM) altına indiğinde, homeostazı sağlamak için, PTH sentezi ve salgılanması artar. PTH'nin en hızlı görülen etkisi böbreklere olan etkidir (dakikalar içinde). Böbrekten ve renal tübüllerden kalsiyumun geri emilimini artırır (Henle çıkan kolunda ve distal tübülde). Ayrıca fosfat ve bikarbonatın ise idrarla atılımını artırır (proksimal tübülde fosfat geri emilimini inhibe eder). Ayrıca, böbrekte spesifik 1-alfa hidroksilazı aktive ederek 25 hidroksi vitamin D'den 1-25 dihidroksi D_3 vitamini (Kalsitriol) oluşumunu artırır. Bu işlemler sonucu serum kalsiyum düzeyi artarken fosfor azalır. Ek olarak kemik doku üzerinde hızlı ve uzun süreli etkileri bulunmaktadır. Kemik doku üzerine hızlı etkisi kalsiyumun kemikten uzaklaşmasını sağlamaktır. Uzun süreli etkisi ise; osteoklastları uyarak rezorpsiyonu sağlamak ve osteoklast sayısını, büyüklüğünü, proliferasyonunu uyarak kemik rezorpsiyonunu sağlamaktır. Böylece, plazma kalsiyum düzeyi artırılır. PTH kemik ve böbrekler üzerine direkt olarak etki ederken, gastrointestinal sisteme ise kalsitriol üzerinden dolaylı olarak etki eder. İnce bağırsakta $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini uyarak dolaylı olarak kalsiyum emilimini artırır.



Şekil 11.5— Paratiroid hormonun etki mekanizması.

TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ



Şekil 12.2— Tiroid hormonlarının etkileri.

bağlanmış gibi yanıt verir ve hormon üretir. Erişkinlerde başlıca hipertroidi semptomları ise, sıcağa tahammülsüzlük, kilo kaybı, artmış sempatik sinir sistem aktivitesi, sinirlilik, anksiyete ve ekzoftalmidir.

Adrenal Bez Hormonları

Her iki böbreğin üst tarafında yerleşmiş olan adrenal bezler **medulla** ve **korteks** olmak üzere iki kısımdan oluşur. Meduladan sempatik sinir sistemi uyarısını takiben katekolaminler (norepinefrin, epinefrin) salgılanır. Bu hormonlar sempatik sinir sisteminin uyarılması ile ortaya çıkan belirtilere neden olur. Korteksin ise farklı katmanlardan farklı hormonlar salgılanır. Zona glomeruloza glukokortikoidleri, zona fasikulata ve zona retikularis ise kortizolü ve cinsiyet hormonlarını salgılar. Bu hormonların hepsi steroid kaynaklıdır ve kolesterolden sentezlenirler. Kolesterolden pregnolon öncül molekül olarak sentezlenir. Bütün adrenal steroid hormonlar da pregnolondan sentezlenir.

Temel etkileri dikkate alındığında adrenal steroidler üçe ayrılır:

1. **Mineralokortikoidler**, esas itibarıyla *aldosteron*, elektrolit dengesinde özellikle Na⁺-K⁺ dengesinin korunmasında rol oynar.

2. **Glukokortikoidler**, esas itibarıyla *kortizol*, özellikle glikoz metabolizmasında ve stres yanıtında rol oynar.

3. **Cinsiyet hormonları**, cinsiyet organlarından üretilen hormonlara benzer hormonlardır, fakat en fazla üretilen ve en etkili olan *dehidroepiandrosteron*'dur.

Aldosteron Hormonu

Adrenal korteksten salgılanan hormonların iki tanesi önemli etkileri ile öne çıkar. Aldosteron böbreklerden Na⁺ iyonunun ve suyun geri emiliminde ve K⁺ iyonunun atılmasında rol oynar. Aldosteron salgılanmasında etkili olan faktörler ekstraselüler sıvıda Na⁺ konsantrasyonunun azalması, K⁺ konsantrasyonunun artması, anjiyotensin II ve ACTH'dır. Aldosteron distal tübülün son kısmı ve kortikal toplama kanallarında bulunan hücrelerde Na⁺un geri emilimini ve K⁺un salgılanmasını artırır. Kan hacmini ve kan basıncını artırıcı yönde etki gösterir.

mezliği riski olan hastalarda böbrek fonksiyon testleri orlistat kullanan hastalarda yakından takip edilmelidir.

Bazı ilaçlar kilo alımına sebep olabilir. Bunlar arasında, insülin ve insülin analogları, tiyazolidindionlar (pioglitazon ve rosiglitazon), antidepresan ilaçlar (klozapin, olanzepin, risperidon, ketiapin, amitriptilin, mirtazapin), bipolar bozuklukta kullanılan ajanlar (lityum, valproik asit ve karbamazepin) ve antiepileptik ilaçlar (gabapentin) sayılabilir.

OLGU-1

Tip 2 diyabeti, hipertansiyonu ve dislipidemisi olan 57 yaşındaki bir erkek hasta kırk yıldır sigara kullanıyor. Kan glikoz düzeyini evde yaptığı ölçümde 50 mg/dL olarak ölçmüştü. Hasta herhangi bir şikayetin olmadığını ifade ediyor.

Hasta insülin aspart (20 IU, günde 3 defa), insülin detemir (20 IU, günde bir defa), karvedilol (25 mg, günde bir defa) ve atorvastatin (20 mg, günde bir defa) kullanıyor. Hipoglisemi için yaklaşımınız ne olmalıdır?

OLGU-2

Tip 2 diyabeti olan 66 yaşında erkek hastaya yaklaşık bir ay önce tip 2 diyabet tedavisi olarak 12,5 mg empagliflozin/1000 mg metformin başlanmış. Yüksek ateş, dizüri, konfüzyon ve hipotansiyon şikayetleri var. Kan glikoz düzeyini evde yaptığı ölçümde 380 mg/dL olarak ölçmüştü. Hastadaki şikayetlerin nedeni ilaç kaynaklı olabilir mi?

KAYNAKLAR

- Adaş M, Mert M. Obezitede Medikal Tedavi. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2014;30(Ek sayı 1):50-55.
- Ardekani M, Sedghi H. Effect of fluoxetine on weight reduction in obese patients. Indian J Clin Biochem. 2005;20(1):135-138.
- Astrup A, Lundsgaard C. What do pharmacological approaches to obesity management offer? Linking pharmacological mechanisms of obesity management agents to clinical practice. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 1998;106(S2):34-29.
- Baysal A. Besin alımını etkileyen hormonal ve genetik faktörler: şişmanlık ilintisi. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2005;33(2):5-9.
- Becker DE. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. Anesth Prog 2013;60:25.
- Çakır B. İnsülin Analoglarının Diyabetes Mellitus Tedavisindeki Rolü ve Faydaları. Ankara Medical Journal. 2012;12(1):22-31.
- Cohen TD, Bitan HD, Shimon C, et al. Disease Presentation and Remission Rate in Graves Disease Treated with Antithyroid Drugs. Endocrine Practice. 2019;25(1):43-50.
- Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med. 2005;352(9):905-17.
- Costanzo LS. Physiology, Elsevier, 2017.
- Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Mol Cell Endocrinol. 2011;335(1):2-13.
- Devereaux D, Towelde SZ. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. Emergency Medicine Clinics of North America. 2014;32(2):277-292.
- Dulloo AG. Herbal simulation of ephedrine and caffeine in treatment of obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26(5):590-2.
- Elçioğlu HK. Diyabet Tedavisinde Önerilen Endüstriyel İlaçlar, İnsülin ve Bitkisel Yaklaşımlar. İstanbul Tıp Kitabevi; 2019.
- Engelmann M, Landgraf R, Wotjak CT. The hypothalamic-neurohypophyseal system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. Front Neuroendocrinol. 2004;25(3-4):132-49.
- FDA <https://www.accessdata.fda.gov> Erişim Tarihi: 20.12.2020
- Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, et al. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. PLoS One. 2010;5(4):e10128.
- Francis T, Francis N, Lazarus JH, Okosieme OE. Safety of antithyroid drugs in pregnancy: update and therapy implications. Expert Opin Drug Saf. 2020;19(5):565-576.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid. 2012 Dec;22(12):1200-35.
- Godley AF, Stanbury JB. Preliminary experience in the treatment of hyperthyroidism with potassium perchlorate. J Clin Endocrinol Metab. 1954;14(1):70-8.
- Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Saunders; 2010.
- Iagaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis. J Nucl Med. 2007;48(3):379-89.
- Idrees T, Palmer S, Maciel RMB, et al. Liothyronine and Desiccated Thyroid Extract in the Treatment of Hypothyroidism. Thyroid. 2020;30(10):1399-1413.
- Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. J Obes. 2011;2011:179674.
- Jordan JK, Sheehan A, Munir K. Pituitary Gland Disorders. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey L, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e. McGraw Hill; 2020.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018;7(4):167-186.
- Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Education, 2018.
- Kayaalp O. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Pelikan Kitabevi, 2012.
- McCann SM, Porter JC. Hypothalamic pituitary stimulating and inhibiting hormones. Physiol Rev. 1969;49(2):240-84.
- Medscape® <https://reference.medscape.com> Erişim Tarihi: 20.12.2020
- Shan Z, Teng W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy. Endocrine. 2019;66:35-42.
- Sherwood L. Introduction to Human Physiology. Thomson Brooks/Cole, 2012.
- Triplitt C. Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes. Diabetes Spectrum. 2006;19(4):202-11.
- Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res. 2002;53(4):865-71.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2020.
- Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Vander AJ. Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function. New York: McGraw-Hill, 2013.
- Yu W, Wu N, Li L, et al. Side effects of PTU and MMI in the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. Endocr Pract. 2020;26(2):207-217.
- Zhang W, Roederer MW, Chen WQ, et al. Pharmacogenetics of drugs withdrawn from the market. Pharmacogenomics. 2012;13(2):223-31.

Monositler ve makrofajlar *mononükleer fagositik sistem* içinde görev yaparlar. Nötrofillere göre daha büyük partiküller fagosite ederler ve daha güçlü fagositoz yaparlar (Tablo 13.1). Parçacıkları sindirdikten sonra içlerindeki atık materyali hücre dışına atıp, yeni yabancı partikülleri fagosite edebilirler. Makrofajlar inflamasyonda görev alarak doğal immünitede rol alırlar. Ayrıca kazanılmış bağışıklıkta da rol alırlar.

Makrofajlar

1. Mikroorganizmaları ve protein yapısındaki antijenleri fagosite ederek, peptit fragmanlarını T hücrelerine sunarlar. T hücreleri için anijen sunan hücreler olarak görev yaparlar.

Tablo 13.1 • Dolaşımdaki lökositlerin normal sayıları ve oranları		
	Milimetreküpteki (mm ³) hücre sayısı	Normal aralık
Lökositler	7400	4500-11000/mm ³
Nötrofiller	4400	%40-60
Eozinofiller	200	%1-4
Bazofiller	40	<%1
Lenfositler	2500	%20-40
Monositler	300	%2-8

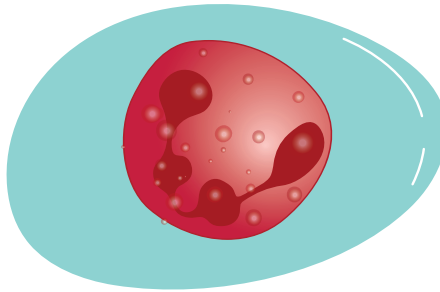
2. Hücre içi mikroorganizmaların temizlenmesi için gereken hücre aracılı bağışıklığın anahtar hücreleridir. T hücreleri makrofajları aktive eder ve fagosite ettikleri mikroorganizmaları öldürme kabiliyetlerini artırır.

3. IgG tarafından opsonize olmuş mikroorganizmaların fagositozu ve parçalanmasında etkin rol oynayarak humoral bağışıklığın efektör fazında görev alırlar.

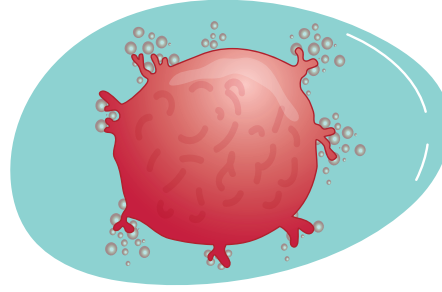
Monositler, hareketli makrofajlar, dokulara yerleşmiş makrofajlar, kemik iliği, dalak ve lenf düğümlerindeki az sayıda özelleşmiş endotel hücrelerinin hepsine *retiküloendotelyal sistem* adı verilir. Retiküloendotelyal sistemde görev alan hücrelerin hepsi monositik kök hücreden köken almaktadır. Bu yüzden monosit-makrofaj sistemi ile eşanlamlıdır. Tüm dokularda özellikle tahrip edilmesi gereken çok sayıda partikül, yabancı madde ya da mikroorganizma bulunan dokularda aktif olarak görev alırlar.

Dendritik hücreler dokularda, lenfoid organlarda ve epitelde bulunan özelleşmiş hücrelerdir. Antijenleri yakalar, T lenfositlerin tanınması ve uygun yanıtı oluşturması için bu hücrelere sunarlar. T hücrelerine antijen sunumu görevlerine ek olarak, zengin reseptörleri sayesinde hücre hasarını ve patojen mikroorganizmaları algırlar, inflamasyon ve bağışıklık sisteminin kritik aracı molekülleri olan sitokinlerin salınmasını uyarırlar. Dendritik hücreler tehlikeyi algılayan ve doğal bağışıklık yanıtının oluşmasını sağlayan nöbetçiler gibi görev yaparlar, fakat patojenin hasarlanması ve yok edilmesinde görev almazlar.

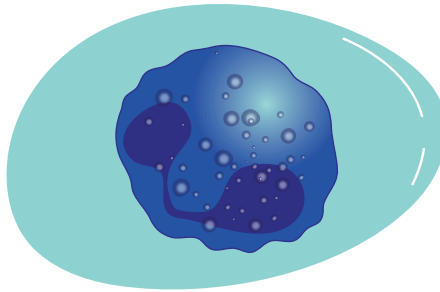
Mast hücreleri kemik iliğinden köken alan hücrelerdir. Ciltte ve mukoza epitelinde bulunurlar. Patojen moleküle yanıt olarak inflamasyonun pek çok aracı molekülünü üretip salgılayabilir. Parazit enfeksiyonlarında etkin rol alır. Mast hücreleri tarafından salgılanan potent mediyatörler alerjik



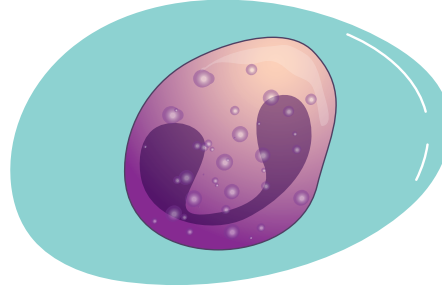
Nötrofil



Mast hücresi



Eozinofil



Bazofil

Şekil 13.2— Nötrofil, mast hücre, bazofil, eozinofil morfolojisi.

5- Onarım: Hasarlı doku; hayatta kalan hücrelerin yenilenmesi ve dokuda meydana gelen boşlukların bağ dokusu ile doldurulması ile tamir edilir ve doku bütünlüğü sağlanır. İnflamasyon olmasa idi, enfeksiyonlar kontrol edilemez ve yaralar iyileşmezdi. Yaralanmış dokularda kalıcı hasarlar meydana gelirdi.

Doğal bağışıklık yanıtı dokuya zarar verilmesinin engellenmesi için geribildirim mekanizmaları ile kontrol edilir. IL-10 makrofaj ve dendritik hücrelerin aktivasyonunu durdurur. Otofaji gen ürünleri ile inflamatuvar sitokin üretimi düzenlenir.

Kazanılmış (Edinsel) Bağışıklık

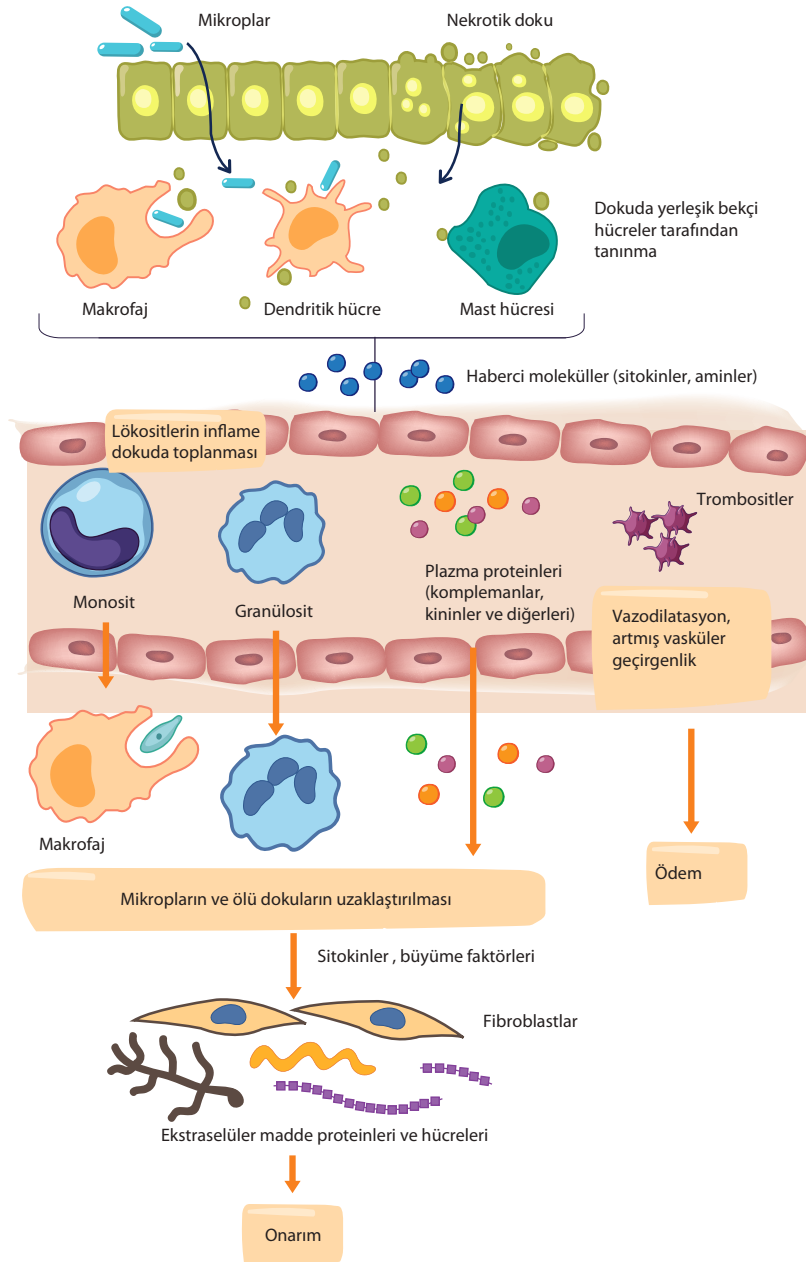
İnsan vücudunun karşılaştığı bakteriler, virüsler, parazitler gibi farklı patojen mikroorganizmalara, yabancı dokulara, patojen moleküllere ve toksinlere karşı özgül oluşan bağışık-

lık yanıtıdır. Adaptif immünite adı da verilir. Patojen ajan ile karşılaşıldıktan sonra oluşan patojene özgül yanıtıdır. Kazanılmış bağışıklık; antijen adı verilen milyonlarca farklı tipi bulunan vücuda yabancı maddeleri tanır. Bu antijenlere özgül proteinler (antikorlar) ve aktif lenfositler üreterek vücut savunmasını sağlar.

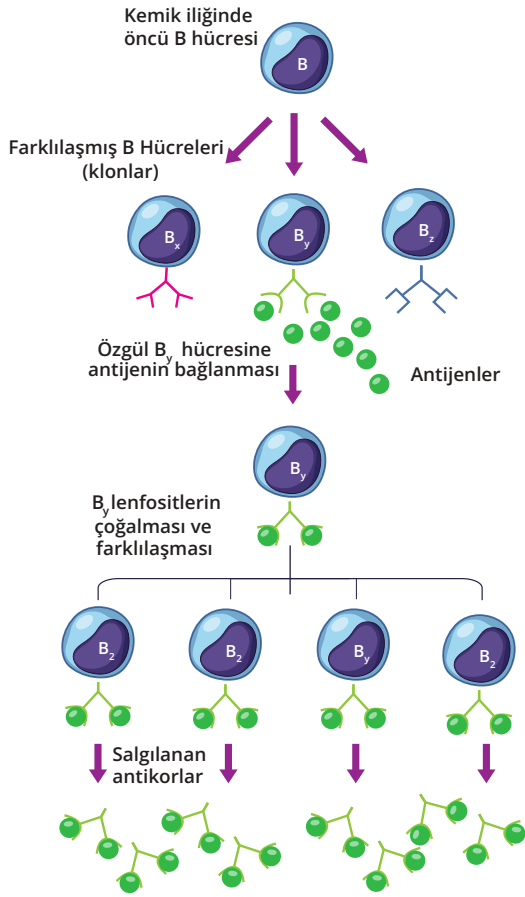
Vücutta birbiri ile ilişkili iki tür kazanılmış bağışıklık gelişir (Şekil 13.8):

Hümmoral Bağışıklık: Vücudun patojene karşı B lenfositler tarafından üretilen, plazmada dolaşan, globülin yapısında antikör adı verilen özgül proteinler aracılı oluşturduğu bağışıklık yanıtıdır. Bu yüzden hümmoral ya da B hücre aracılı bağışıklık adını alır.

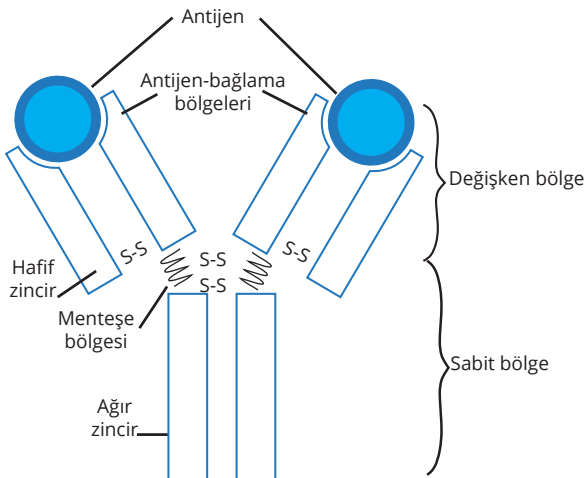
Hücre Aracılı Bağışıklık: Çok sayıda aktif T lenfositin oluşumu ile gelişen bağışıklıktır. Patojene özgül aktif T lenfositler tarafından oluşturulduğu için hücresel bağışıklık ya da T hücre aracılı bağışıklık adını alır.



Şekil 13.7— İnflamasyonun basamakları.



Şekil 13.10— Bir antijen sadece o antijeni özgül olarak tanıyan ve uyumlu hücre yüzey reseptörü olan lenfositleri aktifler. Milyonlarca değişik lenfosit klonu vardır (B_x, B_y, B_z gibi). Eğer bir klon antijeni tarafından aktiflenirse (örnekteki B_y gibi) o klon kendisinin aynı olan çok sayıda lenfosit üretir ve bu hücreler antikor salgılar.



Şekil 13.11— IgG antikorunun yapısı.

lerin büyüme ve çoğalmasını hızlandırır. B hücreler B-hücre antijen reseptör kompleksi ile antijeni tanıdıktan sonra uyarılarak antikor üreten plazma hücrelerine dönüşür. Bu hücreler daha sonra bölünerek çoğalır ve hızla antikor üretirler. Her plazma hücresi saniyede binlerce antikor molekülü üreterek lenf sıvısına salgılar. Bu antikorlar lenf sıvısı yolu ile kan dolaşımına dökülür. Dolaşımdaki antikorlar ise mikro-organizmalara karşı savunmada görev alır.

Antijenler hem B hem T hücrelerini uyarır. Yardımcı T hücreleri ise lenfokinler ile özgül B hücrelerinin uyarılmasına katkıda bulunur. Bu şekilde B hücreleri tarafından oluşturulan antikor miktarı T hücrelerinin yardımı ile artırılarak immün yanıt kuvvetlendirilmiş olur.

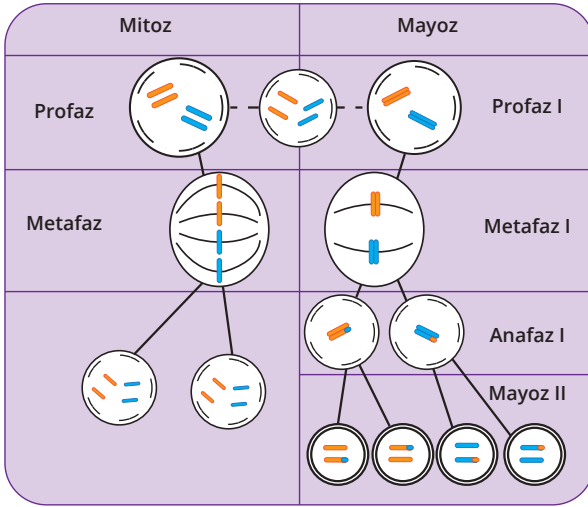
Antikorlar IgA, IgM, IgG, IgD ve IgE olarak 5 ana gruba ayrılır. IgA grubu antikorlar mukozal epitelden salınır; gastrointestinal ve solunum sistemleri ile diğer mukozal dokuların lümeni içindeki antijenleri nötralize eder. Günlük üretilen antikorların 2/3'ü IgA tipi ve gastrointestinal sistem tarafından üretilen antikorlardır. IgM grubu antikorlar patojen ile ilk karşılaştığında oluşan birincil yanıtta görev yapan antikorların çoğunu oluşturur. On tane bağlama bölgesi bulunduğu için saldırganlara karşı etkin bir savunma sağlar. Komplemanın klasik yolunu aktive eder. IgG tüm antikorların %75'ini oluşturur. IgG tipi antikorlar dolaşımda 3 haftaya kadar kalabilir. Opsonizasyon, kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksite, nötralizasyon, B hücre aktivasyonunun geribildirim ile durdurulmasında görev alır. IgG plasentadan aktif olarak taşınır ve yenidoğanı bağışıklık sistemi olgunlaşana kadar korur. Neonatal bağışıklıkta da önemlidir. IgE eozinofiller ile koordineli olarak parazitlere karşı savunmada görev yapar. Antikorların küçük bir bölümünü oluşturmak ile birlikte mast hücre degranülasyonuna neden oldukları için alerjik reaksiyonların oluşmasında önemlidir.

Hümmoral immünitinin en önemli molekülleri olan antikorlar patojen organizmaları ya da onların toksinlerini değişik mekanizmalar ile zararsızlaştırır ve temizler:

- 1- **Nötralizasyon:** Antijenik ajana bağlanarak, toksik kısımlarını örter ve hücreleri enfekte etmesini önlerler.
- 2- **Opsonizasyon:** IgG tipi antikorlar antijenik ajana bağlanarak onları fagositlerin (nötrofil ve makrofajlar) hedefi haline getirirler.
- 3- **Aglütinasyon:** Eritrositler ve bakteriler gibi üzerinde antijen taşıyan büyük kütleli partikülleri topak oluşturacak şekilde birbirine bağlarlar.
- 4- **Presipitasyon:** Tetanus toksini gibi çözünebilir antijenlerle birleşen antikor büyüyerek çözünürlüğünü kaybeder ve çöker.
- 5- **Kompleman sisteminin aktivasyonu:** IgG ve IgM kompleman sisteminin klasik yolunu aktive eder. Kompleman ürünleri patojenlerin fagositozu ve harabiyetine neden olur.

Antikor üreten plazma hücrelerinin bazıları (özellikle germinal merkezde üretilenler), kemik iliğine göç ederler. Kemik iliğinde aylarca ve yıllarca kalarak antikor üretmeye devam ederler. Böylece patojene karşı dolaşımda yeterli miktarda antikor bulunmasını sağlayarak, patojene karşı kalıcı hümmoral bağışıklığın oluşmasını sağlarlar (Şekil 13.12).

evresi gerçekleşmeden). Mayoz bölünme, mitoz bölünmeye çok benzemekle birlikte, en büyük fark birinci profaz ve birinci anafaz evrelerinde gerçekleşir. Birinci profaz evresinde kromatitler tetradlar oluşturur ve kromozomlar arası gen alış-verişi olan krosing-over gerçekleşir. Birinci anafaz evresinde ise kromozomlar rastgele ayrılırlar. Bu farklılıklar sayesinde mayoz bölünme sonucunda mitoz bölünmeden farklı olarak 4 hücre oluşurken, oluşan bu hücrelerde de yine mitoz bölünme sonucu oluşan hücrelerden farklı olarak “n” sayıda kromozom olur. Mayoz bölünmenin mitoz bölünmeden bir diğer farkı ise, mayoz bölünme sonucu oluşan 4 hücrenin birbirlerinin ikizleri olmamasıdır (Şekil 14.4).



Şekil 14.4— Mitoz ve mayoz bölünmenin karşılaştırılması. Mayoz bölünmede mitoz bölünme iki defa peş peşe olacak şekilde tekrar edilir. Mayoz bölünmenin en önemli farklılıkları Anafaz I ve Profaz I'de gerçekleşir.

14.2. PENİSİLİNLER

Penisilin'in keşfi tıpta en büyük gelişmelerden biri olarak görülmektedir. Notatum küfünün salgılarının streptokok, meningokok ve difteri gibi çeşitli zararlı bakterileri öldürebildiği bilim adamı Alexander Fleming tarafından keşfedilmiştir. Bu küf salgılarının üzerinde araştırmalar devam etmiş ve 1941'de enfeksiyonu tedavi etmek için yeterli miktarlarda benzilpenisilin formülü elde edilmiştir. Penisilinler, bir beta-laktam halkası, bir tiazolidin halkası ve bir yan zincirden (6-aminopenisilanik asit) oluşan spesifik bir kimyasal yapıya sahiptir. Beta-laktam halkası, penisilinlerin antibakteriyel etkisinden sorumludur. Bu halkanın yapısında herhangi bir değişikliğin meydana gelmesi bu fonksiyonun kaybına neden olur. Penisilinlerde yan zincirde bulunan bileşikler değişiklik gösterir ve farklı antibakteriyel etki spektrumuna sahip olmalarına neden olur.

Farmakokinetik Özellikleri

Penisilinlerin farmakokinetik özellikleri Tablo 14.1'de özetlenmiştir. ADME (absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon) sürecinde gösterdikleri değişikliklerden dolayı, penisilinlerin ilaç verilmiş (uygulama) yolu farklılık göster-

mektedir. Penisilinlerin gastrointestinal emilimi genel olarak iyi değildir. Bu nedenle çoğunun parenteral kullanımı önerilmektedir. Metisilin ve penisilin G, mide asidine dayanıksız olmalarından dolayı zayıf biyoyararlanım gösterirken; penisilin V, mide asidine dayanıklı olması nedeni ile oral olarak kullanılır. Penisilinaza dayanıklı penisilinlerinden nafsilin ve oksasilinin, besin varlığında emilimleri azaldığı için oral olarak uygulamalarından kaçınılır. Aminopenisilinler özellikle amoksisilin bağırsak yolundan iyi emilir ve besinler emilimini değiştirmez. Bunun aksine, ampisilinin emilimi yemeklerle alındığında azaldığı için yemek yedikten en az bir saat önce veya en az iki saat sonra alınması önerilmektedir.

Yarılma ömürleri kısa olup uygulama sıklıkları fazladır. Kristalize penisilin G'nin yarılma ömrü 30 dakika olup, bu durum 4-6 saatte bir uygulama zorunluluğu getirmektedir. Prokain penisilin G, daha geç elimine olması nedeni ile 12 saatte bir uygulanır. Depo penisilin olarak bilinen benzatin penisilin G ise 3-4 hafta boyunca antibakteriyel etkinlik sağlar. Penisilinlerin proteinlere bağlanma oranları değişkenlik göstermektedir (dikloksasilin %97, ampisilin %17 gibi). Vücut doku ve sıvılarına yaygın bir şekilde dağılarak kan, doku, safra ve eklem sıvılarında yeterli konsantrasyonda bulunurlar. Beyin omurilik sıvısına (BOS) penetrasyonu, inflamasyonsuz meninksleri (beyin omurilik zarı) olan hastalarda nispeten düşük olmakla birlikte inflamasyon varlığında özellikle penisilin G ve ampisilin bu bölgeye yeterli miktarda geçebilmektedir.

Penisilinler öncelikle böbrek yoluyla atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz, böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Ancak nafsilin gibi bazı penisilinler çoğunlukla karaciğer yoluyla metabolize edilerek safra ile atılır, böylece böbrek yetmezliğinde dozun ayarlanmasını gerektirmez.

Antibakteriyel Etkileri ve Klinik Kullanımları

Penisilinler, beta-laktam halkası ile bakterinin penisilin-bağlayıcı proteinlerine (PBP) aktif kovalent bağlarıyla bağlanıp, hücre duvarındaki çapraz bağlama aktivitesini inhibe ederek yeni hücre duvar sentezini engeller ve bakterisid etki gösterirler.

Penisilin bileşikler, etki spektrumlarına göre *doğal penisilinler*, *penisilinaza dirençli penisilinler*, *geniş spektrumlu penisilinler* (aminopenisilinler, karboksipenisilinler, üreido-penisilinler) olarak sınıflandırılır.

Doğal Penisilinler

Penisilin G ve penisilin V, viridans streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae* ve anaerobik streptokoklar gibi beta-laktamaz üretmeyen Gram-pozitif koklara karşı etkiye sahip doğal penisilindir. Penisilinaz üretmeyen *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar duyarlı suşlar olmalarına rağmen penisilinlere hızlı direnç geliştirirler. Doğal penisilinler Gram-negatif koklara (*Neisseria meningitidis*, penisilinaz üretmeyen *Neisseria gonorrhoeae*), *Pasteurella multocida*'ya karşı çok sınırlı aktiviteye sahiptir ve hızlı direnç gelişimi nedeniyle gonore tedavisinde kullanılmamalıdır. Penisilin G; A, B, C, G grubu streptokoklara ve *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı etkisi nedeniyle tonsillofarenjit, erizipel ve impetigo, menenjit, pnömoni tedavisinde etkili bir antibiyotiktir. Diğer endikasyonları arasında ise sifiliz,

Farmakokinetik Özellikleri

Genellikle sefalosporinlerin çoğu parenteral olarak uygulanır. Biyoyararlanımı yüksek olanlar oral formda, biyoyararlanımı düşük olanlar ise parenteral olarak IV veya IM olarak kullanılmaktadır. Çoğu sefalosporin grubu antibiyotikler, yemeklerden 1 veya 2 saat önce alınmalıdır. Bu grup içinde tek istisna sefuroksim'dir. Sefuroksim'in biyoyararlanımı besin ile artar, genellikle sefuroksim tabletler aç tok bakılmaksızın kullanılır; ancak süspansiyon formlarının gıda ile birlikte uygulanması daha doğrudur. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin çoğunun (sefuroksim hariç), inflamasyonlu meninkslerde kan-beyin bariyerinden geçişi oldukça düşüktür. Sefuroksim inflamasyonlu meninkslerden geçebilir. Seftriakson, sefotaksim, seftizoksim, sefoperazon, sefepim, moksalakam gibi

kan-beyin bariyerini geçebilen sefalosporinler menenjit tedavisinde kullanılabilecek seçeneklerdendir.

Yan zincirli sefalosporinler (sefotaksim gibi), hepatik metabolizmaya uğrayabilmektedir. Çoğu sefalosporin (yarılanma ömrü 8,5 saat olan seftriakson, 3,5 saat olan sefotetan ve 4,4 saat olan sefonisid hariç), genellikle 1-2 saatlik yarılanma ömrü ile idrardan değişmeden atılmaktadır.

Sefalosporinlerin renal eliminasyonunda aktif tübüler sekresyonun önemli bir rolü vardır ve probenesid adlı ilaç bu aktif salgıyı bloke ederek sefalosporinlerin atılmasını önler. Sefoperazon, seftriakson ve moksalakam gibi bazı sefalosporinler için yüksek oranda safra yolu eliminasyonu da mevcuttur. En sık kullanılan sefalosporinlerin farmakokinetik özellikleri Tablo 14.2'de özetlenmiştir. Seftriakson dışındaki tüm sefalosporinler, şiddetli böbrek yetmezliğinde

Tablo 14.2 • Sefalosporinlerin farmakokinetik özellikleri

İlaç	Veriliş yolu	Dağılım	Metabolizma	Yarılanma ömrü ($t_{1/2}$)	Eliminasyon
Sefazolin	IV, IM	Çoğu dokuya iyi bir şekilde girer; BOS'a geçmez.	Metabolize edilmez.	1,4-2 saat	Değişmeden idrar yoluyla atılır.
Sefalekssin	PO	Vücut doku ve sıvılarına iyi dağılır.	Metabolize edilmez.	0,9-1,5 saat	Değişmeden idrar yoluyla atılır.
Sefprozil	PO	Vücut doku ve sıvılarına iyi dağılır.	Önemli ölçüde metabolize edilmez.	1,3 saat	%60-70'i değişmeden idrar yoluyla atılır.
Sefditoren	PO	Akciğerlere, epitele ve tonsil dokusuna iyi oranda dağılmaktadır.	Sefditoren pivoksil, esterazlarla sefditoren (aktif form) ve pivalata hidrolize edilir; sefditoren ise önemli ölçüde metabolize edilmez.	1,6 saat	İdrar yoluyla atılır.
Seftibuten	PO	Orta kulak sıvısına, bronşiyal salgılara ve balgama dağılır.	Önemli ölçüde metabolize edilmez.	2,4 saat	İdrar (~%56) Feçes (%39)
Sefdinir	PO	Orta kulak sıvısına, bademciklere, sinüse ve akciğer dokularına dağılır.	Minimal hepatik	1,7 saat	Öncelikle idrar (değişmemiş ilaç şeklinde ~% 12-18)
Sefpodoksım	PO	Akciğer ve bademcikler dahil iyi bir şekilde dağılır. Plevral sıvıya geçer.	Bir kısmı karaciğerde aktif metabolite döner.	2-3 sa	İdrar (değişmemiş ilaç şeklinde ~%29-33) ve feçes ile atılır.
Sefaklor	PO	Proteinlere düşük oranda bağlanır.	Önemli ölçüde metabolize edilmez.	0,6-0,9 sa	Değişmeden idrar yoluyla atılır.
Sefuroksim	PO, IM, IV	BOS'a iyi geçer	Metabolize edilmez.	1,2-1,9 sa	Değişmeden idrar yoluyla atılır.
Sefotaksim	IM ve IV	Yaygın dağılım BOS'a geçebilir	Kısmi hepatik metabolizma.	1 sa	Ana ilaç ve metabolitler idrar yoluyla atılır.
Seftazidim	IM ve IV	Yaygın dağılım BOS'a geçebilir	Metabolize edilmez.	1,4-2 sa	Değişmeden idrar yoluyla atılır.
Sefoperazon	IM ve IV	Yaygın dağılım BOS'a geçebilir	Önemli ölçüde metabolize edilmez.	1,6-2,4 sa	Çoğunlukla değişmeden feçesle ve kalanı değişmeden idrar yoluyla atılır.
Seftriakson	IM ve IV	Yaygın dağılım BOS'a geçebilir.	Kısmi hepatik metabolizma.	4,3-8,7 sa	Değişmeden feçesle ve idrar yoluyla atılır.
Sefiksım	PO	Yaygın dağılım	Kısmi hepatik metabolizma.	3-4 sa	Çoğunlukla değişmeden idrar yoluyla atılır.
Sefepim	IM ve IV	Yaygın dağılım BOS'a geçebilir.	Minimal hepatik	3-4 sa	Çoğunlukla değişmeden idrar yoluyla atılır.
Seftarolin	IV	Yaygın dağılım	Plazmada fosfataz ile metabolize olur.	1,6 ± 0,38 saat (tek doz) 2,66 ± 0,4 saat (çoklu doz)	Çoğunlukla idrar yoluyla atılır.

BOS: beyin omurilik sıvısı.

manın ortaya çıkmasıyla, bu ilaçların kullanımı önemli ölçüde artmıştır (örn. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi). Kolistin, kimyasal yapı ve etki mekanizması bakımından polimiksin B'ye benzer, ancak farmakokinetik ve farmakodinamik yapıları farklılık göstermektedir.

Etki Mekanizması

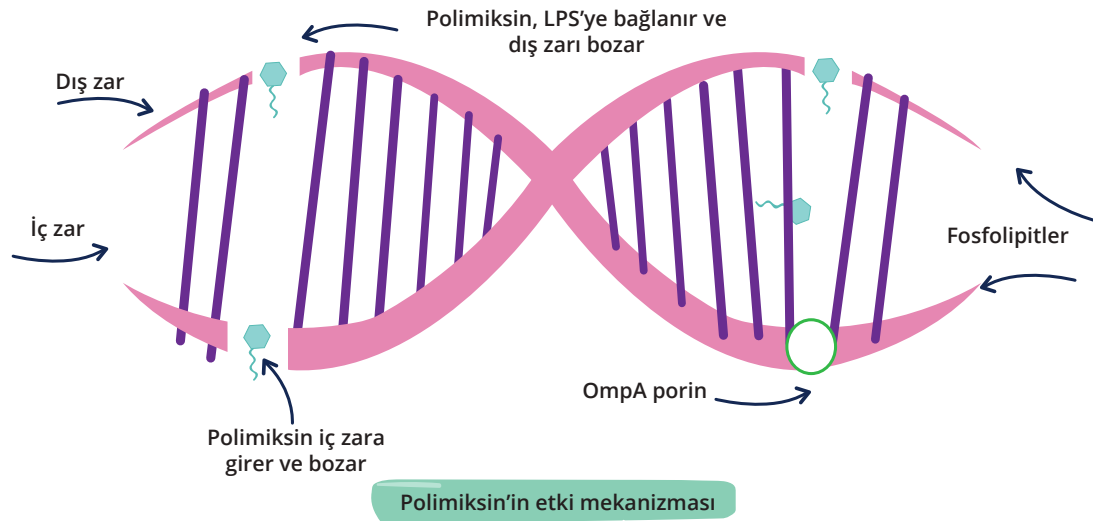
Polimiksinler katyonik deterjan gibi işlev görmek ve negatif yüklü lipopolisakkaritlere (LPS) yüksek afinite ile bağlanıp, Gram-negatif bakterilerin dış membran bütünlüğünü bozmaktadırlar. Dış membranda oluşan yapı bozukluğu, polimiksinlerin iç sitoplazmik membran ile birleşerek, membran geçirgenliğini artırmakta ve bakterinin ölümüne neden olmaktadır. Ayrıca bakteri endotoksini LPS'ye bağlanarak, inaktive etmektedir. Genellikle Gram-pozitif bakteriler polimiksinlere dirençlidirler. Polimiksinler, konsantrasyona bağlı bakterisid etkilidirler ve post-antibiyotik etkileri bulunmamaktadır. Polimiksin grubu antibiyotiklerinin genel mekanizması Şekil 14.5'de açıklanmaktadır.

Genellikle polimiksine direnç nadirdir, ancak güncel raporlar özellikle karbapenem dirençli Gram-negatif bakte-

rilerin direnç geliştirdiğini göstermektedir. Direnç mekanizmaları arasında, lipopolisakkarit yapısındaki modifikasyon, lipopolisakkarit üretiminin durması veya dışarı atım pompası aktivasyonu, dış membranı koruyan kapsül oluşumu ve dış membran proteininin aşırı sentezlenmesi ve lipid A'yı değiştiren enzime (osfoetanolamin transferaz) bağlı olarak polimiksinlere plazmid aracılı direnç gelişimi yer almaktadır.

Farmakokinetik Özellikleri

Genellikle polimiksinler gastrointestinal sistemden absorbe olmazlar, bu nedenle topikal veya parenteral olarak uygulamaları gerekmektedir. Akciğerlere, plevraya, kemiklere ve SSS'ye zayıf penetrasyonları vardır. Genellikle böbrek yoluyla elimine edilirler. Ancak polimiksin B daha yüksek oranda ekstrarenal elimine edilmektedir. Polimiksin B'nin idrardaki konsantrasyonları düşüktür. Bu nedenle idrar yolu enfeksiyonları için idrarda yüksek üriner konsantrasyona sahip kolistin tercih edilmesi önerilirken, diğer sistemik enfeksiyonlarda ise polimiksin B daha çok kullanılmaktadır. Polimiksin B ve kolistin arasındaki farmakokinetik farklılıklar Tablo 14.5'te özetlenmiştir.



Şekil 14.5— Polimiksinlerin etki mekanizması.

Tablo 14.5 • Polimiksin B ve kolistin farmakokinetik özellikleri					
Polimiksinler	Absorpsiyon	Dağılım	Metabolizma	Yarılanma Ömrü ($t_{1/2}$)	Eliminasyon
Polimiksin B	- Gastrointestinal absorpsiyonu yoktur. - IV olarak kullanılır. - Topikal, oftalmik, inhalasyon ve intratekal olarak verilebilmektedir.	- Akciğerler, plevra, kemikler ve santral sinir sistemine zayıf penetrasyon - Protein bağlanma: %79-92 (ortalama %60)	Bilinmemektedir	6 saat	İdrarda ilk 12 saat içinde değişmeden (<%1); tedavi devam ederken, idrarda değişmeden %60'a kadar atılır.
Kolistin	Her iki form için de gastrointestinal absorpsiyonu yoktur. - Kolistin sülfat (topikal ve absorbe edilemeyen oral ürünler) ve kolistimetat sodyum (CMS) IV veya inhalasyon şeklinde verilebilmektedir.	- Akciğerler, plevra, kemikler ve BOS'a zayıf penetrasyon - Protein bağlanma: % 50 civarında	Kolistimetat sodyum (CMS) (inaktif ön-ilaç), kolistine (aktif form) hidrolize edilmektedir.	- CMS: 124 dk - Kolistin: 250 dk	İdrar yoluyla atılır.

*Ülkemizde Polimiksin B (intravenöz ve topikal) ve kolistin (intravenöz ve inhaler) formları bulunmaktadır. BOS: beyin omurilik sıvısı

gösterilmiştir. Yine de diğer nefrotoksik ajanlarla beraber kullanılması önerilmez. Digoksin ve iskelet kas gevşeticileri ile beraber kullanıldığında bu ajanların toksisitesini ve amfoterisin ilişkili hipokaleminin etkisini arttırabilir ve kardiyak toksisiteye neden olabilir.

Lipozomal amfoterisin B plasentayı geçer ve fetal dolaşımında bulunur. Ancak gebelerde ciddi sistemik invazif mantar enfeksiyonlarında kullanılabilir. Hem amfoterisin B deoksikolat hem de LAMB'nin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kullanması gereken kişilerin emzirmeyi kesmesi önerilir.

Nistatin

Nistatin *Streptomyces noursei*'den elde edilen bir antifungal ilaçtır. Sadece *Candida* türlerine karşı etkilidir. Etkisini hem mantar hem de insan hücre membranında bulunan sterollere (özellikle ergosterole) bağlanarak gösterir. Bu sayede membran hücre bütünlüğü bozulur ve hücre lizisine yol açar.

Gastrointestinal yoldan absorbe olmaması nedeniyle sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması uygun değildir. Oral yolla alınırsa hemen hemen tamamı feçes ile atılır. Lokal olarak orofarengeal, mukokutanöz ve vulvovajinal kandidiazis tedavisinde kullanılırlar.

Sistemik kullanımı olmadığından önemli ilaç-ilaç etkileşimleri, renal ya da hepatik doz ayarı yoktur.

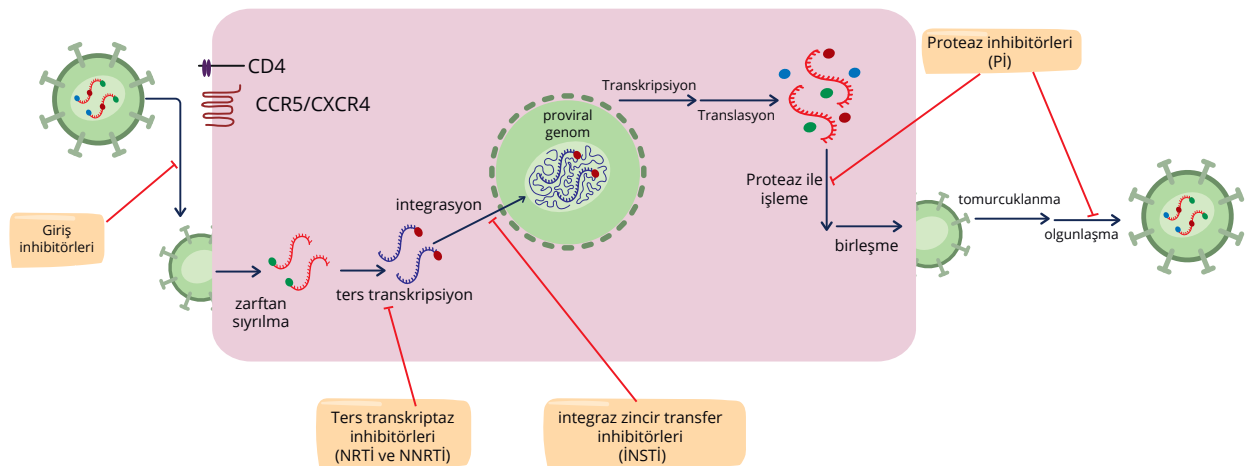
14.14. ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR

İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (*Human Immunodeficiency Virus*; HIV) tedavisinde en az iki, tercihen 3 tam aktif ilacın kullanılması önerilir. Bu özellikle tedavinin başlangıcında virüs yükü en yüksek düzeyde iken ilaç direncinin gelişimini önlemek açısından önemlidir. HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar virüs replikasyonunun farklı evrelerini inhibe ederek etkili olurlar (Şekil 14.6). Bu bağlamda anti-retroviral tedavinin (ART) belkemiğini ters transkriptaz

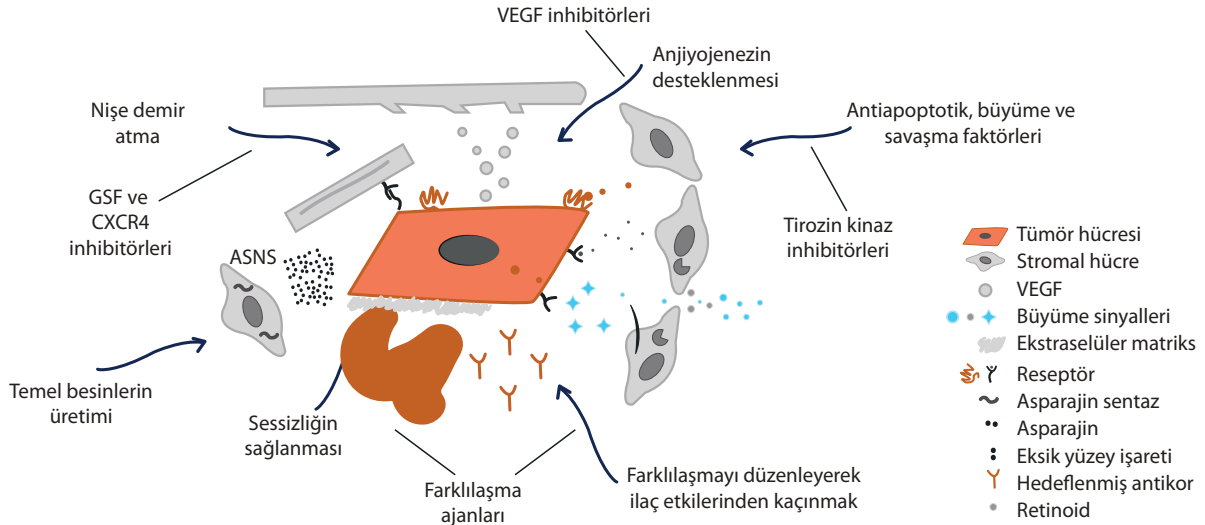
(*reverse transcriptase*; RT) inhibitörleri oluşturur. Burada 4 nükleoz(t)id analogları kullanılır (örn. pürinlerden adenin analogu: tenofovir, guanin analogu: abakavir; pirimidinlerden sitozin analogu: lamivudin veya emtrisitabin, timidin analogu: zidovudin gibi). Nükleoz(t)id RT inhibitörleri (NRTİ) kombine edilirken farklı nükleot(z)idi analogları kombine edilir. NRTİ'lerin tek tablet kombinasyonları TDF/FTC, ABC/3TC ve AZT/3TC'dir (ilaç kısaltmaları için Tablo 14.10'a bakınız). HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçlar Tablo 14.10'da özetlenmiştir. İki NRTİ ile 2 tam aktif ilaç içeren omurga oluşturulmuş olur. Bu omurganın yanına bir adet nükleoz(t)id olmayan RT inhibitörü (NNRTİ), proteaz inhibitörü (PI) veya integraz inhibitörü (İNSTİ) eklenir. NNRTİ olarak EFV, PI olarak LPV/r, İNSTİ olarak da DTG örnek verilebilir. Eğer dirençli bir HIV suşu söz konusu değilse, bu şekilde 3 tam aktif ilaçla tedaviye başlanır. Günümüzde tek tablet ilaçları yaygın kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan tek tablet rejimleri 2 NRTİ ve 1 İNSTİ içerir.

Naif, yani ilk kez tedavi alacak hastada genotipik direnç analizi yapılarak aktarılmış ilaç direncine bakılmalıdır. HIV genomunun ters transkriptaz ve proteaz genleri dizi analizi yapılarak ilaç ilişkili mutasyon varlığı açısından araştırılır ve sonuca göre ilaçlar seçilir. Bir ya da iki mutasyon ile etkinliğini yitiren ilaçlar düşük genetik bariyerli, üç ya da dört mutasyon ile etkinliğini yitirenler ise yüksek genetik bariyerli sayılmaktadır. Düşük genetik bariyerli ilaçlara NRTİ'lerden FTC, 3TC; NNRTİ'lerden EFV, NVP ve İNSTİ'lerden EVG, RAL örnek gösterilebilir. Yüksek genetik bariyerli ilaçlara ise İNSTİ grubundan DTG, BIC ve PI'lerden ritonavir ile güçlendirilmiş LPV, DRV örnek verilebilir. Aktarılmış ilaç direnci en çok NRTİ + NNRTİ içeren kombinasyonların virolojik başarısını etkiler. Yakın zamanda kullanıma girdiklerinden İNSTİ'lere karşı aktarılmış direnç beklenmemektedir.

En iyi kombinasyon hastaya göre değişir: virolojik etkinlik, toksisite, hap yükü, doz aralığı, olası ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri, en son ve önceki ilaç direnci sonuçları, eşlik



Şekil 14.6— HIV'ye etki eden ilaçlar.



Şekil 14.9— Tumor mikro-çevresi kemoterapiye duyarlılığını değiştiren farmakodinamik mekanizmalar.

bağlanarak büyür. Lamininden zengin mikro-çevre epitel hücrelerinde apoptozun baskılanmasına neden olur.

- **Tumor mikro-çevresinde gerekli besin maddelerinin üretilmesi:** Antineoplastik tedavilerinin etkisinden kurtulmak için tedavinin hedefi olan moleküller, tumorün mikro-çevresi tarafından oluşturulabilir. Örnek olarak, lösemik proliferasyon için gerekli olan asparajinin mezenkimal hücreler tarafından sentezinin artması (artmış asparajin sentetaz aktivitesine bağlı olarak) ortamdaki miktarını artırır. Bu durum terapötik etkisini asparajin düzeyinin azalmasıyla gösteren pegasparajinazın akut miyeloblastik lösemi (AML) tedavisinde etkisini azaltabilir.
- **Vaskülasyon:** Hücreler, mikro-çevrelerinde vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) gibi sitokinlerin serbestlenmesini artırarak anjiogenezi artırarak büyüme için ihtiyaç duydukları besinlere daha kolay ulaşırlar. VEGF reseptörlerine karşı geliştirilen bevasizumab, sunitinib veya sorafenib gibi inhibitörler anjiogenezi inhibe eder.
- **Bağlanma:** Kanser hücreleri tumor dışı stromal ve endotel hücrelerle etkileşerek mikro-çevresine bağlanır. Örneğin, lösemi ve prostat kanser hücreleri kök hücrelerinin kemik iliğine bağlanmasını sağlayan CXCR4 reseptörleri ekspres ederler. Pleriksafor gibi CXCR4 reseptör antagonistleri, hematopoetik malign hücrelerinin kemik iliğinden periferik dolaşıma geçmelerini sağlayarak, bu hücrelerin sistemik ilaçların sitotoksik etkilerine maruz kalmalarını sağlar.

Sitotoksik İlaçlar

Kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçlar yapısal ve etki mekanizmaları açısından farklılıklar gösterir. Bu ilaçlar hücre siklusunda etki gösterdikleri faza göre sınıflanabileceği gibi günümüzde çoğunlukla etki mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar. Alkilleyici ilaçlar, platinum bileşikler, anti-metabolitler, mitotik inhibitörler, topoizomeraz inhibitörleri, çeşitli etki mekanizmalarına sahip diğer ilaçlar olmak üzere gruplandırma yapılır.

Alkilleyici İlaçlar

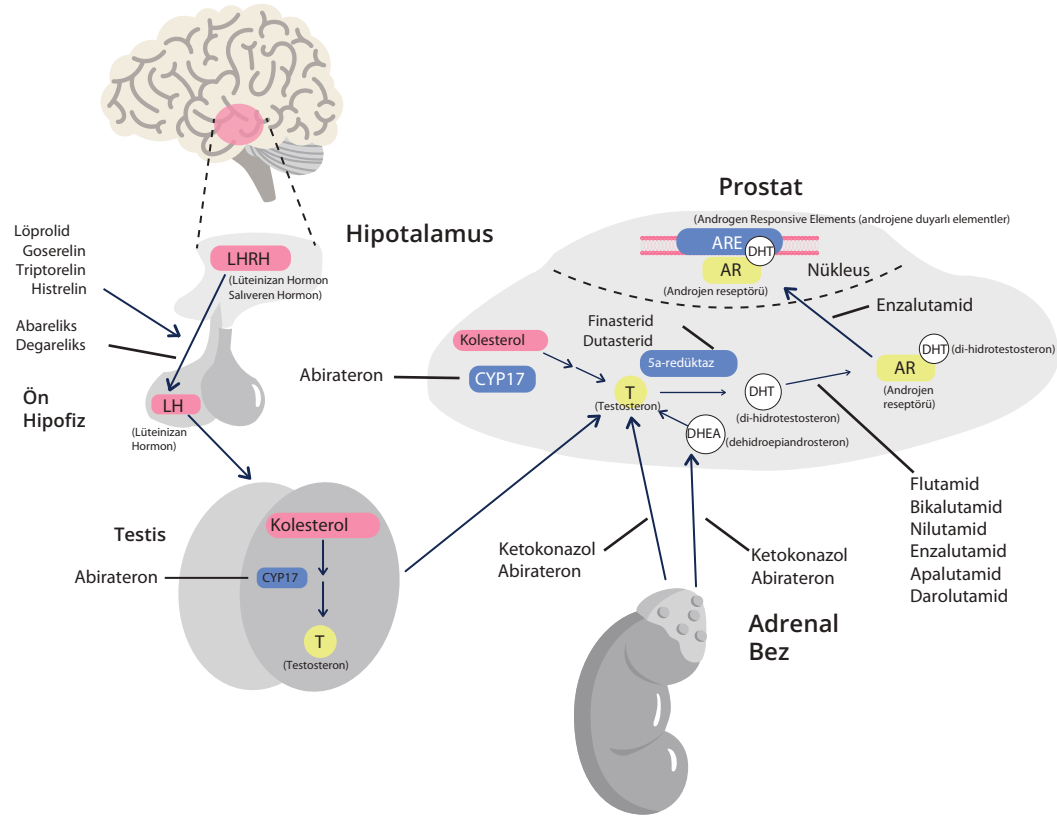
Bu grup en eski antikanser ilaçları içerir. Alkilleyici ajanlar, nükleik asit, protein ve düşük ağırlıklı moleküllerle kovalent bağlar oluşturarak pozitif yüklü polarize moleküllerin oluşumuna neden olur. Bu moleküllerin DNA elektronlarıyla etkileşimi sonucu, mutasyon ve hücre ölümüyle sonuçlanan değişiklikler olur. Tek işlevli olan bileşiklerin sadece bir tane alkilleyici bölgesi olduğu için çapraz bağlar oluşturamazlar. Ancak çift işlevli olanlar, iki nükleofil bölgesine bağlanarak DNA zincirleri arasında ve/veya tek zincirde karşılıklı bağlar oluştururlar. Sonuçta DNA replikasyonu inhibe edilir, bu da hücrelerde RNA ve protein üretimini engeller. Ayrıca DNA'nın bütünlüğü ve fonksiyonları bozulduğu için hücre ölümü gerçekleşir. DNA ile oluşturduğu kovalent bağlar, alkilleyici ilaçların sitotoksik etkiler için ortak özelliği olsa da bu ilaçların etkin oldukları hastalıklar, toksisite ve farmakolojik özellikleri birbirlerinden farklıdır. Bu farklılık moleküllerin alkilleyici olarak işlev görmeyen diğer bölümlerinin birbirinden farklı olmasına bağlıdır. Günümüzde kanser kemoterapisi için kullanılan alkilleyici ilaçlar 5 grup altında toplanmıştır (Tablo 14.20).

Alkil Sülfonatlar (Busulfan)

Bu grupta busulfan klinikte kullanımı olan tek ilaçtır. Guaninin N7 bölümüne bağlanarak DNA'da yapısal değişiklikler oluşturarak sitotoksik hasara yol açar.

Nitrojen Mustard (Siklofosfomid, İfosfamid, Melfalan, Klorambusil)

Sülfür hardal (mustard) gazının cilt, göz ve solunum sisteminde, kemik iliğinde (miyelosüpresyon, lenfoid hiperplazi) neden olduğu toksik yan etkilerinin gözlemlenmesinden sonra klinikte kullanılan ilk antikanser ilaçlardır. Karbonyum iyonlarıyla moleküllerin elektrondan zengin bölgeleriyle reaksiyona girerler. Reaktivite açısından birbirlerinden farklılık gösterirler. Mekloretamin akuöz formunda dayanıksızken, siklofosfamid karaciğerde metabolize edilerek aktif hale gelir.



Şekil 14.11— Antiandrojen tedavi.

tomi) veya ilaçlarla (GnRH antagonist veya agonistleri) gerçekleştirilebilir. Antiandrojenler, östrojenler ve steroidojenez inhibitörleri de prostat kanserinin hormonal tedavisinde yer almaktadır (Şekil 14.11).

Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT)

GnRH agonistleri hipotalamusta bulunan GnRH salgılanmasını artırıp ön hipofiz bezinde bulunan gonadotropik hücreleri uyarak LH salgılanmasına neden olur. LH testislerde bulunan Leydig hücrelerini uyarak testosteron salgılanmasına 1 neden olur. Testosteron prostat bezinde 5-alfa redüktaz enzimiyle dihidrotestosterona dönüştürülür. GnRH agonistlerinin ön hipofizi LH üretimi için uyarması serum testosteron seviyesinde ve tümörde 1-2 hafta devam eden alevlenmeye neden olur. GnRH agonistlerinin uygulamasını takip eden 1. haftada yüksek testosteron düzeyinin neden olduğu negatif geribildirim mekanizmalarıyla gonadatropik hormon sentezi azalır, 3-4 hafta sonra testosteron düzeyinde kastrasyon seviyesine kadar gerileme gerçekleşir. ADT ile adrenal korteks kaynaklı androjenlerin salınımı inhibe edilmez. GnRH antagonistlerinin klinik olarak GnRH agonistlerine üstünlüğü yoktur. İlk GnRH antagonistleri olan setoreliks ve abareliks alerjik reaksiyonlara neden oldukları için klinik uygulamada kullanılmazlar. Son yıllarda klinik kullanımına giren degareliks sistemik alerjik reaksiyonlara ve alevlenme şikayetlerine neden olmaz. Uygulama sonrası ilk 8-24 saat içinde serum testosteron düzeyini %90-95 oranında düşürür; ancak prostat dokusunda da aynı hızla dihidrotestosteron (DHT) düzeyinde azalma olup olmadığı tam bilinmemektedir. GnRH

agonistleri olan leuprolid ve gosereline göre 3 aylık uygulama olarak değil aylık uygulama yapılır. ADT orta ve yüksek riskli prostat kanseri tedavisinde uygulanır.

Androjen Reseptörlerini Hedef Alan Tedaviler (Anti-Androjenler)

Anti-androjenler (AA), testosteron ve dihidrotestosteronun androjen reseptörlerine (AR) bağlanmasını kompetitif olarak engeller. LH düzeyini ve dolayısıyla testosteron düzeyini değiştirmezler. Bu nedenle libido ve potens korunur. İleri evre prostat kanserinde ADT veya cerrahi kastrasyon sonucu oluşan alevlenme reaksiyonlarını önlemek amacıyla uygulanır. AA ilaçlar yapılarında steroid bulunup bulunmamasına göre sınıflandırılır. Siproteron asetat ve megestrol asetat steroid yapıdadır. Flutamid, bicalutamid ve nilutamid, enzalutamid steroid yapı bulundurmayan AA'lerdir. Enzalutamid FDA tarafından son yıllarda onay almış AA'lerden biridir. AR'lerine bağlanma afinitesi bicalutamide göre 5-8 kat daha fazladır. Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserinin tedavisinde kemoterapi öncesi veya sonrası uygulanabilir (Tablo 14.29).

Total Androjen Blokaj (TAB) Tedavisi

ADT'ler, AA ilaçlarla kombine edilerek maksimum androjen blokajı hedeflenir. ADT ve AA tedavilerinin kombinasyonu total androjen blokaj tedavisi (TAB) olarak adlandırılır. Prostat kanserinde TAB için sıklıkla GnRH agonisti leuprolid, goserelin, triptorelin, histrelin, ve nafarelin kullanılır.

- İlaç tedavisine neden ihtiyaç duyulduğu hastaya/hasta yakınına açıklanmalıdır.
- İlaç kutularının üzerindeki etiketler okunur halde olmalıdır; eczacı tarafından kullanım talimatları anlaşılır ve okunur biçimde kutu üzerine yazılmalıdır.
- Hem hastaya hem de yakınına ilaç kullanım talimatları dikkatlice anlatılmalıdır; gerekirse yazılı olarak verilmelidir.
- Tedavi şemasının hastaya/hasta yakınına bir deftere işlenmesi öğütlenabilir. İlaç tedavisinin izlenmesi gerekirse bu sağlanmalıdır.
- Düzenli olarak kan testleri veya tedaviye özgü takipleri yaptırılmalı; olası advers etkiler ve/veya toksisite yönünden değerlendirilmelidir.
- Tedavi planı düzenli olarak gözden geçirilmeli ve artık gereksinim olmayan ilaçlar kesilmelidir.

15.3. ÇOCUKLARDA AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Çocuklarda İlaç Kullanımını Etkileyen Faktörler

Çocuklarda ilaç kullanımı, bu popülasyonda yaygın görülen hastalıklardan, hastalık yanıtına, çocukluk çağına fizyolojisinden ilacın uygulama ve uyunc sorunlarına dek belirli faktörlerden etkilenir (Şekil 15.1). Bunların içinde kuşkusuz en önemlilerinden biri, çocukluk çağına dinamik ve değişken fizyolojisinin vücut-ilaç ilişkisinde farklılıklara yol açmasıdır. Bu farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar ilaçlardan beklenen etkililik, güvenlik ve uygunluk profilinin hassas bir biçimde ele alınmasını gerektirir. Üstelik bu farklılıklar kendi içinde yaş grubuna bağlı olarak da değişkenlik sergiler.



Şekil 15.1— Çocuklarda ilaç kullanımını etkileyen faktörler.

Farmakokinetik Faktörler

Özellikle küçük yaş grupları olmak üzere çocukların fizyolojisi farmakokinetik süreçlerin tümünü çeşitli düzeylerde etkiler (Tablo 15.3):

Absorpsiyon

Küçük yaş gruplarında belirgin olmak üzere mide boşalmasının uzaması, mide asit salgısının yetersizliği ve gastrointestinal yavaşlama ağızdan alınan ilaçların emilimini değiştirir. Örneğin, yenidoğanlar ve infantlarda mide asit salgısının az olması aside dayanıksız oral penisilinlerin biyoyararlanımını artırmaktadır. Küçük yaşlarda deri de nispeten daha ince olduğu için topikal yoldan uygulanan ilaçların sistemik etkileri ve güvenlik sorunları daha kolay ortaya çıkabilir.

Dağılım

Başta yenidoğanlar olmak üzere vücut sıvıları, kas ve yağ oranı bileşiminin farklı olması hidrofilik ve lipofilik ilaçların dağılımını etkiler. Hidrofilik ilaçların hücre dışı sıvıya dağılması ve etkili konsantrasyonlara ulaşabilmesi için daha yüksek doz ile tedaviye başlanması gerekebilir. Plazma protein oranının düşük olduğu küçük çocuklarda plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek olan ilaçların serbest ilaç konsantrasyonunun göreceli artışına ve advers etki sorunlarına yol açabilir. Yenidoğanlarda kan beyin bariyerinin henüz gelişmemiş olması, ilaçların santral sinir sistemi etkilerinde artışa neden olabilir. İlaçların belirli dokulara sıkıca bağlanıp depo edilmeleri anlamına gelen sekestrasyon da çocuklardaki bazı ilaçların kullanımı açısından önemlidir. Örneğin tetrasiklin kalsiyum ile şelasyon yaptığı için kemik dokusunda ve dişlerde birikir; özellikle dişlerde kalıcı renk değişikliği yaptığı için 8 yaşına kadar olan çocuklarda kullanılmaz.

Metabolizma

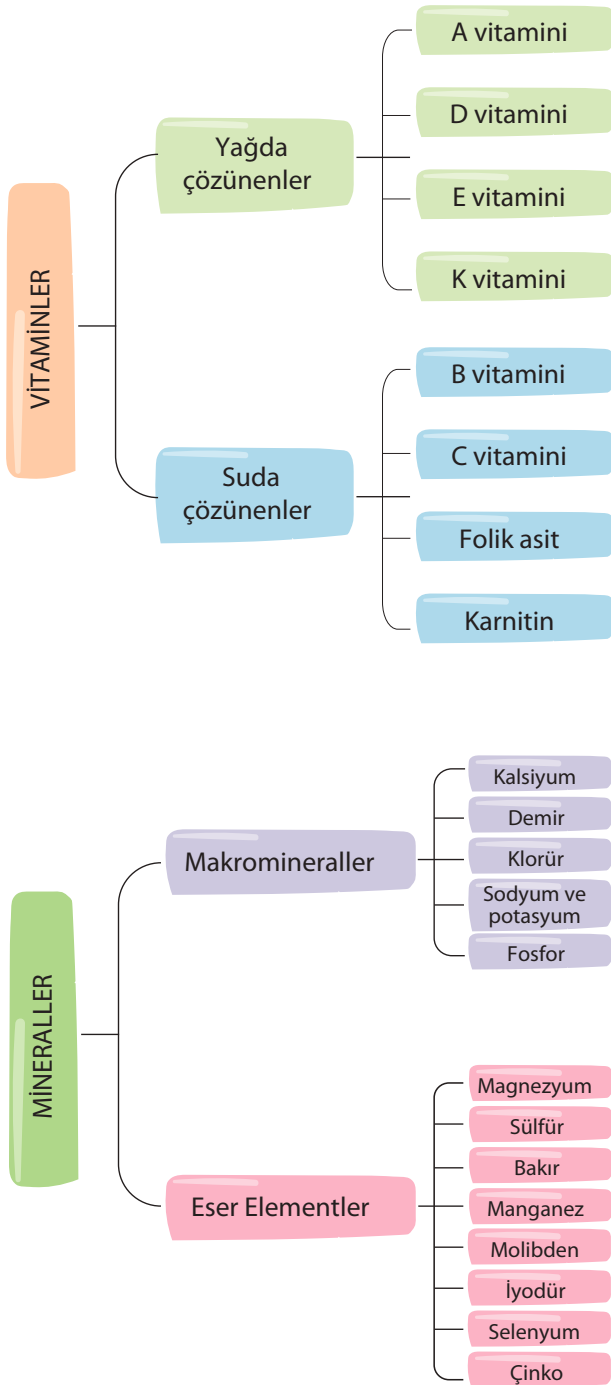
Karaciğer ilaçların biyotransformasyonunda önemli rol oynar. Özellikle yaşamın ilk iki yılında metabolizmadan sorumlu enzimler henüz olgunlaşmayabileceği ve düşük/yavaş aktiviteye sahip olduğu için ilaçların toksisitesinde artış ve bazen de etkilerinde gecikme meydana gelebilir. Örneğin, yenidoğan ve infantlarda yetersiz enzim aktivitesi nedeniyle teofilin, diazepam ve morfinin hepatik klirensi azalır ve bu ilaçların toksisitesinde artış gözlemlenebilir.

Eliminasyon

İlaçların atılımındaki kritik organ olan böbrek fonksiyonları da yenidoğan ve infantlarda henüz tam olarak gelişmemiş

Tablo 15.3 • Çocuklarda ilaç kullanımında etkili farmakokinetik faktörler

Emilim	Dağılım	Metabolizma	Atılım
• Yavaş mide boşalması • Yetersiz mide asit salgısı • Düzensiz bağırsak motilitesi	• Yüksek miktarda toplam vücut sıvısı ve kan hacmi • Yenidoğanlarda yüksek kalp debisi ve kan akım hızı • Gelişmemiş kan beyin bariyeri • Sekestrasyon	• Enzim aktivitesinde yetersizlik • Yavaş metabolizma	• Düşük kapasite • Yavaş GFR



Şekil 15.3— Vitamin ve minerallerin sınıflandırılması.

SUDA ÇÖZÜZEN VİTAMİNLER

B1 Vitamini (Tiamin)

Tiamin ihtiyacı metabolizmanın ve karbonhidrat metabolizmasının hızlandığı egzersiz, ateş, hipertiroidizm, gebelik ve laktasyon gibi durumlarda artar; kan glikozunun enerjiye dönüşmesi ve depolanması için gerekli bir vitamindir.

B1 vitamini, ince bağırsakta absorbe edilirken, idrarla ve çok az oranda safrayla atılır. Karaciğer, kalp, böbrekler, iskelet kası ve beyinde en yüksek konsantrasyonda bulunur. Biyolojik yarılanma ömrü 10-20 gün arasında değişir. Fosfo-

rile formu, karbonhidrat metabolizmasında gerekli enzimler için kofaktör görevi yapar. Mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber, tiamin sinir iletiminde de rol oynar. Bu sebeple tiamin eksikliğinde, *beriberi nöropatisi* veya *kuru beriberi* olarak bilinen nöropatik bulgular görülür. Bu nöropatinin altında yatan olası mekanizmalar, tiaminin glutamat ve γ -amino-büyük asit sentezinde ve miyelin kılıfının onarımında rol oynaması olabilir. Ayrıca tiamin, serotonerjik ve kolinerjik sinir iletimine ve sinaptik aksonal iletime de katkıda bulunur.

B1 Vitamin Ölçümü

Tam kanda veya eritrositlerde tiamin veya fosforile hali olan tiamin pirofosfat (TTP) ölçülebilir. Sistemik inflamasyon durumunda hatalı düşük sonuç verebileceği için, bu testin kullanımı sınırlıdır. B1 vitamini için normal kabul edilen kan konsantrasyon aralığı yaklaşık olarak 70-180 nmol/l (3,0-7,7 $\mu\text{g/dl}$)'dir. Hipoalbuminemi durumunda B1 vitamin seviyesi için farklı sonuçlar elde edilebilir ve bu konuda henüz bir netlik yoktur. Kan konsantrasyon ölçümünün yanı sıra, 5 mg tiamin yükleme dozu öncesi ve sonrasında idrarda da tiamin seviyesi ölçülebilir.

B1 Vitamin Eksikliğinin Nedenleri ve Belirtileri

Alkolizm, tiamin eksikliğinin en önemli nedenlerinden biridir; alkol, tiamin yıkımına neden olur. B1 vitamin eksikliğinin başlıca bulguları, zayıflamış koordinasyon, çabuk yorulma, zayıflamış bellek, uyku bozuklukları, irritabilite, ağrı, sindirim bozukluğu, ödem, konstipasyon ve iştahsızlıktır. B1 vitamin eksikliği, iki klinik tabloya sebep olur: Beriberi (erişkin ve çocukluk çağı) ve Wernicke-Korsakoff sendromu. Her iki beriberi tipinde de hastalar, ağrı ve paresteziden şikayetçidir.

Yaş (ıslak) beriberi, miyokardın enerji metabolizmasının bozulması ve disotonomiye bağlı olarak gelişen kardiyovasküler belirtilerle karakterizedir. Yaş beriberi, üç ay boyunca tiaminden yoksun diyet ile beslenen kişilerde ortaya çıkabilir. Kalbin büyümesi, taşikardi, yüksek debili konjestif kalp yetmezliği, periferik ödem ve periferik nörit görülebilir. *Kuru beriberide ise*, refleksler azalır, beraberinde motor ve duysal sistemlerde simetrik periferik nöropati görülür. Nöropati daha çok alt ekstremiteleri etkiler ve hastalar oturur pozisyonlardan ayağa kalkmakta zorlanır. *İnfantral beriberi*, tiamin eksikliği olan kadınların sütüyle beslenen bebeklerde ve ilk yaşlarda olup, kalp yetmezliği ve nörolojik sorunlar görülür. *Gastrointestinal beriberi*, yeni tanımlanmıştır. Ağrının eşlik ettiği intestinal iskemi ve dirençli serum laktat yükselmesiyle karakterizedir. *Wernicke-Korsakoff sendromunda ise*, alkolik hastalarda veya kronik tiamin eksikliği olanlarda santral sinir sistemi etkilenir. Wernicke ensefelo-patisi olarak bilinen klinik tablo oluşur. Dil ve göz kaslarında felce bağlı olarak gelişen oftalmopleji, nistagmus, mental konfüzyon, ataksi ve Korsakoff psikozundakine benzer bellek sorunları ortaya çıkar. Bu sebeple hastalık Wernicke-Korsakoff sendromu olarak adlandırılır.

B1 Vitamin Toksisitesi

Suda çözünen vitamin grubunda olduğu için vücutta birikmez ve herhangi bir toksisite riski bildirilmemiştir.

- Bu ilaç ya da yöntemin kullanılmasının dışında alternatif bir tedavinin bulunmaması,
- Bu ilaç ya da yöntemin kullanılması gerekliliğinin, önceden kullanılan bir başka yasaklı madde ya da yöntemin kullanılmış olması nedeniyle doğmamış olmasıdır. Örneğin; sporcunun bir diüretik ilaç kullanması gerektiğinde bu diüretik hipertansiyon veya ödem tedavisi nedeniyle kullanıldıysa TAKİ başvurusunun değerlendirilebileceği ancak bir diüretik ilaç kullanılan yasaklı başka bir maddenin (örneğin, anabolik steroid) idrarda tespit edilmemesini sağlamak amacıyla kullanılmasının TAKİ olarak kabul edilemeyecektir.

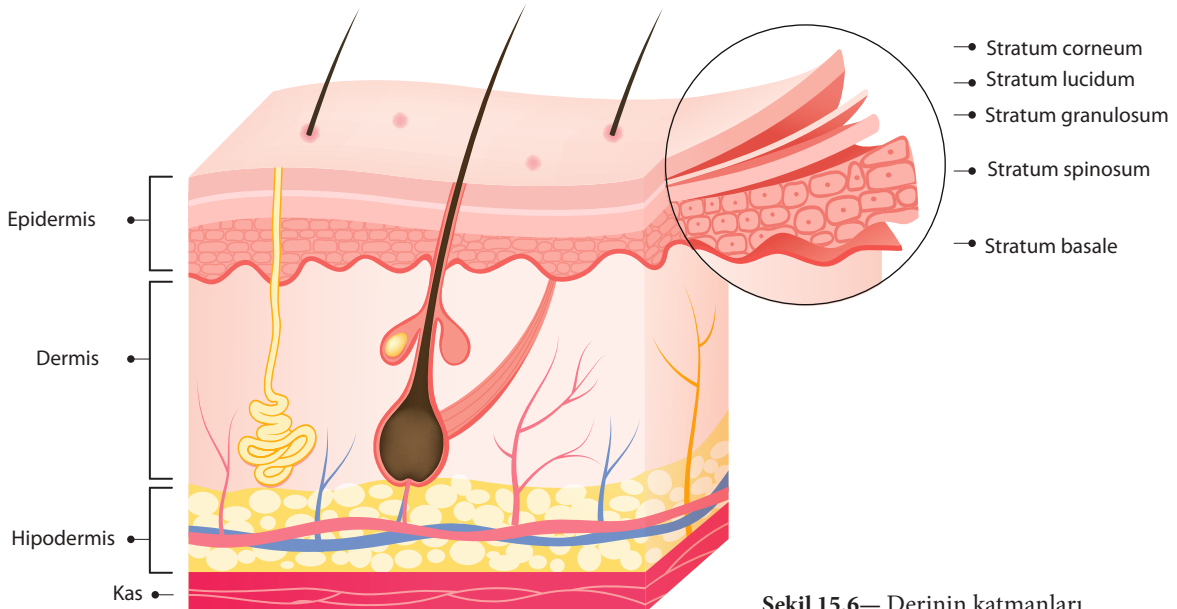
Sporcu başvuruda bulunurken tedaviyi uygulayan doktorun da başvuru sırasındaki anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarını belgeleriyle bildirmesi, tedavi kararını ve neden başka bir tedavi kullanılmadığını açıklaması ve TAKİ formunu imzalaması gerekmektedir. TAKİ formu Türkiye’de Bağımsız Ulusal Doping Mücadele Kurulu olarak yetkilendirilmiş tek kuruluş olan Türkiye Doping Mücadele Komisyonu (TDMK)’na iletilir. TDMK ise bu başvuruyu yine bağımsız çalışan Tedavi Amaçlı Kullanım İstisnası Kurulu’na (TAKİK) iletir. TAKİK, başvurunun tamamlanıp tüm belgelerin teslim alınmasından itibaren yirmi bir gün içinde kararını tamamlar ve sonucu TDMK’ya bildirir. TDMK ise sporcuya başvurusunun sonucunu yazılı olarak bildirir. Sporcunun disiplin cezası alınması için bu başvurunun onaylanması gerekir. Yalnızca başvuru yapılması sürecin onayla sonuçlanacağını garanti etmemektedir. Bu nedenle sporcular olası disiplin cezalarıyla karşılaşmamak için TAKİ sürecini dikkatle tamamlamalıdır.

Sonuç olarak, sporcularda gerek tedavi amaçlı gerekse sportif performansı etkileme amacıyla ilaç kullanımı yaygındır. Sporcuların ilaç kullanımı sonucu sağlıklarının ve sportif performanslarının olumsuz etkilememesi aynı zamanda olası disiplin cezaları ile karşılaşmamaları için akılcı ilaç kullanımı yaklaşımı benimsenmelidir. Bu yaklaşımın uygulanması ve kontrolünde sporcu, antrenör ve sağlık ekibi bir takım halinde ve dikkatle çalışmalıdır. Hekim, sporcunun sağlık sorunları için yetersiz tedavi almasına izin vermeden, doğru farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımlarla, sporcu

özelinde bireyselleştirilmiş olarak korunma, tedavi ve rehabilitasyon süreçlerini yönetmelidir. Tedavi öncesi, sırası ve sonrasında eşzamanlı olarak takımın tüm paydaşlarının bilgilendirilmesi ve değişen bilgilerin güncel tutulmasına özen gösterilmelidir. Spor federasyonları denetleyici, kural ve yasa koyucular ise düzenleyici görevlerini yaparak sporcular için güvenli ortamı sağlamalıdır. Bu özel popülasyonda ilaçların güvenliği ve etkinliği ile ilgili bilimsel çalışmaların artırılarak, sporcularla çalışan hekimlerin en uygun stratejileri belirlerken yararlanacağı kaynakların oluşturulmasına olanak sağlanmalıdır.

15.11. DERİ FİZYOLOJİSİNE BAKIŞ

Deri (cutis), vücudun tüm dış yüzeyini kaplar. Temel işlevi vücut için fizyolojik olarak önemli bileşenlerin kaybını önlemek ve vücudu zorlu çevresel koşullara karşı korumaktır. Vücudu patojenlere, ultraviyole (UV) ışığına, kimyasallara ve mekanik yaralanmalara karşı korur ve fiziksel bir bariyer işlevi görür. Ayrıca, vücut sıcaklığını ve terlemeyi de düzenleyerek su ve elektrolit kayıplarını önler. Bunun yanında derinin duysal işlevi bulunur. Yapısındaki reseptörlerle dokunma, ağrı, sıcaklık, basınç ve vibrasyonun algılanmasını sağlar. Dış ajanlara karşı güçlü bir bariyer sağlamasının yanı sıra enfeksiyonlara karşı deride bulunan antimikrobiyal peptitler ve lipitler, bakteri membranlarına karşı biyomoleküler bir bariyer oluştururlar. Deri ayrıca tümör bağışıklığında, otoimmünite ve alerji gibi birçok inflamasyon süreçlerinde yer alan karmaşık bir organdır. Derinin katmanları, epidermal ve dermal kalınlığa, epidermal uzantıların dağılımına, melanosit (pigment içeren hücreler) içeriğine ve yapı ile işlevlerine bağlı olarak farklı özellikler gösterir. Avuç içlerinde ve ayak tabanında, epidermis tabakası, stratum corneum ve stratum granulosum arasında ek bir katman, *stratum lucidum* bulunur ve bu nedenle en kalın dokulardır. Deri, dıştan içe doğru; **epidermis (üst deri)**, **dermis (deri)** ve **hipodermis (alt deri)** olmak üzere üç ana yapısal katmandan oluşur (Şekil 15.6).



Şekil 15.6— Derinin katmanları.

ler. *Mekanoreseptörler*, fiziksel deformasyon yapan uyarımları algılar. Basınç, dokunma, gerilme ve sese yanıt olarak mekanik kapılı iyon kanallarıyla cevap verirler. İnsan derisinde dört ana dokunsal mekanoreseptör vardır: *Merkel diskleri*, *Meissner cisimleri*, *Ruffini sonlanmaları* ve *Pacinian cisimleri* (Şekil 15.10). Beşinci tip bir mekanoreseptör olan *Krause cisimleri* ise yalnızca genital bölge derisinde bulunur. Otonom innerasyon damar sistemindeki tonus değişiminden, kıl kökündeki pilomotor uyarımdan ve terlemeden sorumludur. *Serbest sinir uçları* epidermise uzanarak ağrı, sıcak ve soğuk algısının gerçekleşmesini sağlar. Daha çok stratum granulozum tabakasında bulunur ve çoğu saç kökünü çevreler. *Merkel diskleri* hafif dokunuşu algılar ve bazal tabaka katmanına ulaşır. Diğer sinir uçları cildin daha derin kısımlarında bulunur ve derin basıncı algılayan *Pacinian cisimleri*, dermal papilla seviyesinde düşük frekanslı uyarımı algılayan *Meissner* ve basıncı algılayan *Ruffini sonlanmalarını* içerir.

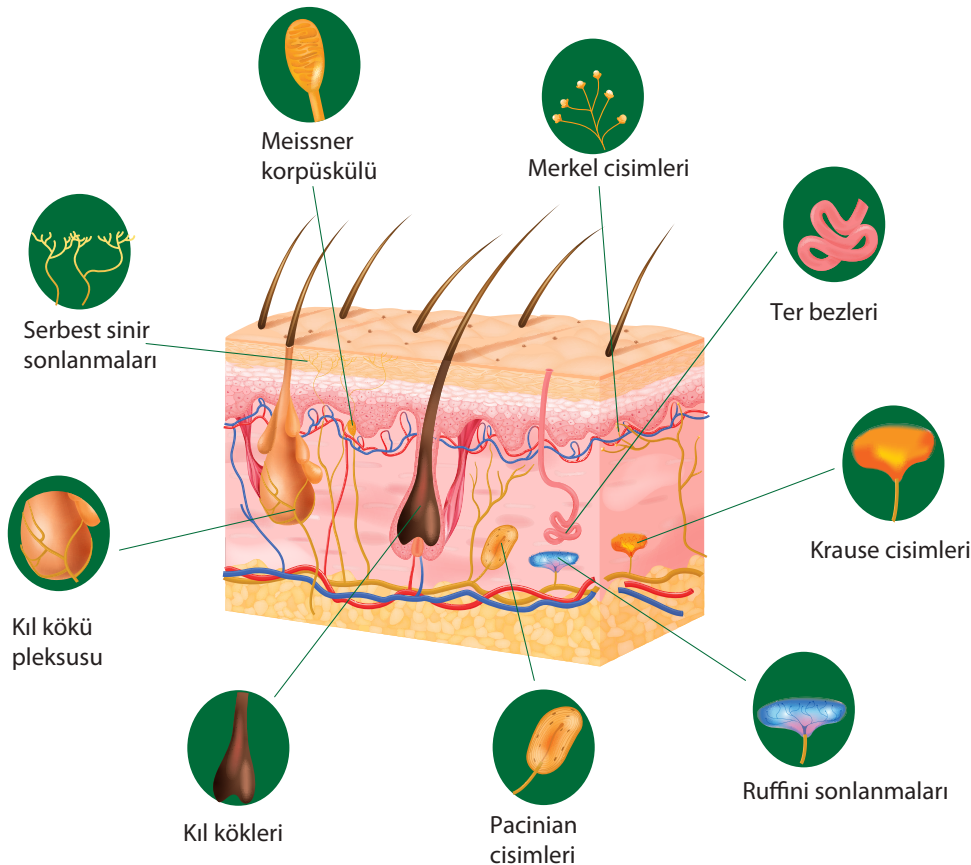
Dermatomlar ve Spinal Sinir Kökleri

Vücudumuzdaki tüm kaslar omurgada bulunan omurilik sinirleri ile iletişim halindedir. Omurga, anterior ve posterior sinir köklerini bulunduran 31 segmente ayrılır. Anterior sinir kökleri, vücuttaki motor sinyallerden sorumlu iken, arka sinir kökleri ağrı veya diğer duysal sinyallerin alınımından sorumludur. Anterior ve posterior sinir kökleri, omurga sinirlerini oluşturmak için sağ ve sol tarafta birleşir. Her iki taraftaki 31 omurga segmenti, 8 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 1 koksigeal spinal siniri oluşturur. Bu sinir ağı oldukça karmaşıktır; ancak yine de bu dallanan

sinirleri bulundukları bölüm ve omurgadaki sinir kökleri açısından izlemek mümkündür. İlk servikal spinal sinir hariç, bu spinal sinirlerin her biri için spesifik dermatomlar vardır. Dermatomlar, vücudun belli bölgelerindeki duysal sinir kökleri ile bağlantıda olan ve bu sinir kökleri tarafından innerve olan anatomik deri bölgeleridir. İnsan vücudunda bulundukları omurga düzeyine göre numaralandırılan 30 **dermatom** vardır (Tablo 15.10). Dermatomlar sadece deri için geçerli olup dermatom haritaları ile gösterilirler. Omurga kanalından çıkan ve dalları vücudun periferine yayılan bu sinirler dermatom alanlarını oluştururlar. Vücuttaki belirli bölgelerden gelen duysal sinyaller de ağrı, dokunma, sıcaklık gibi omuriliğe iletirler. Dermatomlar spinal kord yaralanmaları ve spinal lezyonlarda sinir hasarının seviyesini belirlemede ve teşhiste önem taşırlar. Boyunda bulunan servikal sinir kökleri genellikle baş, yüz, boyun, omuzlar, kollar ve ellerin bir kısmına dallanırlar. Gövde içerisinde yer alan torasik sinir kökleri ise göğüs ve karın derisinden uyarı alır. Alt sırtta bulunan lumbal ve sakral sinir kökleri ise kalça, kasık, bacaklar, ayak bilekleri ve ayakların etrafındaki deri bölgelerinden sinyal iletir.

Deri Florası

Deri yüzeyi 4,0 ile 7,0 arasında değişen pH değerine sahiptir. Stratum corneum (SC)'daki bu asidik pH, derinin sağlığı ve mikrobiyoflorasının kontrolünün yanında optimal bir lipid bariyerinin oluşumunu ve SC'nin homeostazını sağlar. SC'deki asiditenin olası sebebi olarak aktif ve pasif metabolik süreçler öne sürülmektedir. Epidermisteki pasif metabolik süreçler



Şekil 15.10— Deride bulunan reseptörler.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

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

İSTANBUL

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

KADIKÖY

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



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



ISBN: 978-975-277-909-9

